



УКРАЇНА

(19) UA (11) 91992 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 275/00

A61K 31/425

A61K 31/427

A61K 31/4427

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 31/506

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 9/00

A61P 9/10 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) НЕАНИЛІНОВІ ПОХІДНІ 1,1-ДІОКСИДІВ ІЗОТІАЗОЛ-3(2Н)-ОНУ ЯК МОДУЛЯТОРИ Х-РЕЦЕПТОРА ПЕ-  
ЧІНКИ

1

2

(21) а200707236

(22) 09.01.2006

(24) 27.09.2010

(86) PCT/SE2006/000029, 09.01.2006

(31) 0500055-9

(32) 10.01.2005

(33) SE

(46) 27.09.2010, Бюл.№ 18, 2010 р.

(72) БРОО АНДЕРС, SE, ГОЛМ ПАТРИК, FI, ДЖАД-  
КІНС РОБЕРТ, SE, ЛІ ЛАННА, SE, ЛІНДСТЕДТ-  
АЛЬСТЕРМАРК ЕВА-ЛОТТЕ, SE, САНДБЕРГ ПЕ-  
РНИЛЛА, SE, СВАНСОН МАРИАННЕ, SE, ВЕЙ-  
ДОЛЬФ ЛАРС, SE, БРІКМАНН КАЙ, SE

(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE

(56) WO 0021927 A2

WO 0174771 A1

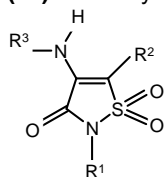
US 20030195238 A1

WO 0103705 A1

WO 0054759 A2

WO 2004111022 A1

(57) 1. Сполука загальної формули (I)



формула (I)

або її фармацевтично прийнятна сіль,  
де

R<sup>1</sup> - X, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup> або NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>,

або R<sup>1</sup> - циклоалкіл або гетероцикліл, кожний з яких заміщений, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> або NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>,

або R<sup>1</sup> - феніл або гетероарил, кожний з яких заміщений, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: галоген (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OSO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NH<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NHC(O)R<sup>b</sup>, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, як варіант, заміще-

(13) C2

(11) 91992

(19) UA

X - насичений або ненасичений алкіл з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що має 1-6 атомів карбону, де вказаний алкіл може, як варіант, бути перерваним O, S, SiR<sup>b</sup>, S(O), SO<sub>2</sub>, C(O), NR<sup>a</sup>.

OC(O), C(O)O, NR<sup>a</sup>C(O), C(O)NR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup> або NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>;

Y, котрий приєднаний до нітрогену у 2-позиції ізо-тіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду, є насиченим або ненасиченим алкілом з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що має 1-3 атоми карбону, де вказаний алкіл може, як варіант, бути перерваним чи закінченим одним з групи: O, S, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O), SO<sub>2</sub>, C(O), OC(O), C(O)O, NR<sup>c</sup>C(O), C(O)NR<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>, та/або Y заміщено, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: OH, F, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup> або SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>; Z приєднаний до E або Het<sup>4</sup> та одного з групи: Q, Het<sup>1</sup>, R або Het<sup>2</sup>, і є насиченим або ненасиченим алкіленом з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що має 1-6 атомів карбону, де вказаний алкілен може, як варіант, бути перерваним чи закінченим одним з і групи: O, S, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O), SO<sub>2</sub>, C(O), OC(O), C(O)O, NR<sup>a</sup>C(O), C(O)NR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>, або є одним з наступного: O, S, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O), SO<sub>2</sub>, C(O), OC(O), C(O)O, NR<sup>c</sup>C(O), C(O)NR<sup>c</sup>, NR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>, та/або Z заміщено, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: OH, F, CN, NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, C(O)R<sup>c</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>c</sup>, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O)R<sup>c</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, феніл, фенілC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, SR<sup>b</sup>, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, OR<sup>b</sup>;

M - насичене або ненасичене неароматичне моноциклічне кільце, скомпоноване з 3, 4, 5, 6, 7 або 8 атомів карбону, або насичена чи ненасичена неароматична або частково ароматична біциклічна кільцева система, скомпонована з 8, 9 або 10 атомів карбону;

E - насичене або ненасичене неароматичне моноциклічне кільце, скомпоноване з 3, 4, 5, 6, 7 або 8 атомів карбону, або насичена чи ненасичена неароматична або частково ароматична біциклічна кільцева система, скомпонована з 8, 9 або 10 атомів карбону, кільце приєднане, якщо не вказане інше, через його неароматичну частину до нітрогену у 4-позиції на ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиді;

A - ароматичне моноциклічне кільце, скомпоноване з 6 атомів карбону, або ароматична біциклічна кільцева система, скомпонована з 10 атомів карбону;

P приєднаний до нітрогену у 4-позиції на ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиді і є насиченим або ненасиченим алкіленом з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що має 1-6 атомів карбону, де алкілен є, як варіант, перерваним чи закінченим одним з групи: O, NR<sup>a</sup>, S, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O), SO<sub>2</sub>, C(O), OC(O), C(O)O, NR<sup>a</sup>C(O), C(O)NR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>, та/або P заміщено, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(O)R<sup>c</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, феніл, фенілC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, SR<sup>b</sup>, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup> або OR<sup>b</sup>;

Q - насичене або ненасичене неароматичне моноциклічне кільце, скомпоноване з 3, 4, 5, 6, 7 або 8 атомів карбону, котре заміщено, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>,

C(O)R<sup>b</sup>, фенілC<sub>1</sub> алкіл, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> або NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>;

R - феніл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: галоген (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, фенілC<sub>1</sub>алкіл, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OSO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NHC(O)R<sup>b</sup>, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> або NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>;

T приєднаний до M, Het<sup>3</sup>, A або Het<sup>5</sup> та одного з групи: Q, Het<sup>1</sup>, R або Het<sup>2</sup>, та є метиленом або одним з наступного: O, NR<sup>a</sup>, S, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O), SO<sub>2</sub>, C(O), OC(O), C(O)O, NR<sup>a</sup>C(O), C(O)NR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup> або NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>;

Het<sup>1</sup> - насичене або ненасичене неароматичне 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- або 10-членне моноциклічне кільце, у котрому один або більше атомів у кільці не є карбонами і незалежно вибрані з одного або більше, наприклад, нітрогену, кисню або сульфуру, і де кільце, як варіант, є заміщеним одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, фенілC<sub>1</sub>алкіл, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> або NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>;

Het<sup>2</sup> - ароматичне 5- або 6-членне моноциклічне кільце, у котрому один або більше атомів у кільці не є карбонами і незалежно вибрані з одного або більше, наприклад, нітрогену, кисню або сульфуру, та котре є заміщеним одним або більше з незалежно вибраного з групи: галоген (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, фенілC<sub>1</sub>алкіл, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OSO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NHC(O)R<sup>b</sup>, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, як варіант, заміщений одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> або NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>;

Het<sup>3</sup> - насичене або ненасичене неароматичне 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- або 10-членне моноциклічне кільце або насичена чи ненасичена неароматична або частково ароматична 9- або 10-членна біцик-

лічна кільцева система, де один або більше атомів у моноциклічному кільці або біциклічній кільцевій системі не є карбонами і незалежно вибрані з одного або більше, наприклад, нітрогену, кисню або сульфуру;

Het<sup>4</sup> - насичене або ненасичене неароматичне 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- або 10-членне моноциклічне кільце або насичена чи ненасичена неароматична або частково ароматична 9- або 10-членна біциклічна кільцева система, де один або більше атомів у моноциклічному кільці або біциклічній кільцевій системі не є карбонами і незалежно вибрані з одного або більше, наприклад, нітрогену, кисню або сульфуру, кільце приєднане, якщо не вказане інше, через його неароматичну частину до нітрогену у 4-позиції на ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиді; Het<sup>5</sup> - ароматичне 5- або 6-членне моноциклічне кільце або ароматична 9- або 10-членна біциклічна кільцева система, де один або більше атомів у моноциклічному кільці або біциклічній кільцевій системі не є карбонами і незалежно вибрані з одного або більше, наприклад, нітрогену, кисню або сульфуру;

R<sup>a</sup>, незалежно, - H або насичений або ненасичений C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл з лінійним або розгалуженим ланцюгом, заміщений, як варіант, одним або більше F; R<sup>b</sup>, незалежно, - насичений або ненасичений C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл з лінійним або розгалуженим ланцюгом, заміщений, як варіант, одним або більше F; та R<sup>c</sup>, незалежно, - H або насичений або ненасичений C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл з лінійним або розгалуженим ланцюгом, заміщений, як варіант, одним або більше F.

2. Сполука за п.1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R<sup>1</sup> - X, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup> або C(O)R<sup>b</sup>;

або R<sup>1</sup> - циклоалкіл або гетероцикліл, кожний з яких заміщений, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup> або C(O)R<sup>b</sup>;

або R<sup>1</sup> - феніл або гетероарил, кожний з яких заміщений, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: галоген (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, як варіант, заміщений одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>;

або R<sup>1</sup> - циклоалкілґ або гетероциклілґ, де кожний циклоалкіл або гетероцикліл заміщений, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>;

або R<sup>1</sup> - фенілґ або гетероарилґ, де кожний феніл або гетероарил заміщений, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: галоген (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>;

R<sup>2</sup> - феніл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: галоген (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>.

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

R<sup>1</sup> - X, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup> або NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>.

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

R<sup>1</sup> - X, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup> або C(O)R<sup>b</sup>.

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

R<sup>3</sup> - X, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup> або NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>.

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

R<sup>3</sup> - MP або Het<sup>3</sup>P, де кожний M та Het<sup>3</sup> заміщений, як варіант, на неароматичному кільці одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, Q, QT, Het<sup>1</sup>, Het<sup>1</sup>T, R, RT, Het<sup>2</sup>, Het<sup>2</sup>T, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> або NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>,

і де кожний M або Het<sup>3</sup> заміщений, як варіант, на ароматичному кільці одним або більше з незалеж-

та кожний Е або Нет<sup>4</sup> заміщений, як варіант, на ароматичному кільці одним або більше з незалежно вибраного з групи: галоген (F, Cl, Br, I), OH, CN, NR<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>b</sup>.

і де кожний М або Het<sup>3</sup> заміщений, як варіант, на ароматичному кільці одним або більше з незалежно вибраного з групи: галоген (Cl, F, Br, I), OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OSO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, Q, QT, Het<sup>1</sup>, Het<sup>1</sup>T, R, RT, Het<sup>2</sup>, Het<sup>2</sup>T, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з не-

залежно вибраного з групи: F, OH, CN,  $\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{OR}^b$ ,  $\text{SR}^b$ ,  $\text{SiR}^b\text{R}^b\text{R}^b$ ,  $\text{S(O)R}^b$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $\text{C(O)R}^b$ ,  $\text{NR}^a\text{C(O)R}^b$ ,  $\text{C(O)NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{OC(O)R}^b$ ,  $\text{C(O)OR}^a$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $\text{NR}^a\text{C(O)OR}^b$ ,  $\text{OC(O)NR}^a\text{R}^a$  або  $\text{NR}^a\text{C(O)NR}^a\text{R}^a$ ;

або  $\text{R}^3$  - AP або  $\text{Het}^5\text{P}$ , де кожний A та  $\text{Het}^5$  заміщений, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: галоген (F, Cl, Br, I), OH, CN,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{OR}^b$ ,  $\text{SR}^b$ ,  $\text{SiR}^b\text{R}^b\text{R}^b$ ,  $\text{S(O)R}^b$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $\text{C(O)R}^b$ ,  $\text{NR}^a\text{C(O)R}^b$ ,  $\text{C(O)NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{OC(O)R}^b$ ,  $\text{C(O)OR}^a$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $\text{OC(O)NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{NR}^a\text{C(O)OR}^b$ ,  $\text{OSO}_2\text{R}^b$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{C(O)R}^b$ ,  $\text{NR}^a\text{C(O)NR}^a\text{R}^a$ , Q, QT,  $\text{Het}^1$ ,  $\text{Het}^1\text{T}$ , R, RT,  $\text{Het}^2$ ,  $\text{Het}^2\text{T}$ , або  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, CN,  $\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{OR}^b$ ,  $\text{SR}^b$ ,  $\text{SiR}^b\text{R}^b\text{R}^b$ ,  $\text{S(O)R}^b$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $\text{C(O)R}^b$ ,  $\text{NR}^a\text{C(O)R}^b$ ,  $\text{C(O)NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{OC(O)R}^b$ ,  $\text{C(O)OR}^a$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $\text{NR}^a\text{C(O)OR}^b$ ,  $\text{OC(O)NR}^a\text{R}^a$  або  $\text{NR}^a\text{C(O)NR}^a\text{R}^a$ .

16. Сполука за п.4 або її фармацевтично прийнята сіль, де

$\text{R}^3$  - E або  $\text{Het}^4$ , кожний з яких заміщений, як варіант, на неароматичному кільці одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, CN,  $\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{OR}^b$ ,  $\text{SR}^b$ ,  $\text{SiR}^b\text{R}^b\text{R}^b$ ,  $\text{S(O)R}^b$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $\text{C(O)R}^b$ ,  $\text{NR}^a\text{C(O)R}^b$ ,  $\text{C(O)NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{OC(O)R}^b$ ,  $\text{C(O)OR}^a$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $\text{OC(O)NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{NR}^a\text{C(O)OR}^b$ ,  $\text{NR}^a\text{C(O)NR}^a\text{R}^a$ , Q, QZ,  $\text{Het}^1$ ,  $\text{Het}^1\text{Z}$ , R, RZ,  $\text{Het}^2$ ,  $\text{Het}^2\text{Z}$ , або  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, CN,  $\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{OR}^b$ ,  $\text{SR}^b$ ,  $\text{SiR}^b\text{R}^b\text{R}^b$ ,  $\text{S(O)R}^b$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $\text{C(O)R}^b$ ,  $\text{NR}^a\text{C(O)R}^b$ ,  $\text{C(O)NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{OC(O)R}^b$ ,  $\text{C(O)OR}^a$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $\text{NR}^a\text{C(O)OR}^b$ ,  $\text{OC(O)NR}^a\text{R}^a$  або  $\text{NR}^a\text{C(O)NR}^a\text{R}^a$ ,

та кожний E або  $\text{Het}^4$  заміщений, як варіант, на ароматичному кільці одним або більше з незалежно вибраного з групи: галоген (F, Cl, Br, I), OH, CN,  $\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{OR}^b$ ,  $\text{SR}^b$ ,  $\text{SiR}^b\text{R}^b\text{R}^b$ ,  $\text{S(O)R}^b$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $\text{C(O)R}^b$ ,  $\text{NR}^a\text{C(O)R}^b$ ,  $\text{C(O)NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{OC(O)R}^b$ ,  $\text{C(O)OR}^a$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $\text{OC(O)NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{NR}^a\text{C(O)OR}^b$ ,  $\text{NR}^a\text{C(O)NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{OSO}_2\text{R}^b$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{C(O)R}^b$ , Q, QZ,  $\text{Het}^1$ ,  $\text{Het}^1\text{Z}$ , R, RZ,  $\text{Het}^2$ ,  $\text{Het}^2\text{Z}$ , або  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, CN,  $\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{OR}^b$ ,  $\text{SR}^b$ ,  $\text{SiR}^b\text{R}^b\text{R}^b$ ,  $\text{S(O)R}^b$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $\text{C(O)R}^b$ ,  $\text{NR}^a\text{C(O)R}^b$ ,  $\text{C(O)NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{OC(O)R}^b$ ,  $\text{C(O)OR}^a$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $\text{NR}^a\text{C(O)OR}^b$ ,  $\text{OC(O)NR}^a\text{R}^a$  або  $\text{NR}^a\text{C(O)NR}^a\text{R}^a$ .

17. Сполука за п.1, де  $\text{R}^1$  вибраний з групи: етил, ізопропіл, н-бутил, трет-бутил, циклопентил, гексил, бензил, 2-метоксіетил, піридин-2-ілметил, піридин-3-ілметил, піридин-4-ілметил, тетрагідрофуран-2-ілметил, 2-(3-флуорфеніл)етил, ізобутил, 4-флуорбензил, (5-метилізоксазол-3-іл)метил або (метилтіо)метил;

$\text{R}^2$  - феніл; а

$\text{R}^3$  вибраний з групи: н-бутил, н-гексил, бензил, 3-[3-(гідроксиметил)фенокси]пропіл, 4-фенілбутил, 3-(2-метоксифенокси)пропіл, 3-[4-(гідроксиметил)фенокси]пропіл, 3-(2-флуорфенокси)пропіл, 3-(2-хлорфенокси)пропіл, 3-(3-метоксифенокси)пропіл, 3-(піридин-3-ілокси)пропіл, 3-(піридин-4-ілокси)пропіл, 1-[3-хлор-5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл, 3-(фенілтіо)пропіл, 3-феноксипропіл, 3-(3-

хлорфенокси)пропіл, 3-(3-флуорфенокси)пропіл, 3-(4-флуорфенокси)пропіл, 1-[4-(трифлуорметил)піримідин-2-іл]піперидин-4-іл, цис-4-гідроксициклогексил, 4-феноксибутил, 3-[(1-оксидопіридин-3-іл)окси]пропіл, 3-(4-метоксифенокси)пропіл, 4,4-дифлуорциклогексил, 2-феноксіетил, 2-фенілетил, 4-(дифлуорметокси)бензил, транс-4-гідроксициклогексил, 3-гідроксипропіл, 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-2-ілметил, 4-гідроксициклогексил, 3-(4-хлорфенокси)пропіл, 1,3-бензодіоксол-5-ілметил, 2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл, 2-(морфолін-4-іл)етил, 3-(4-ізопропілфенокси)пропіл, 3-[бензил(бутил)аміно]пропіл, 3-(3,5-дипропоксифенокси)пропіл, 2,2-дифенілетил, 2-(1Н-імідазол-4-іл)етил, 4-морфолін-4-ілбензил, 3-(2-метоксіетокси)пропіл, 3-морфолін-4-ілпропіл, 2-метоксіетил, тетрагідро-2Н-піран-4-іл, 4-гідроксициклогексил, 4-метоксибензил, 3-(3-гідроксифенокси)пропіл, 3-(3-ацетамідофенокси)пропіл, 3-(4N,N-диметиламінокарбонілметилфенокси)пропіл, 3-(3-карбоксиметилфенокси)пропіл, 3-(3-метоксикарбонілметилфенокси)пропіл, 3-(3-метоксикарбонілфенокси)пропіл, 3-(4-карбоксиметилфенокси)пропіл, 3-(4-метоксикарбонілметилфенокси)пропіл, 3-(3-ацетиламінофенокси)пропіл, 3-(4-гідроксифенілкарбокси)пропіл, 3-(4-карбоксифенокси)пропіл, 1-(2-нітрилоетил)піперидин-4-іл, ізопропіл, етил, 2,2-диметилпропіл, трет-бутил, 2-(2-метоксіетокси)етил, 2-гідроксіетил, 2,2,2-трифлуоретил, метилетаноїлгліцинат, 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-ілметил, 1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ілметил, 3-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)пропіл, 2-(піролідин-3-ілтїо)етил, 2-[1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-3-іл]етил, 2-[1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-3-іл]етил, 2-[1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-3-іл]тіо)етил, 2-піридин-2-ілетил, 2-[[3-хлор-5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]аміно]етил, 2-[[5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]окси]етил, 3-(піридин-2-ілокси)пропіл, 1-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-4-іл, 1-ацетилпіперидин-4-іл, піперидин-4-іл, 1-метилпіперидин-4-іл, 1-ізобутирилпіперидин-4-іл, 1-піридин-2-ілпіперидин-4-іл, 1-(5-флуорпіридин-2-іл)піперидин-4-іл, 1-(5-хлорпіридин-2-іл)піперидин-4-іл, 1-(5-метилпіридин-2-іл)піперидин-4-іл, 1-[4-(трифлуорметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл, 1-[5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл, 1-(6-хлорпіридин-3-іл)піперидин-4-іл, 1-піридазин-3-ілпіперидин-хлорфеніл)етил, 3-(3-карбоксифенокси)пропіл, 3-[3-(2-метоксі-2-оксоетил)фенокси]пропіл, 3-[4-(2-метоксі-2-оксоетил)фенокси]пропіл, 3-{4-[2-(диметиламіно)-2-оксоетил]фенокси}пропіл, 3-[(4-гідроксибензоїл)окси]пропіл, 2-{2-[(метилсульфоніл)окси]фенокси}етил, 2-{4-[(метилсульфоніл)окси]фенокси}етил, 2-[2-(метоксикарбоніл)фенокси]етил, 2-(4-хлорфенокси)етил, 2-[3-(трифлуорметокси)фенокси]етил, 2-[[3-(трифлуорметокси)феніл]тіо]етил, 2-(бензиламіно)-2-оксоетил або 2-[[3-

(дифлуорметокси)бензил]аміно}-2-оксоетил-4-іл, 1-(6-хлорпіридазин-3-іл)піперидин-4-іл, 1-(6-метоксипіридазин-3-іл)піперидин-4-іл, 1-(4-ціанобензил)піперидин-4-іл, 1-[2-(трифлуорметил)бензоїл]піперидин-4-іл, 1-[3-(метоксикарбоніл)бензил]піперидин-4-іл, 1-бензилпіперидин-4-іл, 1-бензоїлпіперидин-4-іл, 1-(фенілацетил)піперидин-4-іл, 1-(4-ціанобензоїл)піперидин-4-іл, 1-(3,4-дифлуорбензоїл)піперидин-4-іл, 1-(2-фенілетил)піперидин-4-іл, 1-(2-фенілетил)піперидин-4-іл, 1-бензилпіролідин-3-іл, 4-[(4-(трифлуорметил)феніл)тіо]циклогексил, 1-[(5-метилізоксазол-3-іл)метил]піперидин-4-іл, 1-(2-хлор-6-метилізонікотиніол)піперидин-4-іл, 1-[(2-хлорпіридин-3-іл)карбоніл]піперидин-4-іл, 2-[4-[(метилсульфоніл)окси]феніл]етил, 2-[4-(аміносульфоніл)феніл]етил, 2-(4-ціанофеніл)етил, 2-(3-ціанофеніл)етил, 2-[2-(трифлуорметокси)феніл]етил, 2-[3-(трифлуорметокси)феніл]етил, або 3-[(1-метилпіперидин-4-іл)оксі]-3-оксопропіл, 2-(3,4-диметоксифеніл)етил, 2-(3-хлор-4-метоксифеніл)етил, 2-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)етил, 2-(4-метоксифенокі)-2-оксоетил, 2-[(4-метоксибензил)оксі]-2-оксоетил, 2-(2-мезитилетоксі)-2-оксоетил, 2-(2-мезитил-1-метилетоксі)-2-оксоетил, 3-оксо-3-феноксипропіл, 3-оксо-3-[4-(трифлуорметокси)фенокси]пропіл, 2-[(2,6-диметилфеніл)ацетил]оксіетил, 4-(2,6-диметилфенокі)-4-оксобутил, (5-метилізоксазол-3-іл)метил, 2-(2-амінопіридин-4-іл)етил, 2-піридин-4-ілетил, 2-піридин-3-ілетил, 2-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)етил або 2-(3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)етил, або 1-піридин-2-ілазетидин-3-іл.

18. Сполука, вибрана з одної або більше з групи:  
2-трет-бутил-4-[(3-[3-(гідроксиметил)фенокси]пропіл]аміно)-5-фенілізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид,  
2-трет-бутил-5-феніл-4-[(4-фенілбутил)аміно]ізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид,  
2-трет-бутил-4-[(3-[2-метоксифенокси]пропіл]аміно)-5-фенілізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид,  
2-трет-бутил-4-[(3-[4-(гідроксиметил)фенокси]пропіл]аміно)-5-фенілізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид,  
N-(3-{3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропокси}феніл)ацетамід,  
2-трет-бутил-4-[(3-[2-флуорфенокси]пропіл]аміно)-5-фенілізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид,  
2-ізопропіл-5-феніл-4-[(4-фенілбутил)аміно]ізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид,  
2-(4-{3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропокси}феніл)-N,N-диметилацетамід,  
2-трет-бутил-4-[(3-[2-хлорфенокси]пропіл]аміно)-5-фенілізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид,  
2-трет-бутил-4-[(3-[3-метоксифенокси]пропіл]аміно)-5-фенілізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид,

(3-{3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропокси}феніл)оцтова кислота,  
2-трет-бутил-5-феніл-4-[(3-(піридин-3-ілокси)пропіл]аміно]ізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид,  
метил 3-{3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропокси}феніл)ацетат,  
2-трет-бутил-5-феніл-4-[(3-(піридин-4-ілокси)пропіл]аміно]ізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид,  
4-(бензиламіно)-2-трет-бутил-5-фенілізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид,  
4-[(1-[3-хлор-5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл)аміно]-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид,  
2-трет-бутил-5-феніл-4-[(2-фенілетил)аміно]ізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид,  
2-циклопентил-5-феніл-4-[(4-фенілбутил)аміно]ізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид,  
2-трет-бутил-5-феніл-4-[(3-(фенілтіо)пропіл]аміно]ізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид,  
2-трет-бутил-4-[(3-феноксипропіл]аміно)-5-фенілізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид,  
2-трет-бутил-4-[(3-(3-хлорфенокси)пропіл]аміно)-5-фенілізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид,  
метил 3-{3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропокси}бензоат,  
2-бензил-5-феніл-4-[(4-фенілбутил)аміно]ізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид,  
(4-{3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропокси}феніл)оцтова кислота,  
2-трет-бутил-4-[(3-(3-флуорфенокси)пропіл]аміно)-5-фенілізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид,  
метил 4-(3-{3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропокси}феніл)ацетат,  
2-трет-бутил-4-[(3-(4-флуорфенокси)пропіл]аміно)-5-фенілізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид,  
2-ізопропіл-5-феніл-4-[(1-[4-(трифлуорметил)піримідин-2-іл]піперидин-4-іл)аміно]ізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид,  
N-(3-{3-[(2-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропокси}феніл)ацетамід,  
3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропіл-4-гідроксибензоат,  
4-(бензиламіно)-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид,  
2-[2-(3-флуорфеніл)етил]-5-феніл-4-[(4-фенілбутил)аміно]ізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид,  
4-[(цис-4-гідроксициклогексил)аміно]-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид,  
2-трет-бутил-4-[(4-феноксибутил)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид,  
2-трет-бутил-4-[(3-[(1-оксидопіридин-3-іл)окси]пропіл]аміно)-5-фенілізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид,  
2-трет-бутил-4-[(2-фенокіетил)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид,  
4-(бензиламіно)-2-циклопентил-5-фенілізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид,



2-трет-бутил-4-[[3-(4-метоксифенокси)пропіл]аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 4-[[4,4-дифлуорциклогексил]аміно]-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 2-ізопропіл-4-[(2-феноксіетил)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 5-феніл-4-[(4-фенілбутил)аміно]-2-(тетрагідрофуран-2-ілметил)ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 4-(бензиламіно)-2-бутил-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 2-бутил-4-(гексиламіно)-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 2-бутил-5-феніл-4-[(2-фенілетил)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 2-бутил-4-[[4-(дифлуорметокси)бензил]аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 4-[(транс-4-гідроксициклогексил)аміно]-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 2-трет-бутил-4-[(3-гідроксипропіл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 5-феніл-4-[(4-фенілбутил)аміно]-2-(піридин-3-ілметил)ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 2-трет-бутил-4-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-2-ілметил)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 2-бутил-4-[(4-гідроксициклогексил)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 4-{3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропокси}бензойна кислота,  
 3-{4-[(2-ізопропіл-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]піперидин-1-іл}пропаннітрил,  
 2-трет-бутил-4-[[3-(4-хлорфенокси)пропіл]аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 5-феніл-4-[(4-фенілбутил)аміно]-2-(піридин-4-ілметил)ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 4-[(1,3-бензодіоксол-5-ілметил)аміно]-2-бутил-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 4-(2,3-дигідро-1H-інден-2-іламіно)-2-(2-метоксіетил)-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 2-бутил-4-[(2-морфолін-4-ілетил)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 2-трет-бутил-4-[[3-(4-ізопропілфенокси)пропіл]аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 4-[(3-бензил(бутил)аміно)пропіл]аміно]-2-трет-бутил-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 2-трет-бутил-4-[[3-(3,5-дипропоксифенокси)пропіл]аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 2-трет-бутил-4-[[2,2-дифенілетил]аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 2-етил-4-[[2-(1H-імідазол-4-іл)етил]аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 2-бутил-4-[(4-морфолін-4-ілбензил)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 2-бутил-4-[[3-(2-метоксіетокси)пропіл]аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 2-бутил-4-[(3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 2-бутил-4-[(2-метоксіетил)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,

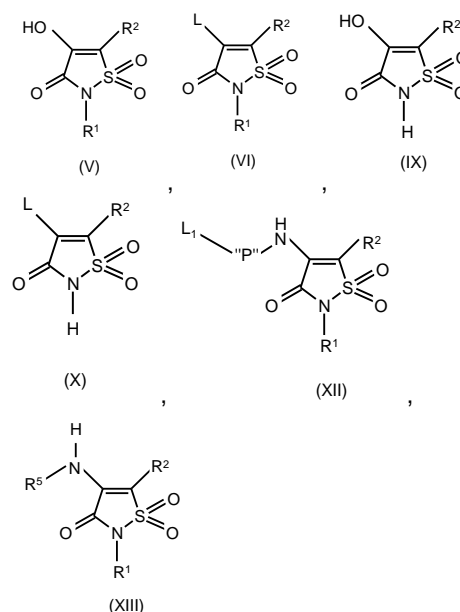
2-(2-метоксіетил)-5-феніл-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 4-(гексиламіно)-2-(2-метоксіетил)-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 4-[(4-гідроксициклогексил)аміно]-2-(2-метоксіетил)-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 4-[(1,3-бензодіоксол-5-ілметил)аміно]-2-(2-метоксіетил)-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 2-бутил-4-[(4-метоксибензил)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 5-феніл-4-[(4-фенілбутил)аміно]-2-(піридин-2-ілметил)ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 2-трет-бутил-4-[[3-(3-гідроксифенокси)пропіл]аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 3-{3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропокси}бензойна кислота,  
 4-{2-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил}фенілметансульфонат,  
 4-{2-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил}бензолсульфонамід,  
 2-трет-бутил-4-[(1-{3-хлор-5-(трифлуорметил)піридин-2-іл}піперидин-4-іл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 трет-бутил-3-{2-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил}азетидин-1-карбоксилат,  
 2-{2-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етокси}фенілметансульфонат,  
 4-{2-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил}бензонітрил,  
 4-[(4-{(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно}піперидин-1-іл)метил]бензонітрил,  
 2-трет-бутил-4-(ізопропіламіно)-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 4-{2-[(2-ізопропіл-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил}фенілметансульфонат,  
 трет-бутил-3-{2-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил}тіопіролідин-1-карбоксилат,  
 2-трет-бутил-5-феніл-4-[[3-(піридин-2-ілокси)пропіл]аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 2-трет-бутил-4-[(2-{[3-хлор-5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]аміно}етил)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 2-трет-бутил-5-феніл-4-[(1-{2-(трифлуорметил)бензоіл}піперидин-4-іл)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 2-трет-бутил-4-[[1-(5-метилпіридин-2-іл)піперидин-4-іл]аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 2-трет-бутил-4-[[1-(6-хлорпіридазин-3-іл)піперидин-4-іл]аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 трет-бутил-4-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]піперидин-1-карбоксилат,  
 метил 2-{2-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етокси}бензоат,

метил 3-({4-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]піперидин-1-іл}метил)бензоат,  
 2-трет-бутил-4-{{1-(6-метоксипіридазин-3-іл)піперидин-4-іл}аміно}-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 2-трет-бутил-4-{{1-[(2-хлорпіридин-3-іл)карбоніл]піперидин-4-іл}аміно}-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 2-{2-[(2-ізопропіл-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етокси}фенілметансульфонат,  
 2-трет-бутил-4-{{1-(6-хлорпіридин-3-іл)піперидин-4-іл}аміно}-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 4-{{1-бензилпіперидин-4-іл}аміно}-2-трет-бутил-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 4-{2-[(2-ізопропіл-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил}бензолсульфонамід,  
 4-{2-[(2-ізопропіл-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил}бензонітрил,  
 2-трет-бутил-4-(етиламіно)-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 2-трет-бутил-4-{{1-[(5-метилізоксазол-3-іл)метил]піперидин-4-іл}аміно}-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 N<sup>2</sup>-(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)-N<sup>1</sup>-[3-(дифлуорметокси)бензил]гліцин амід,  
 4-{{1-бензоїлпіперидин-4-іл}аміно}-2-трет-бутил-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 2-трет-бутил-5-феніл-4-{{1-(фенілацетил)піперидин-4-іл}аміно}ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 2-трет-бутил-5-феніл-4-{{1-піридин-2-ілпіперидин-4-іл}аміно}ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 2-трет-бутил-5-феніл-4-{{1-піридазин-3-ілпіперидин-4-іл}аміно}ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 2-трет-бутил-5-феніл-4-{{2-(піридин-3-ілокси)етил}аміно}ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 2-трет-бутил-4-{{1-(5-флуорпіридин-2-іл)піперидин-4-іл}аміно}-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 2-трет-бутил-4-{{3-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)пропіл}аміно}-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 2-трет-бутил-4-{{1-(2-хлор-6-метилізонікотиноїл)піперидин-4-іл}аміно}-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 2-трет-бутил-4-{{1-(5-хлорпіридин-2-іл)піперидин-4-іл}аміно}-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 2-трет-бутил-5-феніл-4-{{1-[4-(трифлуорметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл}аміно}ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 4-{{4-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]піперидин-1-іл}карбоніл}бензонітрил,  
 2-трет-бутил-4-{{1-(3,4-дифлуорбензоїл)піперидин-4-іл}аміно}-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 4-{{1-ацетилпіперидин-4-іл}аміно}-2-трет-бутил-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 3-{2-[(2-ізопропіл-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил}бензонітрил,

2-трет-бутил-5-феніл-4-{{2-[2-(трифлуорметокси)феніл]етил}аміно}ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 4-{2-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етокси}фенілметансульфонат,  
 4-{{1-бензилпіролідин-3-іл}аміно}-2-трет-бутил-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 4-{{1-[3-хлор-5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]азетидин-3-іл}аміно}-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 N<sup>1</sup>-бензил-N<sup>2</sup>-(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)гліцинамід,  
 2-трет-бутил-4-{{1-ізобутирилпіперидин-4-іл}аміно}-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 2-трет-бутил-5-феніл-4-{{2-піридин-2-ілетил}аміно}ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 2-трет-бутил-4-{{2-(2-хлорфеніл)етил}аміно}-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 2-трет-бутил-5-феніл-4-{{1-(2-фенілетил)піперидин-4-іл}аміно}ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 2-трет-бутил-5-феніл-4-{{2-[3-(трифлуорметил)феніл]етил}аміно}ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 2-трет-бутил-5-феніл-4-{{4-{{4-(трифлуорметил)феніл}тіо}циклогексил}аміно}ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 2-трет-бутил-5-феніл-4-{{2-{{3-(трифлуорметокси)феніл}тіо}етил}аміно}ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 2-трет-бутил-4-{{2-(4-хлорфенокси)етил}аміно}-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 2-трет-бутил-5-феніл-4-{{1-[5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл}аміно}ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 2-трет-бутил-5-феніл-4-{{2-[3-(трифлуорметокси)фенокси]етил}аміно}ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 трет-бутил-3-{2-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етокси}азетидин-1-карбоксилат,  
 2-трет-бутил-4-{{2,2-диметилпропіл}аміно}-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 2-трет-бутил-4-(трет-бутиламіно)-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 метил {{{2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл}аміно}ацетил}аміно}ацетат,  
 2-трет-бутил-5-феніл-4-(піперидин-4-іламіно)ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 2-трет-бутил-4-{{1-метилпіперидин-4-іл}аміно}-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 2-трет-бутил-4-{{2-(гідроксietил)аміно}-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 4-{{2-(біфеніл-2-ілтїо)етил}аміно}-2-трет-бутил-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 2-трет-бутил-5-феніл-4-{{2-(піролідин-3-ілтїо)етил}аміно}ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,  
 2-трет-бутил-4-{{5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл}метил}аміно}-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид,

2-трет-бутил-5-феніл-4-[[1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)метил]аміно]ізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид,  
 2-трет-бутил-5-феніл-4-[(2-[[5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]оксі]етил)аміно]ізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид,  
 2-трет-бутил-5-феніл-4-[(2-[4-(трифлуорметокси)феніл]етил)аміно]ізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид,  
 2-трет-бутил-5-феніл-4-[(2,2,2-трифлуоретил)аміно]ізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид,  
 2-трет-бутил-4-[(2,3-дигідроксипропіл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид,  
 3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідрізіотіазол-4-іл)аміно]пропаннітрил,  
 4-[[2-(3,4-диметоксифеніл)етил]аміно]-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид,  
 4-[[2-(3-хлор-4-метоксифеніл)етил]аміно]-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид,  
 4-2-[[2-ізобутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідрізіотіазол-4-іл)аміно]етил]фенілметансульфонат,  
 2-ізопропіл-5-феніл-4-[(1-піридин-2-ілпіперидин-4-іл)аміно]ізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид,  
 4-(2-[[2-(4-флуорбензил)-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідрізіотіазол-4-іл)аміно]етил]фенілметансульфонат,  
 2-ізопропіл-4-(ізопропіламіно)-5-фенілізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид,  
 2-ізопропіл-5-феніл-4-[(1-піридин-2-ілазетидин-3-іл)аміно]ізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид,  
 2-трет-бутил-4-[[5-метилізоксазол-3-іл)метил]аміно]-5-фенілізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид,  
 4-[[2-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)етил]аміно]-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид,  
 4-[[2-(2-амінопіридин-4-іл)етил]аміно]-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид,  
 2-ізопропіл-5-феніл-4-[(2-піридин-4-ілетил)аміно]ізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид,  
 2-ізопропіл-5-феніл-4-[(2-піридин-3-ілетил)аміно]ізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид,  
 4-[[2-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)етил]аміно]-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид,  
 4-[[2-[[5-метилізоксазол-3-іл)метил]-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідрізіотіазол-4-іл)аміно]етил]фенілметансульфонат,  
 4-[[2-(3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)етил]аміно]-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид,  
 4-[[2-[[2-[(метилтіо)метил]-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідрізіотіазол-4-іл)аміно]етил]фенілметансульфонат,  
 2,6-диметилфеніл 4-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідрізіотіазол-4-іл)аміно]бутаноат,  
 2-мезитилетил N-(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідрізіотіазол-4-іл)гліцинат,  
 2-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідрізіотіазол-4-іл)аміно]етил (2,6-диметилфеніл)ацетат,  
 феніл N-(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідрізіотіазол-4-іл)-бета-аланінат,

4-(трифлуорметокси)феніл N-(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідрізіотіазол-4-іл)-бета-аланінат,  
 1-метилпіперидин-4-іл N-(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідрізіотіазол-4-іл)-бета-аланінат,  
 2-мезитил-1-метилетил [(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідрізіотіазол-4-іл)аміно]ацетат,  
 4-метоксибензил N-(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідрізіотіазол-4-іл)гліцинат,  
 4-метоксифеніл N-(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідрізіотіазол-4-іл)гліцинат,  
 або її фармацевтично прийнятна сіль.  
 19. Сполука загальної формули (I), вибрана з групи сполук, що складається зі сполуки загальної формули (V), формули (VI), формули (IX), формули (X), формули (XII) або формули (XIII)



або її фармацевтично прийнятна сіль,

де R<sup>1</sup> визначено у п.1,

R<sup>2</sup> визначено у п.1,

L - придатна відщеплювана група, як-то Cl, Br, I, п-толуолсульфонат, метансульфонат або трифлуорметансульфонат,

"P" визначено для P у п.1,

L<sub>1</sub> - OH, NH<sub>2</sub>, SH або придатна відщеплювана група, як-то Cl, Br, I, п-толуолсульфонат, метансульфонат або трифлуорметансульфонат, а

R<sup>5</sup> - Het<sup>4</sup> або E, де Het<sup>4</sup> та E визначено у п.1, за умови, що вилучені наступні сполуки: 4-гідрокси-5-фенілізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид,

5-(4-амінофеніл)-4-гідрокси-2-метилізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид,

4-гідрокси-2-метил-5-(4-нітрофеніл)ізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид,

4-гідрокси-2-метил-5-фенілізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид,

5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідроксиізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид,

2-бензил-4-гідрокси-5-феніліізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид та

4-гідрокси-2-(4-метилфеніл)-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид.

20. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп.1-18 або її придатну фармацевтично прийнятну сіль у сумішах з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем та/або носієм.

21. Сполука за будь-яким з пп.1-18 або її придатна фармацевтично прийнятна сіль як медикамент у терапії.

22. Сполука за будь-яким з пп.1-18 або її придатна фармацевтично прийнятна сіль для застосування як медикаменту у лікуванні станів, пов'язаних з потребою модуляції ядерних рецепторів гормонів Х-РП  $\alpha$  та/або  $\beta$ ; серцево-судинної хвороби, атеросклерозу, гіперхолестеринемії, станів, пов'язаних з потребою поліпшення зворотного перенесення холестерину, станів, пов'язаних з потребою зменшення абсорбції холестерину в кишечнику, станів, пов'язаних з потребою збільшення рівнів ЛВЩ-холестерину, станів, пов'язаних з потребою зменшення рівнів ЛНЩ-холестерину; запальних станів, хвороби Альцгеймера, артеріосклерозу, діабету типу 2, станів, пов'язаних з потребою поліпшення функції ЛВЩ; або ліпідних розладів (дисліпідемії), пов'язаних чи ні з резистентністю до інсуліну.

23. Застосування сполуки за будь-яким з пп.1-18 або її придатної фармацевтично прийнятної солі у виробництві медикаменту для модуляції ядерних

рецепторів гормонів Х-РП  $\alpha$  та/або  $\beta$ ; серцево-судинної хвороби, атеросклерозу, гіперхолестеринемії, станів, пов'язаних з потребою поліпшення зворотного перенесення холестерину, станів, пов'язаних з потребою зменшення абсорбції холестерину в кишечнику, станів, пов'язаних з потребою збільшення рівнів ЛВЩ-холестерину, станів, пов'язаних з потребою зменшення рівнів ЛНЩ-холестерину; запальних станів, хвороби Альцгеймера, артеріосклерозу, діабету типу 2, станів, пов'язаних з потребою поліпшення функції ЛВЩ; або ліпідних розладів (дисліпідемії), пов'язаних чи ні з резистентністю до інсуліну.

24. Спосіб лікування та/або попередження ліпідних розладів (дисліпідемії), пов'язаних чи ні з резистентністю до інсуліну; серцево-судинної хвороби, атеросклерозу, гіперхолестеринемії, станів, пов'язаних з потребою поліпшення зворотного перенесення холестерину, станів, пов'язаних з потребою зменшення абсорбції холестерину в кишечнику, станів, пов'язаних з потребою збільшення рівнів ЛВЩ-холестерину, станів, пов'язаних з потребою зменшення рівнів ЛНЩ-холестерину; запальних станів, хвороби Альцгеймера, артеріосклерозу, діабету типу 2, станів, пов'язаних з потребою поліпшення функції ЛВЩ, що полягає у призначенні терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп.1-18 або її придатної фармацевтично прийнятної солі ссавцю, який цього потребує.

Заявлений винахід стосується деяких нових 1,1-діоксидів 4-(аміно)ізотіазол-3(2H)-ону, способів отримання таких сполук, їх корисності у модуляції ядерних рецепторів гормонів Х-рецептору печінки (Х-РП)  $\alpha$ (NR1H3) та/або  $\beta$ (NR1H2) та у лікуванні та/або попередженні клінічних станів, у т.ч. серцево-судинних хвороб, як-то атеросклероз; запальних хвороб, хвороби Альцгеймера, ліпідних розладів (дисліпідемії), пов'язаних або не пов'язаних з резистентністю до інсуліну, типу 2 діабету та інших виявів метаболічного синдрому, способів їх терапевтичного застосування та фармацевтичних композицій, що їх містять.

Аномальності гомеостазу холестерину та жирних кислот, що виявляються як різні дисліпідемії, є причиною атеросклерозу, а в результаті серцево-судинної хвороби (ССХ). Ця хвороба є одною з головних проблем здоров'я у промислових країнах та стає також поширеною у дорослих людей у націях, що розвиваються. Більшість досліджень показують, що статини зменшують холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ЛНЩ) на 25-30% та відносний ризик коронарних випадків приблизно на 30%. Хоча ця корисна дія є значною, 70% лікованих залишаються із незмінним ризиком. Це спонукало до інтенсивного дослідження для ідентифікації інших загальних аномальностей ліпідного метаболізму, що при ефективному лікуванні могли б поліпшувати результати сучасної ССХ-терапії.

Ядерні рецептори гормонів Х-РП  $\alpha$  та  $\beta$  застосовують оксистероли як природні ліганди. Вони виявляють дію як сенсори холестерину з цільовими генами, що є потрібним для витоку холестерину з макрофагів, типу касетного транспортеру зв'язування АТФ А1 (ABCA1) та ароЕ, а також генних продуктів, типу білку трансферази холестеринового естеру (БТХЕ) та білку транспорту фосфоліпиду (БТФЛ), що є потрібними для функції ліпопротеїну високої щільності (ЛВЩ) у зворотному транспорті холестерину. У печінці ліганди Х-РП, як здається, стимулюють гепатобіліарну секрецію холестерину, шлях обміну, контрольований ABCG5 та ABCG8. Такі ж транспортери холестерину, як здається, зменшують абсорбцію холестерину в ентероцитах, впливаючи тим на загальний баланс холестерину. Ці ефекти стимуляції Х-РП могли б допомогти пояснити їх помітні анти-атеросклеротичні властивості, спостережені у тваринній моделі.

Зараз повідомлено про синтетичні ліганди Х-РП GW3965 (Glaxo) та T-0901317 (Tularik), що збільшують толерантність до глюкози у тучних мишей, що було інтерпретовано як результат зменшеного глюконеогенезу у печінці та посиленого поглинання глюкози в адипоцитах.

Lafitte BA et al. (Proc Natl Acad Sci USA. 2003 Apr 29; 100(9): 5419-24). Активация Х-РП поліпшує толерантність до глюкози через координоване регулювання метаболізму глюкози у печінці та жирових тканинах.

JP2001163786 розкриває синтез деяких нових 2-(заміщений алкіл)-4-(замісник)-5-(замісник)ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксидів, де 4 або 5-позиції є заміщеними, наприклад, Н, нижчим алкілом або карбоксилем. Ці сполуки, як повідомлено, мають інгібіторну активність стосовно матриксної металопротеїнази (ММР) (особливо інгібіторну активність стосовно матриксної металопротеїнази-13 (ММР-13)) та інгібіторну активність стосовно агреганази, та корисні у попередженні або лікуванні артриту (особливо остеоартриту) та інгібуванні метастазу, інфільтрації або проліферації раку (особливо раку молочної залози).

EP1069110A1 розкриває синтез деяких нових 2-(заміщений алкіл)-4-(замісник)-5-(замісник)ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксидів, де 4 або 5-позиції є заміщеними, наприклад, Н, нижчим алкілом або карбоксилем. Ці сполуки, як повідомлено, мають інгібіторну активність стосовно матриксної металопротеїнази-13 (ММР-13) та інгібіторну активність стосовно агреганази, та корисні для лікування артритних розладів, як-то ревматоїдний артрит.

WO9708143A1 розкриває синтез 2-(заміщений алкіл)-4-(замісник)-5-(замісник)ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксидів, де замісники у 4 або 5-позиції вибрані з нітро, ціано, трифлуорметилу, карбетоксиду, карбометоксиду, карбопропоксиду, ацетилу, карбамоїлу, карбамоїлу, заміщеного алкілом з 1-3 атомами карбону, ацетоксиду, карбоксиду, гідроксиду, аміно, аміногрупи, заміщеної алкілом з 1 - 3 атомами карбону, алкілом з 1-4 атомами карбону, алкоксилем з 1-4 атомами карбону або галогеном, або 4 та/або 5 позиції є незаміщеними, та їх застосування для зниження рівнів фактору некрозу пухлини (ТНФ) у ссавців.

У заявці WO05/005417 розкрито, що деякі нові похідні 1-(заміщений алкіл)-3-аміно-4-феніл-1Н-пірол-2,5-діону мають корисність у модуляції ядерних рецепторів гормонів Х-рецепторів (Х-РП)  $\alpha$ (NR1H3) та/або  $\beta$ (NR1H2) печінки та у лікуванні та/або попередженні клінічних станів у т.ч. серцево-судинних хвороб.

У заявці WO05/005416 розкрито, що деякі нові похідні 5-тіоксо-1,5-дигідро-2Н-пірол-2-ону та 1Н-пірол-2,5-діону мають корисність у модуляції ядерних рецепторів гормонів Х-рецепторів (Х-РП)  $\alpha$ (NR1H3) та/або  $\beta$ (NR1H2) печінки та у лікуванні та/або попередженні клінічних станів у т.ч. серцево-судинних хвороб.

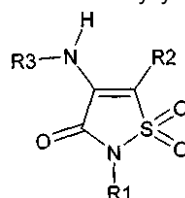
WO05/035551 розкриває деякі нові 2-(замісник)-4-(замісник)-5-(замісник)ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиди. Ці сполуки, як повідомлено, модулюють активність цільового білку, як-то фосфатаза.

Термін "модулятор Х-РП", який застосовується тут, більш конкретно означає сполуку із здатністю модулювати біологічну активність LXR $\alpha$  та/або LXR $\beta$  посиленням або зменшенням функції та/або експресії LXR $\alpha$  та/або LXR $\beta$ , де функція LXR $\alpha$  та/або LXR $\beta$  може охоплювати регуляторну активність відносно транскрипції та/або зв'язування білку. Модуляція може відбуватися *in vitro* або *in vivo*. Модуляція, яку описано тут, охоплює анта-

гонізм, агонізм, частковий антагонізм та/або частковий антагонізм функції або властивості, пов'язаної із LXR $\alpha$  та/або LXR $\beta$ , безпосередньо або опосередковано, та/або зниження або підвищення експресії LXR $\alpha$  та/або LXR $\beta$ , безпосередньо або опосередковано. Більш конкретно, такий модулятор Х-РП посилює і або інгібує біологічну активність Х-РП через функцію та/або експресію Х-РП. Якщо такий модулятор частково або повністю посилює біологічну активність Х-РП через функцію та/або експресію Х-РП, він є частковим або повним агоністом Х-РП, відповідно. Об'єктом заявленого винаходу є отримання модуляторів Х-РП. Ще одним об'єктом цього винаходу є отримання модулятору Х-РП, що є агоністом Х-РП.

Слід зауважити, що для виявлення активності в описаних тут спеціальних способах тестування, сполука модулятору Х-РП повинна приєднуватися до домену зв'язування ліганду Х-РП та рекрутувати специфічний пептид, похідний від коактиваторного білку, SRC1, до зв'язаного з модуляторною сполукою комплексу Х-РП в описаному аналізі рекрутменту співактиваторів, або одного або більше кофакторів ядерних рецепторів гормону, представлених в описаному тут способі на базі клітин U2OS. Сполуки цього винаходу, які утворюють комплекс Х-РП-модуляторна сполука, можуть рекрутувати принаймні один або більше з інших відомих більше 80 різних кофакторів ядерних гормонанальних рецепторів у будь-якому іншому способі на базі клітин, отриманих та аналізованих згідно з відовими процедурами. Сполуки формули I, які не рекрутують похідний від SRC1 пептид або будь-який із кофакторів, представлених в описаному тут способі на основі клітин, однак, як очікують, зв'язуються з Х-РП, і таким чином утворений комплекс Х-РП-сполука модулятору, рекрутуватиме принаймні один або більше з інших різних більше 80 відомих кофакторів ядерного рецептору, представлених в іншій клітинній системі. Комплекс Х-РП-сполука модулятору також може заміщати ко-репресори, як-то NcoR, з одночасним рекрутментом співактиватору, або може заміщати тільки ко-репресор без рекрутменту співактиватору, що веде до часткової активації деяких Х-РП-регульованих генів. Рекрутерні пептиди, похідні від будь-яких із цих інших кофакторів ядерних гормонанальних рецепторів, можна отримувати аналогічно та аналізувати відовими способами.

Згідно з першим аспектом винаходу запропоновано сполуку формули I:



формула I

або її фармацевтично прийнятну сіль чи сольват, або сольват такої солі,  
де  
R<sup>1</sup>.

та кожний Е або Het<sup>4</sup> заміщений, як варіант, на ароматичному кільці одним або більше з групи: галоген (F, Cl, Br, I), OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>

OC(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OSO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, Q, QZ, Het<sup>1</sup>, Het<sup>1</sup>Z, R, RZ, Het<sup>2</sup>, Het<sup>2</sup>Z, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> або NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>.

Наступне застосовано в описі та доданий формулі винаходу, якщо не вказане інше:

Термін "X" означає насичений або ненасичений алкіл з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що має 1-6 атомів карбону, де вказаний алкіл може, як варіант, бути перерваним O, S, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O), SO<sub>2</sub>, C(O), NR<sup>a</sup>, OC(O), C(O)O, NR<sup>a</sup>C(O), C(O)NR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup> або NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>. Треба розуміти, що коли X є присутнім більше одного разу у тій же сполучці, тоді його значення можуть бути такими ж або відмінними. Приклади вказаного "X" охоплюють, але без обмеження, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, трет-бутил, ізобутіл, пентил, гексил, вініл, ізопропеніл, аліл, бут-2-еніл, етиніл, 2-пропініл, 2-метоксietил, 3-метилпропіл, метилтіометил, 3-гідроксипропіл, 2-(2-метоксietоксietил), 3-(2-метоксietоксietил)пропіл, 2,2-диметилпропіл, 2-гідроксietил, 2,2,2-трифлуоретил, 2,3-дигідроксипропіл, 2-ціаноетил та метил етанолілгіцинат.

Термін "Y" означає насичений або ненасичений алкілен з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що має 1-3 атомів карбону, де вказаний алкілен приєднаний до нітрогену у 2-позиції в ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиді та може, як варіант, бути перерваним чи закінченим одним з групи: O, S, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O), SO<sub>2</sub>, C(O), OC(O), C(O)O, NR<sup>a</sup>C(O), C(O)NR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>, та/або Y заміщено, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: OH, F, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup> або SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>. У визначенні "Y" термін "закінчений O, S, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O), SO<sub>2</sub>, C(O), OC(O), C(O)O, NR<sup>a</sup>C(O), C(O)NR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>" означає, що алкілен має в останній позиції O, S, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O), SO<sub>2</sub>, C(O), OC(O), C(O)O, NR<sup>a</sup>C(O), C(O)NR<sup>a</sup> або NR<sup>a</sup> перед його подальшим зв'язком з фенілом, гетероарилом, циклоалкілом або гетероциклілом. Приклади вказаного "Y" охоплюють, але без обмеження, метилен, етилен, пропілен, 2-метилетилен, та 1-метилетилен.

Термін "Z" означає насичений або ненасичений алкілен з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що має 1-6 атомів карбону, де вказаний алкілен приєднаний до E або Het<sup>4</sup> та одного з групи: Q, Het<sup>1</sup>, R або Het<sup>2</sup>, та може, як варіант, бути перерваним чи закінченим одним з групи: O, S, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O), SO<sub>2</sub>, C(O), OC(O), C(O)O, C(O)CR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O), C(O)NR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>, як варіант, він складається тільки з одного з наступного або є цим: O, S, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O), SO<sub>2</sub>, C(O), OC(O), C(O)O, NR<sup>a</sup>C(O), C(O)NR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>, та/або Z заміщено, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: OH, F, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, феніл, фенілC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, що заміщено, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного

з групи: F, OH, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, SR<sup>b</sup>, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, OR<sup>b</sup>. У визначенні "Z" термін "закінчений O, S, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O), SO<sub>2</sub>, C(O), OC(O), C(O)O, NR<sup>a</sup>C(O), C(O)NR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>" означає, що алкілен має в останній позиції O, S, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O), SO<sub>2</sub>, C(O), OC(O), C(O)O, NR<sup>a</sup>C(O), C(O)NR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup> або NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub> перед його подальшим зв'язком з E, Het<sup>4</sup>, Q, Het<sup>1</sup>, R або Het<sup>2</sup>. Приклади вказаного "Z" охоплюють, але без обмеження, метилен, етилен, пропілен, бутилен, пентилен, гексилен, O, S, S(O), SO<sub>2</sub>, C(O), OC(O), C(O)O, C(O)CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>C(O), C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл), NHC(O), C(O)NH, NH, SO<sub>2</sub>NH, NHSO<sub>2</sub>, N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл)C(O), C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл), SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл)SO<sub>2</sub>, 1-метилпропілен, 2-метилпропілен та 3-метилпропілен. У визначенні Z треба розуміти, що певні значення поєднані у наведеному порядку, тобто зліва направо. Наприклад, коли Z - C(O)CH<sub>2</sub>, тоді C(O) у вказаному C(O)CH<sub>2</sub> приєднано до E або Het<sup>4</sup>, а CH<sub>2</sub> у вказаному C(O)CH<sub>2</sub> приєднано до Q, Het<sup>1</sup>, R або Het<sup>2</sup>.

Термін "M" означає насичене або ненасичене неароматичне монокарбоциклічне кільце, скомпоноване з 3, 4, 5, 6, 7 або 8 атомів карбону або насичену чи ненасичену неароматичну або частково ароматичну біциклічну кільцеву систему, скомпоновану з 8, 9 або 10 атомів карбону. Приклади вказаного "M" охоплюють, але без обмеження, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктаніл, циклобутеніл, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл, циклоктеніл, циклопентадієніл, циклогексадієніл, циклооктадієніл, декалін, гідриндан, індан, інден, та біцикло[4,2,0]окта-1,3,5-триєн.

Термін "E" означає насичене або ненасичене неароматичне монокарбоциклічне кільце, скомпоноване з 3, 4, 5, 6, 7 або 8 атомів карбону або насичену чи ненасичену неароматичну або частково ароматичну біциклічну кільцеву систему, скомпоновану з 8, 9 або 10 атомів карбону. Кільце приєднується, якщо не вказане інше, через його неароматичну частину до нітрогену у 4-позиції на ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиді. Приклади вказаного "E" охоплюють, але без обмеження, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктаніл, циклобутеніл, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл, циклоктеніл, циклопентадієніл, циклогексадієніл, циклооктадієніл, декалін, гідриндан, індан, інден та біцикло[4,2,0]окта-1,3,5-триєн.

Термін "A" означає ароматичне моноциклічне кільце, скомпоноване з 6 атомів карбону або ароматичну біциклічну кільцеву систему, скомпоновану з 10 атомів карбону. Приклади вказаного "A" охоплюють, але без обмеження, феніл, нафталін та азулен.

Термін "P" означає насичений або ненасичений алкілен з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що має 1-6 атомів карбону, де алкілен приєднується до нітрогену у 4-позиції на ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиді та є, як варіант, перерваним чи закінченим одним з групи: O, NR<sup>a</sup>, S, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O), SO<sub>2</sub>, C(O), OC(O), C(O)O, NR<sup>a</sup>C(O), C(O)NR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>, та/або P заміщено, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи:

F, OH, CN,  $\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ ,  $\text{OR}^b$ ,  $\text{SR}^b$ ,  $\text{SiR}^b\text{R}^b\text{R}^b$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^b$ , феніл, феніл $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ алкіл, або  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH,  $\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{SR}^b$ ,  $\text{SiR}^b\text{R}^b\text{R}^b$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^b$  або  $\text{OR}^b$ . У визначенні "P" термін "закінчений O,  $\text{NR}^a$ , S,  $\text{SiR}^b\text{R}^b$ ,  $\text{S}(\text{O})$ ,  $\text{SO}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})$ ,  $\text{OC}(\text{O})$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{O}$ ,  $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^a$ ,  $\text{NR}^a\text{SO}_2$ " означає, що алкілен має в останній позиції O,  $\text{NR}^a$ , S,  $\text{SiR}^b\text{R}^b$ ,  $\text{S}(\text{O})$ ,  $\text{SO}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})$ ,  $\text{OC}(\text{O})$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{O}$ ,  $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^a$  або  $\text{NR}^a\text{SO}_2$ " перед його подальшим зв'язком з M, Het<sup>3</sup>, A або Het<sup>5</sup>. Приклади вказаного "P" охоплюють, але без обмеження, метилен, етилен, пропілен, бутилен, етиленоксид, пропіленоксид, бутиленоксид, етиленаміно, етилентіо, пропілентіо,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ , 1-метилпропілен, 2-метилпропілен та 3-метилпропілен. У визначенні P треба розуміти, що певні значення поєднані у наведеному порядку, тобто зліва направо. Наприклад, коли P - етиленоксид, тоді це є оксигеном, що приєднується до M, Het<sup>3</sup>, A або Het<sup>5</sup>.

Термін "Q" означає насичене або ненасичене неароматичне моноциклічне кільце, скомпоноване з 3, 4, 5, 6, 7 або 8 атомів карбону, котре заміщено, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, CN,  $\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{OR}^b$ ,  $\text{SR}^b$ ,  $\text{SiR}^b\text{R}^b\text{R}^b$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ , феніл $\text{C}_1$ алкіл,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ , або  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, CN,  $\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{OR}^b$ ,  $\text{SR}^b$ ,  $\text{SiR}^b\text{R}^b\text{R}^b$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$  або  $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ . Приклади вказаного "Q" охоплюють, але без обмеження, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктаніл, циклобутеніл, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл, циклооктеніл, циклопентадієніл, циклогексадієніл та циклооктадієніл.

Термін "R" означає феніл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: галоген (Cl, F, I, Br), OH, CN,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{OR}^b$ ,  $\text{SR}^b$ ,  $\text{SiR}^b\text{R}^b\text{R}^b$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ , феніл $\text{C}_1$ алкіл,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{OSO}_2\text{R}^b$ ,  $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{R}^b$ , або  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, CN,  $\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{OR}^b$ ,  $\text{SR}^b$ ,  $\text{SiR}^b\text{R}^b\text{R}^b$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$  або  $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ .

Термін "T" означає метилен або, як варіант, він є одним або більше з групи: O,  $\text{NR}^a$ , S,  $\text{SiR}^b\text{R}^b$ ,  $\text{S}(\text{O})$ ,  $\text{SO}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})$ ,  $\text{OC}(\text{O})$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{O}$ ,  $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^a$  або  $\text{NR}^a\text{SO}_2$ . T приєднується до M, Het<sup>3</sup>, A або Het<sup>5</sup> та одного з групи: Q, Het<sup>1</sup>, R або Het<sup>2</sup>. Приклади вказаного "T" охоплюють, але без обмеження, метилен, O,  $\text{NR}^a$ , S,  $\text{SiR}^b\text{R}^b$ ,  $\text{S}(\text{O})$ ,  $\text{SO}_2$ ,

$\text{C}(\text{O})$ ,  $\text{OC}(\text{O})$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{O}$ ,  $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^a$  та  $\text{NR}^a\text{SO}_2$ .

Термін " $\text{C}_1$ алкіл" означає алкіл, що має 1 атом карбону. Приклад вказаного алкілу охоплює, але без обмеження, метил.

Термін " $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ алкіл" означає насичений або ненасичений алкіл з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що має 1-3 атомів карбону. Приклади вказаного алкілу охоплюють, але без обмеження, метил, етил, пропіл, ізопропіл, вініл, ізопропеніл, аліл, етиніл та 2-пропініл.

Термін " $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ алкіл" означає насичений або ненасичений алкіл з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що має 1-4 атоми карбону. Приклади вказаного алкілу охоплюють, але без обмеження, метил, етил, пропіл, ізопропіл, трет-бутил, вініл, ізопропеніл, аліл, бут-2-еніл, етиніл, 2-пропініл, та бут-2-иніл.

Термін "галоген" означає флуор, хлор, бром та йод.

Термін "циклоалкіл" означає насичене або ненасичене неароматичне моноциклічне кільце, скомпоноване з 3, 4, 5, 6, 7 або 8 атомів карбону. Наприклад,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкіл означає насичене або ненасичене неароматичне моноциклічне кільце, скомпоноване з 3, 4, 5 або 6 атомів карбону, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил. Наступні приклади вказаного "циклоалкілу" охоплюють, але без обмеження, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктаніл, циклобутеніл, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл, циклооктеніл, циклопентадієніл, циклогексадієніл та циклооктадієніл та, але без обмеження, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктаніл, циклобутеніл, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл, циклооктеніл, циклопентадієніл, циклогексадієніл та циклооктадієніл.

Термін "гетероциклі" означає насичене або ненасичене неароматичне 3, 4, 5, 6, 7 або 8-членне моноциклічне кільце, у котрому один або більше атомів у кільці не є карбонами і незалежно вибрані з одного або більше, наприклад, нітрогену, оксигену або сульфур. Термін "сульфур", як треба розуміти, охоплює сульфоксид ( $\text{S}(\text{O})$ ) та сульфон ( $\text{SO}_2$ ). Термін "нітроген", як треба розуміти, охоплює нітроген оксид ( $\text{NO}$ ). Приклади вказаного "гетероциклі" охоплюють, але без обмеження, азиридин, азетидин, 2-піролін, 3-піролін, піролідін, імідазолін, піперидин, піперазин, 2-піразолін, оксиран, оксетан, тетрагідрофуран, тетрагідропіран, 1,4-діоксан, 1,3-діоксолан, 1,2-оксатіолан, морфолін, 3-піразолін, піразолідін, 2H-піран, 4H-піран, 1,4-дитіан, 1,4-оксатіан та тіоморфолін.

Термін "гетероарил" означає ароматичне 5 або 6-членне моноциклічне кільце, у котрому один або більше атомів у кільці не є карбонами і незалежно вибрані з одного або більше, наприклад, нітрогену, оксигену або сульфур. Термін "сульфур", як треба розуміти, охоплює сульфоксид ( $\text{S}(\text{O})$ ) та сульфон ( $\text{SO}_2$ ). Термін "нітроген", як треба розуміти, охоплює нітроген оксид ( $\text{NO}$ ). Приклади вказаного "гетероарилу" охоплюють, але без обмеження, фуран, пірол, піразин, піразол, іміда-



зол, триазол, піримідин, піридазин, піридин, піридин-1-оксид, ізоксазол, оксазол, ізотіазол, тіазол, тіофен, 1,2,4-триазол, фуразан, 1,2,3-оксадіазол, 1,2,4-оксадіазол, 1,2,5-оксадіазол, 1,3,4-оксадіазол, 1,2,5-тіадіазол, 1,2,4-тіадіазол та 1,2,3-тіадіазол.

Термін "Het<sup>1</sup>" означає насичене або ненасичене неароматичне 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, або 10-членне моноциклічне кільце, у котрому один або більше атомів у кільці не є карбонами і незалежно вибрані з одного або більше, наприклад, нітрогену, оксигену або сульфуру, і де кільце, як варіант, є заміщеним одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, фенілC<sub>1</sub>алкіл, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> або NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>. Термін "сульфур", як треба розуміти, охоплює сульфоксид (S(O)) та сульфон (SO<sub>2</sub>). Термін "нітроген", як треба розуміти, охоплює нітроген оксид (NO). Приклади вказаного "Het<sup>1</sup>" охоплюють, але без обмеження азиридин, азетидин, 2 піролін, 3-піролін, піролідин, імідазолін, піперидин, піперазин, 2-піразолін, оксиран, оксетан, тетрагідрофуран, тетрагідропіран, 1,4-діоксан, 1,3-діоксолан, 1,2-оксатіолан, морфолін, 3-піразолін, піразолідин, 2Н-піран, 4Н-піран, 1,4-дитіан, 1,4-оксатіан, тіоморфолін, індолін, 1,3-дигідро-2-бензофуран, 2,3-дигідро-1-бензофуран, 1,3-бензодіоксол, 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин, хроман та ізохроман.

Термін "Het<sup>2</sup>" означає ароматичне 5 або 6-членне моноциклічне кільце, у котрому один або більше атомів у кільці не є карбонами і незалежно вибрані з одного або більше, наприклад, нітрогену, оксигену або сульфуру, та котре є заміщеним одним або більше з незалежно вибраного з групи: галоген (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, фенілC<sub>1</sub>алкіл, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OSO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NHC(O)R<sup>b</sup>, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, як варіант, заміщений одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> або NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>. Термін "сульфур", як треба розуміти, охоплює сульфоксид (S(O)) та сульфон (SO<sub>2</sub>). Термін "нітроген", як треба розуміти, охоплює нітроген оксид (NO). Приклади вказаного "Het<sup>2</sup>" охоплюють, але без обмеження фуран, пірол, піразин, піразол, імідазол, триазол, піримідин, піридазин, піридин, піридин-1-оксид, ізоксазол, оксазол, ізотіазол, тіазол, тіофен, 1,2,4-триазол, фуразан, 1,2,3-оксадіазол, 1,2,4-оксадіазол, 1,2,5-оксадіазол, 1,3,4-оксадіазол, 1,2,5-тіадіазол, 1,2,4-тіадіазол та 1,2,3-тіадіазол.

Термін "Het<sup>3</sup>" означає насичене або ненасичене неароматичне 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, або 10-членне моноциклічне кільце або насичену чи ненасичену

неароматичну або частково ароматичну 9 або 10-членну біциклічну кільцеву систему, у котрій один або більше атомів у моноциклічному кільці або біциклічній кільцевій системі не є карбонами і незалежно вибрані з одного або більше, наприклад, нітрогену, оксигену або сульфуру. Термін "сульфур", як треба розуміти, охоплює сульфоксид (S(O)) та сульфон (SO<sub>2</sub>). Термін "нітроген", як треба розуміти, охоплює нітроген оксид (NO). Приклади вказаного "Het<sup>3</sup>" охоплюють, але без обмеження азиридин, азетидин, 2 піролін, 3-піролін, піролідин, імідазолін, піперидин, піперазин, 2-піразолін, оксиран, оксетан, тетрагідрофуран, тетрагідропіран, 1,4-діоксан, 1,3-діоксолан, 1,2-оксатіолан, морфолін, 3-піразолін, піразолідин, 2Н-піран, 4Н-піран, 1,4-дитіан, 1,4-оксатіан, тіоморфолін, індолін, 1,3-дигідро-2-бензофуран, 2,3-дигідро-1-бензофуран, 1,3-бензодіоксол, 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин, хроман та ізохроман.

Термін "Het<sup>4</sup>" означає насичене або ненасичене неароматичне 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, або 10-членне моноциклічне кільце або насичену чи ненасичену неароматичну або частково ароматичну 9 або 10-членну біциклічну кільцеву систему, у котрій один або більше атомів у моноциклічному кільці або біциклічній кільцевій системі не є карбонами незалежно вибрані з одного або більше, наприклад, нітрогену, оксигену або сульфуру. Термін "сульфур", як треба розуміти, охоплює сульфоксид (S(O)) та сульфон (SO<sub>2</sub>). Термін "нітроген", як треба розуміти, охоплює нітроген оксид (NO). Кільце приєднується, якщо не вказане інше, через його неароматичну частину до нітрогену у 4-позиції на ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиді. Приклади вказаного "Het<sup>4</sup>" охоплюють, але без обмеження, азиридин, азетидин, 2 піролін, 3-піролін, піролідин, імідазолін, піперидин, піперазин, 2-піразолін, оксиран, оксетан, тетрагідрофуран, фуран, тетрагідропіран, 1,4-діоксан, 1,3-діоксолан, 1,2-оксатіолан, морфолін, 3-піразолін, піразолідин, ізоксазол, 2Н-піран, 4Н-піран, 1,4-дитіан, 1,4-оксатіан, тіоморфолін, індолін, 1,3-дигідро-2-бензофуран, 2,3-дигідро-1-бензофуран, 1,3-бензодіоксол, 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин, хроман та ізохроман.

Термін "Het<sup>5</sup>" означає ароматичне 5 або 6-членне моноциклічне кільце або ароматичне 9 або 10-членне біциклічне кільце, у котрому один або більше атомів у моноциклічному кільці або біциклічній кільцевій системі не є карбонами і незалежно вибрані з одного або більше, наприклад, нітрогену, оксигену або сульфуру. Термін "сульфур", як треба розуміти, охоплює сульфоксид (S(O)) та сульфон (SO<sub>2</sub>). Термін "нітроген", як треба розуміти, охоплює нітроген оксид (NO). Приклади вказаного "Het<sup>5</sup>" охоплюють, але без обмеження, фуран, пірол, піразин, піразол, імідазол, триазол, піримідин, піридазин, піридин, піридин-1-оксид, ізоксазол, оксазол, ізотіазол, тіазол, тіофен, 1,2,4-триазол, фуразан, 1,2,3-оксадіазол, 1,2,4-оксадіазол, 1,2,5-оксадіазол, 1,3,4-оксадіазол, 1,2,5-тіадіазол, 1,2,4-тіадіазол, 1,2,3-тіадіазол, бензофуран, ізобензофуран, індол, ізоіндол, бензотіофен, бензо[с]тіофен, бензимидазол, пурин, індазол, бензоксазол, бензи-

зоксазол, бензтіазол, хінолін, хіноксалін, хіназолін, цинолін та ізохінолін.

$R^a$ , незалежно, - Н або насичений або ненасичений,  $C_1$ - $C_4$ алкіл з лінійним або розгалуженим ланцюгом, заміщений, як варіант, одним або більше F.

$R^b$ , незалежно, - насичений або ненасичений,  $C_1$ - $C_4$ алкіл з лінійним або розгалуженим ланцюгом, заміщений, як варіант, одним або більше F.

$R^c$ , незалежно, - Н або насичений або ненасичений,  $C_1$ - $C_4$ алкіл з лінійним або розгалуженим ланцюгом, заміщений, як варіант, одним або більше F.

Треба розуміти, що коли замісник має більше одного  $R^a$ ,  $R^b$  або  $R^c$ , тоді кожний з них може бути таким же або відмінним. Наприклад,  $NR^aR^a$  охоплює аміно, алкіламіно та діалкіламіно. Крім того, треба розуміти, що коли відмінні замісники у цій же сполуці мають більше одного  $R^a$ ,  $R^b$  або  $R^c$ , тоді кожний з них може бути таким же або відмінним.

Наступні значення  $R^1$ ,  $R^2$  та  $R^3$  у сполуках формули I нижченаведено. Треба розуміти, що такі значення можна застосовувати, де прийнятно, із будь-якими з визначень, пунктів формули винаходу або втілень, визначених вище або нижче.

У першій групі сполук формули I

$R^1$ -

X, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN,  $NR^aR^a$ ,  $OR^b$ ,  $SR^b$ ,  $S(O)R^b$ ,  $SO_2R^b$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^aR^a$ ,  $NR^aC(O)R^b$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $SO_2NR^aR^a$ ,  $NR^aSO_2R^b$ ,  $NR^aC(O)OR^b$ ,  $OC(O)NR^aR^a$ ,  $NR^aC(O)NR^aR^a$ , або  $C_1$ - $C_4$ алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN,  $NR^aR^a$ ,  $OR^b$ ,  $SR^b$ ,  $S(O)R^b$ ,  $SO_2R^b$ ,  $C(O)R^b$  або  $NR^aC(O)NR^aR^a$ ;

циклоалкіл або гетероцикліл, кожний з них заміщений, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN,  $NR^aR^a$ ,  $OR^b$ ,  $SR^b$ ,  $S(O)R^b$ ,  $SO_2R^b$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^aR^a$ ,  $NR^aC(O)R^b$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $SO_2NR^aR^a$ ,  $NR^aSO_2R^b$ ,  $NR^aC(O)OR^b$ ,  $OC(O)NR^aR^a$ ,  $NR^aC(O)NR^aR^a$ , або  $C_1$ - $C_4$ алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN,  $NR^aR^a$ ,  $OR^b$ ,  $SR^b$ ,  $S(O)R^b$ ,  $SO_2R^b$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^aR^a$ ,  $NR^aC(O)R^b$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $SO_2NR^aR^a$ ,  $NR^aSO_2R^b$ ,  $NR^aC(O)OR^b$ ,  $OC(O)NR^aR^a$  або  $NR^aC(O)NR^aR^a$ ;

феніл або гетероарил, кожний з них заміщений, як варіант, одним або більше з групи: галоген (Cl, F, I, Br), OH, CN,  $NO_2$ ,  $NR^aR^a$ ,  $OR^b$ ,  $SR^b$ ,  $S(O)R^b$ ,  $SO_2R^b$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^aR^a$ ,  $NR^aC(O)R^b$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $SO_2NR^aR^a$ ,  $NR^aSO_2R^b$ ,  $NR^aC(O)OR^b$ ,  $OC(O)NR^aR^a$ ,  $NR^aC(O)NR^aR^a$ , або  $C_1$ - $C_4$ алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN,  $NR^aR^a$ ,  $OR^b$ ,  $SR^b$ ,  $S(O)R^b$ ,  $SO_2R^b$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^aR^a$ ,  $NR^aC(O)R^b$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $SO_2NR^aR^a$ ,  $NR^aSO_2R^b$ ,  $NR^aC(O)OR^b$ ,  $OC(O)NR^aR^a$  або  $NR^aC(O)NR^aR^a$ ;

циклоалкілґ або гетероциклілґ, де кожний циклоалкіл або гетероцикліл заміщений, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN,  $NR^aR^a$ ,  $OR^b$ ,  $SR^b$ ,  $S(O)R^b$ ,  $SO_2R^b$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^aR^a$ ,  $NR^aC(O)R^b$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $SO_2NR^aR^a$ ,  $NR^aSO_2R^b$ ,  $NR^aC(O)OR^b$ ,  $OC(O)NR^aR^a$ ,  $NR^aC(O)NR^aR^a$ , або  $C_1$ - $C_4$ алкіл, котрий заміщено,

як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN,  $NR^aR^a$ ,  $OR^b$ ,  $SR^b$ ,  $S(O)R^b$ ,  $SO_2R^b$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^aR^a$ ,  $NR^aC(O)R^b$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $SO_2NR^aR^a$ ,  $NR^aSO_2R^b$ ,  $NR^aC(O)OR^b$ ,  $OC(O)NR^aR^a$  або  $NR^aC(O)NR^aR^a$ ;

фенілґ або гетероарилґ, де кожний феніл або гетероарил заміщений, як варіант, одним або більше з групи: галоген (Cl, F, I, Br), OH, CN,  $NO_2$ ,  $NR^aR^a$ ,  $OR^b$ ,  $SR^b$ ,  $S(O)R^b$ ,  $SO_2R^b$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^aR^a$ ,  $NR^aC(O)R^b$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $SO_2NR^aR^a$ ,  $NR^aSO_2R^b$ ,  $NR^aC(O)OR^b$ ,  $OC(O)NR^aR^a$ ,  $OSO_2R^b$ ,  $NR^aC(O)NR^aR^a$ ,  $SO_2NHC(O)R^b$ , або  $C_1$ - $C_4$ алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN,  $NR^aR^a$ ,  $OR^b$ ,  $SR^b$ ,  $S(O)R^b$ ,  $SO_2R^b$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^aR^a$ ,  $NR^aC(O)R^b$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $SO_2NR^aR^a$ ,  $NR^aSO_2R^b$ ,  $NR^aC(O)OR^b$ ,  $OC(O)NR^aR^a$  або  $NR^aC(O)NR^aR^a$ ;

$R^2$ -

феніл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: галоген (Cl, F, I, Br), OH, CN,  $NO_2$ ,  $NR^aR^a$ ,  $OR^b$ ,  $SR^b$ ,  $S(O)R^b$ ,  $SO_2R^b$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^aR^a$ ,  $NR^aC(O)R^b$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $SO_2NR^aR^a$ ,  $NR^aSO_2R^b$ ,  $NR^aC(O)OR^b$ ,  $OC(O)NR^aR^a$ ,  $OSO_2R^b$ ,  $NR^aC(O)NR^aR^a$ ,  $SO_2NHC(O)R^b$ , або  $C_1$ - $C_4$ алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN,  $NR^aR^a$ ,  $OR^b$ ,  $SR^b$ ,  $S(O)R^b$ ,  $SO_2R^b$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^aR^a$ ,  $NR^aC(O)R^b$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $NR^aSO_2R^b$ ,  $SO_2NR^aR^a$ ,  $NR^aC(O)OR^b$ ,  $OC(O)NR^aR^a$  або  $NR^aC(O)NR^aR^a$ ;

$R^3$ -

X, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN,  $NR^aR^a$ ,  $OR^b$ ,  $SR^b$ ,  $S(O)R^b$ ,  $SO_2R^b$ ,  $C(O)R^b$ ,  $NR^aC(O)R^b$ ,  $C(O)NR^aR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $SO_2NR^aR^a$ ,  $NR^aSO_2R^b$ ,  $NR^aC(O)OR^b$ ,  $OC(O)NR^aR^a$ ,  $NR^aC(O)NR^aR^a$ , або  $C_1$ - $C_4$ алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN,  $NR^aR^a$ ,  $OR^b$ ,  $SR^b$ ,  $S(O)R^b$ ,  $SO_2R^b$ ,  $C(O)R^b$  або  $NR^aC(O)NR^aR^a$ ;

MP або  $Het^3P$ , де кожний M та  $Het^3$  заміщений, як варіант, на неароматичному кільці одним або більше з групи: F, OH, CN,  $NR^aR^a$ ,  $OR^b$ ,  $SR^b$ ,  $S(O)R^b$ ,  $SO_2R^b$ ,  $C(O)R^b$ ,  $NR^aC(O)R^b$ ,  $C(O)NR^aR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $SO_2NR^aR^a$ ,  $NR^aSO_2R^b$ ,  $OC(O)NR^aR^a$ ,  $NR^aC(O)OR^b$ ,  $NR^aC(O)NR^aR^a$ , Q, QT,  $Het^1$ ,  $Het^1T$ , R, RT,  $Het^2$ ,  $Het^2T$ , або  $C_1$ - $C_4$ алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN,  $NR^aR^a$ ,  $OR^b$ ,  $SR^b$ ,  $S(O)R^b$ ,  $SO_2R^b$ ,  $C(O)R^b$ ,  $NR^aC(O)R^b$ ,  $C(O)NR^aR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $SO_2NR^aR^a$ ,  $NR^aSO_2R^b$ ,  $NR^aC(O)OR^b$ ,  $OC(O)NR^aR^a$  або  $NR^aC(O)NR^aR^a$ ;

і де кожний M та  $Het^3$  заміщений, як варіант, на ароматичному кільці одним або більше з групи: галоген (Cl, F, Br, I), OH, CN,  $NR^aR^a$ ,  $OR^b$ ,  $SR^b$ ,  $S(O)R^b$ ,  $SO_2R^b$ ,  $C(O)R^b$ ,  $NR^aC(O)R^b$ ,  $C(O)NR^aR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $SO_2NR^aR^a$ ,  $NR^aSO_2R^b$ ,  $OC(O)NR^aR^a$ ,  $NR^aC(O)OR^b$ ,  $NR^aC(O)NR^aR^a$ ,  $OSO_2R^b$ ,  $SO_2NR^aC(O)R^b$ , Q, QT,  $Het^1$ ,  $Het^1T$ , R, RT,  $Het^2$ ,  $Het^2T$ , або  $C_1$ - $C_4$ алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN,  $NR^aR^a$ ,  $OR^b$ ,  $SR^b$ ,  $S(O)R^b$ ,  $SO_2R^b$ ,  $C(O)R^b$ ,  $NR^aC(O)R^b$ ,  $C(O)NR^aR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $SO_2NR^aR^a$ ,  $NR^aSO_2R^b$ ,  $NR^aC(O)OR^b$ ,  $OC(O)NR^aR^a$  або  $NR^aC(O)NR^aR^a$ ;

AP або  $Het^5P$ , де кожний A та  $Het^5$  заміщений, як варіант, одним або більше з групи: галоген (F,

і МР або Het<sup>3</sup>Р, де кожний М та Het<sup>3</sup> заміщений, як варіант, на неароматичному кільці одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, Q, QT, Het<sup>1</sup>, Het<sup>1</sup>T, R, RT, Het<sup>2</sup>, Het<sup>2</sup>T, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщений, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>,

Е або  $\text{Het}^4$ , кожний з них заміщений, як варіант, на неароматичному кільці одним або більше з групи: F, OH, CN,  $\text{NR}^{\text{ar}^a}$ ,  $\text{OR}^b$ ,  $\text{SR}^b$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $\text{NR}^{\text{ar}^c}\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{ar}^a}$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^{\text{ar}^a}$ ,  $\text{NR}^{\text{ar}^a}\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{ar}^a}$ ,  $\text{NR}^{\text{ar}^c}\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ ,  $\text{NR}^{\text{ar}^c}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{ar}^a}$ , Q, QZ,  $\text{Het}^1$ ,  $\text{Het}^1\text{Z}$ , R, RZ,  $\text{Het}^2$ ,  $\text{Het}^2\text{Z}$ , або  $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN.



OC(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, Q, QT, Het<sup>1</sup>, Het<sup>1</sup>T, R, RT, Het<sup>2</sup>, Het<sup>2</sup>T, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> або NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>,

і де кожний M та Het<sup>3</sup> заміщений, як варіант, на ароматичному кільці одним або більше з групи: галоген (Cl, F, Br, I), OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OSO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, Q, QT, Het<sup>1</sup>, Het<sup>1</sup>T, R, RT, Het<sup>2</sup>, Het<sup>2</sup>T, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> або NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>;

AP або Het<sup>5</sup>P, де кожний A та Het<sup>5</sup> заміщений, як варіант, одним або більше з групи: галоген (F, Cl, Br, I), OH, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OSO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, Q, QT, Het<sup>1</sup>, Het<sup>1</sup>T, R, RT, Het<sup>2</sup>, Het<sup>2</sup>T, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> або NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>.

У 16-ій групі сполук формули I

R<sup>1</sup> є таким же як у четвертій групі сполук формули I,

R<sup>2</sup> є таким же як у четвертій групі сполук формули I, а

R<sup>3</sup>-

E або Het<sup>4</sup>, кожний з них заміщений, як варіант, на неароматичному кільці одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, Q, QZ, Het<sup>1</sup>, Het<sup>1</sup>Z, R, RZ, Het<sup>2</sup>, Het<sup>2</sup>Z, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> або NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>,

та кожний E або Het<sup>4</sup> заміщений, як варіант, на ароматичному кільці одним або більше з групи: галоген (F, Cl, Br, I), OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OSO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, Q, QZ, Het<sup>1</sup>, Het<sup>1</sup>Z, R, RZ, Het<sup>2</sup>, і Het<sup>2</sup>Z, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> або NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>.

Сполуки формули I мають активність як медикаменти. Зокрема сполуки формули (I) є агоністами X-РП.

Конкретними сполуками винаходу є одна або більше з наступних:

2-трет-бутил-4-({3-[3-(гідроксиметил)феноксипропіл]аміно}-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-5-феніл-4-[(4-фенілбутил)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-4-({3-(2-метоксифеноксипропіл]аміно}-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-4-({3-[4-(гідроксиметил)феноксипропіл]аміно}-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

N-(3-{3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропокси}феніл)ацетамід

2-трет-бутил-4-({3-(2-флуорфеноксипропіл]аміно}-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-ізопропіл-5-феніл-4-[(4-фенілбутил)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-(4-{3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропокси}феніл)-N,N-диметилацетамід

2-трет-бутил-4-({3-(2-хлорфеноксипропіл]аміно}-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-4-({3-(3-метоксифеноксипропіл]аміно}-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

(3-{3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропокси}феніл)оцтова кислота

2-трет-бутил-5-феніл-4-({3-(піридин-3-ілокси)пропіл]аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид метил 3-{3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропокси}феніл)ацетат

2-трет-бутил-5-феніл-4-({3-(піридин-4-ілокси)пропіл]аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

4-(бензиламіно)-2-трет-бутил-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

4-({1-[3-хлор-5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл]аміно)-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-5-феніл-4-[(2-фенілетил)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-циклопентил-5-феніл-4-[(4-фенілбутил)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-5-феніл-4-({3-(фенілітіо)пропіл]аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-4-({3-феноксипропіл]аміно}-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-4-({3-(3-хлорфеноксипропіл]аміно}-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

метил 3-{3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропокси}бензоат

2-бензил-5-феніл-4-[(4-фенілбутил)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

(4-{3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропокси}феніл)оцтова кислота  
 2-трет-бутил-4-{[3-(3-флуорфенокси)пропіл]аміно}-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
 метил 4-{3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропокси}феніл)ацетат  
 2-трет-бутил-4-{[3-(4-флуорфенокси)пропіл]аміно}-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
 2-ізопропіл-5-феніл-4-({1-[4-(трифлуорметил)піримідин-2-іл]піперидин-4-іл)аміно}ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
 N-(3-{3-[(2-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропокси}феніл)ацетамід  
 3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропіл 4-гідроксибензоат  
 4-(бензиламіно)-2-ізопропіл-5-феніл ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
 2-[2-(3-флуорфеніл)етил]-5-феніл-4-[(4-фенілбутил)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
 4-[(цис-4-гідроксициклогексил)аміно]-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
 2-трет-бутил-4-[(4-феноксибутил)аміно]-5-феніл ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
 2-трет-бутил-4-({3-[(1-оксидопіридин-3-іл)окси]пропіл]аміно}-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
 2-трет-бутил-4-[(2-феноксіетил)аміно]-5-феніл ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
 4-(бензиламіно)-2-циклопентил-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
 2-трет-бутил-4-{[3-(4-метоксифенокси)пропіл]аміно}-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
 4-[(4,4-дифлуорциклогексил)аміно]-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
 2-ізопропіл-4-[(2-феноксіетил)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
 5-феніл-4-[(4-фенілбутил)аміно]-2-(тетрагідрофуран-2-ілметил)ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
 4-(бензиламіно)-2-бутил-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
 2-бутил-4-(гексиламіно)-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
 2-бутил-5-феніл-4-[(2-фенілетил)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
 2-бутил-4-[(4-(дифлуорметокси)бензил)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
 4-[(транс-4-гідроксициклогексил)аміно]-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
 2-трет-бутил-4-[(3-гідроксипропіл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
 5-феніл-4-[(4-фенілбутил)аміно]-2-(піридин-3-ілметил)ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
 2-трет-бутил-4-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксип-2-ілметил)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
 2-бутил-4-[(4-гідроксициклогексил)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

4-{3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропокси}бензойна кислота  
 3-{4-[(2-ізопропіл-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]піперидин-1-іл}пропаннітрил  
 2-трет-бутил-4-{[3-(4-хлорфенокси)пропіл]аміно}-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
 5-феніл-4-[(4-фенілбутил)аміно]-2-(піридин-4-ілметил)ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
 4-[(1,3-бензодіоксол-5-ілметил)аміно]-2-бутил-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
 4-(2,3-дигідро-1H-інден-2-іламіно)-2-(2-метоксіетил)-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
 2-бутил-4-[(2-морфол ін-4-ілметил)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
 2-трет-бутил-4-{[3-(4-ізопропілфенокси)пропіл]аміно}-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
 4-({3-[бензил(бутил)аміно]пропіл]аміно)-2-трет-бутил-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
 2-трет-бутил-4-{[3-(3,5-дипропоксифенокси)пропіл]аміно}-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
 2-трет-бутил-4-[(2,2-дифенілетил)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
 2-етил-4-[(2-(1 H-імідазол-4-іл)етил)аміно]-5-феніл ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
 2-бутил-4-[(4-морфол ін-4-ілбензил)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
 2-бутил-4-{[3-(2-метоксіетокси)пропіл]аміно}-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
 2-бутил-4-[(3-морфол ін-4-іл пропіл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
 2-бутил-4-[(2-метоксіетил)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
 2-(2-метоксіетил)-5-феніл-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
 4-(гексиламіно)-2-(2-метоксіетил)-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
 4-[(4-гідроксициклогексил)аміно]-2-(2-метоксіетил)-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
 4-[(1,3-бензодіоксол-5-ілметил)аміно]-2-(2-метоксіетил)-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
 2-бутил-4-[(4-метоксибензил)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
 5-феніл-4-[(4-фенілбутил)аміно]-2-(піридин-2-ілметил)ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
 2-трет-бутил-4-{[3-(3-гідроксифенокси)пропіл]аміно}-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
 3-{3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропокси}бензойна кислота  
 4-{2-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил}феніл метансульфонат  
 4-{2-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил}бензолсульфонамід  
 2-трет-бутил-4-({1-[3-хлор-5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл)аміно}-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

трет-бутил 3-{2-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил}азетидин-1-карбоксилат

2-{2-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етокси}феніл метансульфонат

4-{2-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил}бензонітрил

4-{4-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]піперидин-1-іл}метилбензонітрил

2-трет-бутил-4-(ізопропіламіно)-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

4-{2-[(2-ізопропіл-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил}феніл метансульфонат

трет-бутил 3-{2-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил}тіопіролідин-1-карбоксилат

2-трет-бутил-5-феніл-4-{[3-(піридин-2-ілокси)пропіл]аміно}ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-4-{[2-{[3-хлор-5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]аміно}етил]аміно}-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-5-феніл-4-{[1-{2-(трифлуорметил)бензоіл]піперидин-4-іл}аміно}ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-4-{[1-(5-метилпіридин-2-іл)піперидин-4-іл]аміно}-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-4-{[1-(6-хлорпіридазин-3-іл)піперидин-4-іл]аміно}-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

трет-бутил 4-{[2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]піперидин-1-карбоксилат

метил 2-{2-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етокси}бензоат

метил 3-{4-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]піперидин-1-іл}метилбензоат

2-трет-бутил-4-{[1-(6-метоксипіридазин-3-іл)піперидин-4-іл]аміно}-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-4-{[1-{2-хлорпіридин-3-іл}карбоніл]піперидин-4-іл]аміно}-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-{2-[(2-ізопропіл-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етокси}феніл метансульфонат

2-трет-бутил-4-{[1-(6-хлорпіридин-3-іл)піперидин-4-іл]аміно}-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

4-{[1-бензил піперидин-4-іл]аміно}-2-трет-бутил-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

4-{2-[(2-ізопропіл-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил}бензолсульфонамід

4-{2-[(2-ізопропіл-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил}бензонітрил

2-трет-бутил-4-(етиламіно)-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-4-{[1-{[5-метилізоксазол-3-іл]метил]піперидин-4-іл}аміно}-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

N<sup>2</sup>-(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)-N<sup>1</sup>-[3-(дифлуорметокси)бензил]гліцинамід

4-{[1-бензоілпіперидин-4-іл]аміно}-2-трет-бутил-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-5-феніл-4-{[1-(фенілацетил)піперидин-4-іл]аміно}ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-5-феніл-4-{[1-піридин-2-іл]піперидин-4-іл]аміно}ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-5-феніл-4-{[1-піридазин-3-іл]піперидин-4-іл]аміно}ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-5-феніл-4-{[2-(піридин-3-ілокси)етил]аміно}ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-4-{[1-(5-флуорпіридин-2-іл)піперидин-4-іл]аміно}-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-4-{[3-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)пропіл]аміно}-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-4-{[1-(2-хлор-6-метилізонікотиніол)піперидин-4-іл]аміно}-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-4-{[1-(5-хлорпіридин-2-іл)піперидин-4-іл]аміно}-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-5-феніл-4-{[1-{4-(трифлуорметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл}аміно}ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

4-{4-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]піперидин-1-іл}карбонілбензонітрил

2-трет-бутил-4-{[1-(3,4-дифлуорбензоіл)піперидин-4-іл]аміно}-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

4-{[1-ацетилпіперидин-4-іл]аміно}-2-трет-бутил-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

3-{2-[(2-ізопропіл-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил}бензонітрил

2-трет-бутил-5-феніл-4-{[2-{2-(трифлуорметокси)феніл]етил]аміно}ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

4-{2-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етокси}феніл метансульфонат

4-{[1-бензил піролідин-3-іл]аміно}-2-трет-бутил-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

4-{[1-{3-хлор-5-(трифлуорметил)піридин-2-іл}азетидин-3-іл]аміно}-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

N<sup>1</sup>-бензил-N<sup>2</sup>-(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)гліцинамід

2-трет-бутил-4-{[1-ізобутирилпіперидин-4-іл]аміно}-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-5-феніл-4-{[2-піридин-2-ілетил]аміно}ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-4-{[2-(2-хлорфеніл)етил]аміно}-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид



2-трет-бутил-5-феніл-4-[(1-(2-фенілетил)піперидин-4-іл)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-5-феніл-4-[(2-[3-(трифлуорметил)феніл]етил)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-5-феніл-4-[(4-[(4-(трифлуорметил)феніл)тіо]циклогексил)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-5-феніл-4-[(2-[3-(трифлуорметокси)феніл]тіо)етил)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-4-[(2-(4-хлорфенокси)етил)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-5-феніл-4-[(1-[5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-5-феніл-4-[(2-[3-(трифлуорметокси)фенокси]етил)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

трет-бутил 3-{2-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етокси}азетидин-1-карбоксилат

2-трет-бутил-4-[(2,2-диметилпропіл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-4-(трет-бутиламіно)-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

метил (((2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно)ацетил)аміно)ацетат

2-трет-бутил-5-феніл-4-(піперидин-4-іламіно)ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-4-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-4-[(2-гідроксіетил)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

4-[(2-(біфеніл-2-ілтіо)етил)аміно]-2-трет-бутил-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-5-феніл-4-[(2-(піролідин-3-ілтіо)етил)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-4-[(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)метил]аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-5-феніл-4-[(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-іл)метил]аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-5-феніл-4-[(2-[5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]окси)етил)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-5-феніл-4-[(2-[4-(трифлуорметокси)феніл]етил)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-5-феніл-4-[(2,2,2-трифлуоретил)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-4-[(2,3-дигідроксипропіл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропаннітрил

4-[(2-(3,4-диметоксифеніл)етил)аміно]-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

4-[(2-(3-хлор-4-метоксифеніл)етил)аміно]-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

4-{2-[(2-ізобутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил}феніл метансульфонат

2-ізопропіл-5-феніл-4-[(1-піридин-2-іл піперидин-4-іл)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

4-(2-[(2-(4-флуорбензил)-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил)феніл метансульфонат

2-ізопропіл-4-(ізопропілаіліно)-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-ізопропіл-5-феніл-4-[(1-піридин-2-ілазетидин-3-іл)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-4-[(5-метилізоксазол-3-іл)метил]аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

4-{2-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)етил}аміно]-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

4-{2-(2-амінопіридин-4-іл)етил}аміно]-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-ізопропіл-5-феніл-4-[(2-піридин-4-іл)етил]аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-ізопропіл-5-феніл-4-[(2-піридин-3-іл)етил]аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

4-[(2-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)етил)аміно]-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

4-{2-[(2-[(5-метилізоксазол-3-іл)метил]-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил}феніл метансульфонат

4-{2-(3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)етил}аміно]-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

4-{2-[(2-[(метилтіо)метил]-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил}феніл метансульфонат

2,6-Диметилфеніл 4-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]бутаноат

2-Мезитилетил N-(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)гліцинат

2-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил (2,6-диметилфеніл)ацетат

Феніл N-(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)-бета-аланінат

4-(Трифлуорметокси)феніл N-(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)-бета-аланінат

1-Метилпіперидин-4-іл N-(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-фент-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)-бета-аланінат

2-Мезитил-1-метилетил [(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]ацетат

4-Метоксибензил N-(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)гліцинат

4-Метоксифеніл N-(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)гліцинат або її фармацевтично прийнятна сіль

В одному аспекті винаходу запропоновано сполуку формули (I), у котрій R<sup>1</sup> вибрано з групи: етил, ізопропіл, н-бутил, трет-бутил, циклопентил, гексил, бензил, 2-метоксіетил, піридин-2-ілметил, піридин-3-ілметил, піридин-4-ілметил, тетрагідрофуран-2-ілметил або 2-(3-флуорфеніл)етил;

R<sup>2</sup> - феніл; а

R<sup>3</sup> вибрано з групи: н-бутил, н-гексил, бензил, 3-[3-(гідроксиметил)фенокси]пропіл, 4-фенілбутил, 3-(2-метоксифенокси)пропіл, 3-[4-(гідроксиметил)фенокси]пропіл, 3-(2-флуорфенокси)пропіл, 3-(2-хлорфенокси)пропіл, 3-(3-метоксифенокси)пропіл, 3-(піридин-3-ілокси)пропіл, 3-(піридин-4-ілокси)пропіл, 1-[3-хлор-5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл, 3-(фенілтіо)пропіл, 3-феноксипропіл, 3-(3-хлорфенокси)пропіл, 3-(3-флуорфенокси)пропіл, 3-(4-флуорфенокси)пропіл, 1-[4-(трифлуорметил)піримідин-2-іл]піперидин-4-іл, цис-4-гідроксициклогексил, 4-феноксипропіл, 3-[(1-оксидопіридин-3-іл)окси]пропіл, 3-(4-метоксифенокси)пропіл, 4,4-дифлуорциклогексил, 2-феноксіетил, 2-фенілетил, 4-(дифлуорметокси)бензил, транс-4-гідроксициклогексил, 3-гідроксипропіл, 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-2-ілметил, 4-гідроксициклогексил, 3-(4-хлорфенокси)пропіл, 1,3-бензодіоксол-5-ілметил, 2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл, 2-(морфолін-4-іл)етил, 3-(4-ізопропілфенокси)пропіл, 3-[бензил(бутил)аміно]пропіл, 3-(3,5-дипропоксифенокси)пропіл, 2,2-дифенілетил, 2-(1Н-імідазол-4-іл)етил, 4-морфолін-4-ілбензил, 3-(2-метоксіетокси)пропіл, 3-морфолін-4-ілпропіл, 2-метоксіетил, тетрагідро-2Н-піран-4-іл, 4-гідроксициклогексил, 4-метоксибензил, 3-(3-гідроксифенокси)пропіл, 3-(3-ацетамідофенокси)пропіл, 3-(4-N,N-диметиламінокарбонілметилфенокси)пропіл, 3-(3-карбоксиметилфенокси)пропіл, 3-(3-метоксикарбонілметилфенокси)пропіл, 3-(3-метоксикарбонілфенокси)пропіл, 3-(4-карбоксиметилфенокси)пропіл, 3-(4-метоксикарбонілметилфенокси)пропіл, 3-(3-ацетиламінофенокси)пропіл, 3-(4-гідроксифенілкарбокси)пропіл, 3-(4-карбоксифенокси)пропіл, 1-(2-нітрилоетил)піперидин-4-іл, ізопропіл, етил, 2,2-диметилпропіл, трет-бутил, 2-(2-метоксіетокси)етил, 2-гідроксіетил, 2,2,2-трифлуоретил, метил етаноїлгліцинат, 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-ілметил, 1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ілметил, 3-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)пропіл, 2-(піролідин-3-ілтїо)етил, 2-[1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-3-іл]етил, 2-[1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-3-іл]тіоетил, 2-піридин-2-ілетил, 2-[3-хлор-5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]аміноетил, 2-[5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]оксиетил, 3-(піридин-2-ілокси)пропіл, 1-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-4-іл, 1-ацетилпіперидин-4-іл, піперидин-4-іл, 1-метилпіперидин-4-іл, 1-ізобутирилпіперидин-4-іл, 1-піридин-2-ілпіперидин-4-іл, 1-(5-флуорпіридин-2-іл)піперидин-4-іл, 1-(5-хлорпіридин-2-іл)піперидин-4-іл, 1-(5-метилпіридин-2-іл)піперидин-4-іл, 1-[4-(трифлуорметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл, 1-[5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл, 1-(6-хлорпіридин-3-іл)піперидин-4-іл, 1-піридазин-3-ілпіперидин-хлорфеніл)етил, 3-(3-карбоксифенокси)пропіл, 3-[3-(2-метокси-2-оксоетил)фенокси]пропіл, 3-[4-(2-метокси-2-

оксоетил)фенокси]пропіл, 3-[4-[2-(диметиламіно)-2-оксоетил]фенокси]пропіл, 3-[(4-гідроксibenзоїл)окси]пропіл, 2-[2-[(метилсульфоніл)окси]фенокси]етил, 2-[4-[(метилсульфоніл)окси]фенокси]етил, 2-[2-(метоксикарбоніл)фенокси]етил, 2-(4-хлорфенокси)етил, 2-[3-(трифлуорметокси)фенокси]етил, 2-[3-(трифлуорметокси)феніл]тіоетил, 2-(бензиламіно)-2-оксоетил, 2-[3-(дифлуорметокси)бензил]аміно-2-оксоетил, 4-іл, 1-(6-хлорпіридазин-3-іл)піперидин-4-іл, 1-(6-метоксипіридазин-3-іл)піперидин-4-іл, 1-(4-ціанобензил)піперидин-4-іл, 1-[2-(трифлуорметил)бензоїл]піперидин-4-іл, 1-[3-(метоксикарбоніл)бензил]піперидин-4-іл, 1-бензилпіперидин-4-іл, 1-бензоїлпіперидин-4-іл, 1-(фенілацетил)піперидин-4-іл, 1-(4-ціанобензоїл)піперидин-4-іл, 1-(3,4-дифлуорбензоїл)піперидин-4-іл, 1-(2-фенілетил)піперидин-4-іл, 1-(2-фенілетил)піперидин-4-іл, 1-бензил піролідин-3-іл, 4-[(4-(трифлуорметил)феніл]тіо]циклогексил, 1-[5-метилізоксазол-3-іл)метил]піперидин-4-іл, 1-(2-хлор-6-метилізонікотиніоїл)піперидин-4-іл, 1-[2-хлорпіридин-3-іл)карбоніл]піперидин-4-іл, 2-[4-[(метилсульфоніл)окси]феніл]етил, 2-[4-(аміносальфоніл)феніл]етил, 2-(4-ціанофеніл)етил, 2-(3-ціанофеніл)етил, 2-[2-(трифлуорметокси)феніл]етил або 2-[3-(трифлуорметокси)феніл]етил.

Згідно з наступним аспектом винаходу R<sup>1</sup> та R<sup>3</sup> є такими ж, як для будь-яких втілень 1-16, а R<sup>2</sup> - незаміщений феніл.

Згідно з наступним аспектом винаходу R<sup>1</sup> та R<sup>3</sup> є такими ж, як для будь-яких пунктів формули винаходу, аспектів чи втілень вище або далі, а R<sup>2</sup> - незаміщений феніл.

Згідно з наступним аспектом винаходу R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> є такими ж, як для першого втілення винаходу, а R<sup>3</sup> є таким же, як для першого втілення винаходу, за винятком того, що вилучено MP; Het<sup>3</sup>, A та Het<sup>5</sup> не є заміщеними Q, QT, Het<sup>1</sup>, Het<sup>1</sup>T, R, RT, Het<sup>2</sup> або Het<sup>2</sup>T; E не є заміщеним Q, QZ, Het<sup>1</sup>, Het<sup>1</sup>Z, R, RZ, Het<sup>2</sup> або Het<sup>2</sup>Z; а Het<sup>4</sup> не є заміщеним Q, QZ, Het<sup>1</sup>, Het<sup>1</sup>Z, R або Het<sup>2</sup>Z.

Згідно з наступним аспектом винаходу R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> є такими ж, як для першого втілення винаходу, а R<sup>3</sup> є таким же, як для першого втілення винаходу, за винятком того, що вилучено MP; Het<sup>3</sup>, A та Het<sup>5</sup> не є заміщеними Q, QT, Het<sup>1</sup>, Het<sup>1</sup>T, R, RT, Het<sup>2</sup> або Het<sup>2</sup>T; E не є заміщеним Q, QZ, Het<sup>1</sup>, Het<sup>1</sup>Z, R, RZ, Het<sup>2</sup> або Het<sup>2</sup>Z; а Het<sup>4</sup> не є заміщеним Q, QZ, Het<sup>1</sup>, Het<sup>1</sup>Z, R або Het<sup>2</sup>Z, за умови, що коли R<sup>1</sup> - C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий є заміщеним, як варіант, одним або більше з групи: F, або R<sup>1</sup> - C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкіл; R<sup>3</sup> - C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкіл, тоді R<sup>2</sup> - феніл, котрий є заміщеним, як варіант, у мета та/або пара-позиції галогеном (F, Cl, Br, I) та/або заміщеним, як варіант, в орто-позиції одним або більше з незалежно вибраного з групи: галоген (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, SiR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OSO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>,



Згідно з одним аспектом винаходу  $R^1$  є таким же, як для сьомого втілення винаходу,  $R^2$  - незаміщений феніл, а  $R^3$  є таким же, як для сьомого втілення винаходу, за винятком того, що Е не є

Згідно з наступним аспектом винаходу  $R^1$  та  $R^2$  є такими ж, як для третього втілення винаходу, а  $R^3$  є таким же, як для третього втілення винаходу, за винятком того, що вилучено  $MP$ ;  $Het^5$  не є заміщенням  $Q$ ,  $QT$ ,  $Het^1$ ,  $Het^1T$ ,  $R$ ,  $RT$ ,  $Het^2$  або  $Het^2T$ ;  $Het^3$  та  $A$  не є заміщеннями  $Q$ ,  $QT$ ,  $Het^1$ ,  $Het^1T$ ,  $RT$ ,  $Het^2$  або  $Het^2T$ ;  $E$  не є заміщенням  $Q$ ,  $QZ$ ,  $Het^1$ ,  $Het^1Z$ ,  $R$ ,  $Het^2$  або  $Het^2Z$ ; а  $Het^4$  не є заміщенням  $Q$ ,  $QZ$ ,  $Het^1$  або  $R$ , за умови, що коли  $R^1$  -  $C_1$ - $C_4$ алкіл, котрий є заміщенням, як варіант, одним або більше з групи:  $F$ ;  $R^3$  -  $C_1$ - $C_4$ алкіл або  $C_3$ - $C_6$ циклоалкіл, тоді  $R^2$  - феніл, котрий є заміщенням, як варіант, у мета та/або пара-позиції галогеном ( $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$ ).









котрий є заміщеним, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, CN,  $\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{OR}^b$ ,  $\text{SR}^b$ ,  $\text{SiR}^b\text{R}^b\text{R}^b$ ,  $\text{S(O)R}^b$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $\text{C(O)R}^b$ ,  $\text{NR}^a\text{C(O)R}^b$ ,  $\text{C(O)NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{OC(O)R}^b$ ,  $\text{C(O)OR}^a$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $\text{NR}^a\text{C(O)OR}^b$ ,  $\text{OC(O)NR}^a\text{R}^a$  або  $\text{NR}^a\text{C(O)NR}^a\text{R}^a$ ,

та  $\text{Het}^4$  є заміщеним, як варіант, на ароматичному кільці одним або більше з незалежно вибраного з групи: галоген (F, Cl, Br, I), OH, CN,  $\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{OR}^b$ ,  $\text{SR}^b$ ,  $\text{SiR}^b\text{R}^b\text{R}^b$ ,  $\text{S(O)R}^b$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $\text{C(O)R}^b$ ,  $\text{NR}^a\text{C(O)R}^b$ ,  $\text{C(O)NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{OC(O)R}^b$ ,  $\text{C(O)OR}^a$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $\text{OC(O)NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{NR}^a\text{C(O)OR}^b$ ,  $\text{NR}^a\text{C(O)NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{OSO}_2\text{R}^b$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{C(O)R}^b$ ,  $\text{Het}^2$ , або  $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкіл, котрий є заміщеним, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, CN,  $\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{OR}^b$ ,  $\text{SR}^b$ ,  $\text{SiR}^b\text{R}^b\text{R}^b$ ,  $\text{S(O)R}^b$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $\text{C(O)R}^b$ ,  $\text{NR}^a\text{C(O)R}^b$ ,  $\text{C(O)NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{OC(O)R}^b$ ,  $\text{C(O)OR}^a$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $\text{NR}^a\text{C(O)OR}^b$ ,  $\text{OC(O)NR}^a\text{R}^a$  або  $\text{NR}^a\text{C(O)NR}^a\text{R}^a$ .

Згідно з альтернативним аспектом винаходу  $\text{R}^1$  є таким же, як для четвертого втілення винаходу,  $\text{R}^2$  - незаміщений феніл, а  $\text{R}^3$  -  $\text{Het}^4$ , котрий є заміщеним, як варіант, на неароматичному кільці одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, CN,  $\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{OR}^b$ ,  $\text{SR}^b$ ,  $\text{SiR}^b\text{R}^b\text{R}^b$ ,  $\text{S(O)R}^b$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $\text{C(O)R}^b$ ,  $\text{NR}^a\text{C(O)R}^b$ ,  $\text{C(O)NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{OC(O)R}^b$ ,  $\text{C(O)OR}^a$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $\text{OC(O)NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{NR}^a\text{C(O)OR}^b$ ,  $\text{NR}^a\text{C(O)NR}^a\text{R}^a$ , RZ, або  $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкіл, котрий є заміщеним, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, CN,  $\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{OR}^b$ ,  $\text{SR}^b$ ,  $\text{SiR}^b\text{R}^b\text{R}^b$ ,  $\text{S(O)R}^b$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $\text{C(O)R}^b$ ,  $\text{NR}^a\text{C(O)R}^b$ ,  $\text{C(O)NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{OC(O)R}^b$ ,  $\text{C(O)OR}^a$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $\text{NR}^a\text{C(O)OR}^b$ ,  $\text{OC(O)NR}^a\text{R}^a$  або  $\text{NR}^a\text{C(O)NR}^a\text{R}^a$ ,

та  $\text{Het}^4$  є заміщеним, як варіант, на ароматичному кільці одним або більше з незалежно вибраного з групи: галоген (F, Cl, Br, I), OH, CN,  $\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{OR}^b$ ,  $\text{SR}^b$ ,  $\text{SiR}^b\text{R}^b\text{R}^b$ ,  $\text{S(O)R}^b$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $\text{C(O)R}^b$ ,  $\text{NR}^a\text{C(O)R}^b$ ,  $\text{C(O)NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{OC(O)R}^b$ ,  $\text{C(O)OR}^a$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $\text{OC(O)NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{NR}^a\text{C(O)OR}^b$ ,  $\text{NR}^a\text{C(O)NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{OSO}_2\text{R}^b$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{C(O)R}^b$ , RZ, або  $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкіл, котрий є заміщеним, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, CN,  $\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{OR}^b$ ,  $\text{SR}^b$ ,  $\text{SiR}^b\text{R}^b\text{R}^b$ ,  $\text{S(O)R}^b$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $\text{C(O)R}^b$ ,  $\text{NR}^a\text{C(O)R}^b$ ,  $\text{C(O)NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{OC(O)R}^b$ ,  $\text{C(O)OR}^a$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $\text{NR}^a\text{C(O)OR}^b$ ,  $\text{OC(O)NR}^a\text{R}^a$  або  $\text{NR}^a\text{C(O)NR}^a\text{R}^a$ .

Усі з попередніх аспектів можна також застосовувати із будь-якими з пунктів формули винаходу аспектів або втілень винаходу вище або далі.

Згідно з альтернативним аспектом винаходу  $\text{R}^1$  вибрано з групи: н-бутил, трет-бутил або 2-метоксіетил,  $\text{R}^2$  - незаміщений феніл, а  $\text{R}^3$  вибрано з групи: етил, 2,2,2-трифлуоретил, ізопропіл, трет-бутил, 2,2-диметилпропіл, н-гексил, 2-гідроксіетил, 2-метоксіетил, 3-гідроксіпропіл, 2-(2-метоксіетокси)етил, 3-(2-метоксіетокси)пропіл, метил етаноїлгліцинат або 2,3-дигідроксіпропіл.

Згідно з альтернативним аспектом винаходу  $\text{R}^1$  вибрано з групи: н-бутил, трет-бутил, етил, 2-метоксіетил,  $\text{R}^2$  - незаміщений феніл, а  $\text{R}^3$  вибрано з групи: 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-2-іл метил, 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-ілметил, 2-морфолін-4-ілметил, 2-[1-(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-іл]етил, 3-морфолін-4-

ілпропіл, 3-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)пропіл, 2-(піролідин-3-ілтіо)етил, 2-[[1-{трет-бутоксикарбоніл}піролідин-3-іл]тіо]етил або 3-[[1-метилпіперидин-4-іл)окси]-3-оксопропіл.

Згідно з альтернативним аспектом винаходу  $\text{R}^1$  вибрано з групи: етил, трет-бутил, н-бутил, ізопропіл, 2-метоксіетил, (3-флуорфеніл)етил, циклопентил, бензил, піридин-2-ілметил, піридин-3-ілметил, піридин-4-ілметил, тетрагідрофуран-2-ілметил, ізобутил, 4-флуорбензил, (5-метилізоксазол-3-іл)метил або (метилтіо)метил,  $\text{R}^2$  - незаміщений феніл, а  $\text{R}^3$  вибрано з групи: 4-(дифлуорметокси)бензил, 4-метоксибензил, 2,2-дифенілетил, 2-фенілетил, 2-(4-[(метилсульфоніл)окси]феніл)етил, 2-[4-(аміносальфоніл)феніл]етил, 2-(4-ціанофеніл)етил, 2-(3-ціанофеніл)етил, 2-[2-(трифлуорметокси)феніл]етил, 2-[3-(трифлуорметокси)феніл]етил, 2-(2-хлорфеніл)етил, 3-[бензил(бутил)аміно]пропіл, 4-фенілбутил, 3-феноксіпропіл, 3-(2-флуорфеноксі)пропіл, 3-(3-флуорфеноксі)пропіл, 3-(4-флуорфеноксі)пропіл, 3-(2-хлорфеноксі)пропіл, 3-(3-хлорфеноксі)пропіл, 3-(4-хлорфеноксі)пропіл, 3-(2-метоксифеноксі)пропіл, 3-(3-метоксифеноксі)пропіл, 3-(4-метоксифеноксі)пропіл, 3-(3-карбоксифеноксі)пропіл, 3-(4-карбоксифеноксі)пропіл, 3-(3-гідроксифеноксі)пропіл, 3-[3-(гідроксиметил)феноксі]пропіл, 3-[4-(гідроксиметил)феноксі]пропіл, 3-[3-(2-метокси-2-оксоетил)феноксі]пропіл, 3-[4-(2-метокси-2-оксоетил)феноксі]пропіл, 3-[3-(ацетиламіно)феноксі]пропіл, 3-[3-(карбоксиметил)феноксі]пропіл, 3-[3-(метоксикарбоніл)феноксі]пропіл, 3-(4-ізопропілфеноксі)пропіл, 3-[[1-(1-оксипіридин-3-іл)окси]пропіл, 3-[4-[2-(диметиламіно)-2-оксоетил]феноксі]пропіл, 3-[4-(гідроксibenзоїл)окси]пропіл, 2-феноксіетил, 2-[2-[(метилсульфоніл)окси]феноксі]етил, 2-[4-[(метилсульфоніл)окси]феноксі]етил, 2-[2-(метоксикарбоніл)феноксі]етил, 2-(4-хлорфеноксі)етил, 2-[3-(трифлуорметокси)феноксі]етил, 4-феноксibuтил, 2-[[3-(трифлуорметокси)феніл]тіо]етил, 3-(фенілтіо)пропіл, 2-(бензиламіно)-2-оксоетил, 2-[[3-(дифлуорметокси)бензил]аміно]-2-оксоетил, 2-(3,4-диметоксифеніл)етил, 2-(3-хлор-4-метоксифеніл)етил, 2-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)етил, 2-(4-метоксифеноксі)-2-оксоетил, 2-[[4-(метоксибензил)окси]-2-оксоетил, 2-(2-мезитилетокси)-2-оксоетил, 2-(2-мезитил-1-метилетокси)-2-оксоетил, 3-оксо-3-феноксіпропіл, 3-оксо-3-[4-(трифлуорметокси)феноксі]пропіл, 2-[[2,6-диметилфеніл]ацетил]окси]етил або 4-(2,6-диметилфеноксі)-4-оксобутил.

Згідно з альтернативним аспектом винаходу  $\text{R}^1$  вибрано з групи: трет-бутил, етил або ізопропіл,  $\text{R}^2$  - незаміщений феніл, а  $\text{R}^3$  вибрано з групи: 2-(1Н-імідазол-4-іл)етил, 2-піридин-2-ілметил, 2-[[3-хлор-5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]аміно]етил, 2-[[5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]окси]етил, 3-

(піридин-2-ілокси)пропіл, 3-(піридин-3-ілокси)пропіл, 3-(піридин-4-ілокси)пропіл, (1,3,5-триметил-1H-піразол-4-іл)метил, 3-[(1-оксидопіридин-3-іл)окси]пропіл або (5-метилізоксазол-3-іл)метил, 2-(2-амінопіридин-4-іл)етил, 2-піридин-4-ілетил, 2-піридин-3-ілетил, 2-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)етил або 2-(3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)етил.

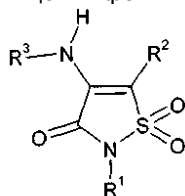
Згідно з альтернативним аспектом винаходу  $R^1$  вибрано з групи: н-бутил, ізопропіл або 2-метоксietил,  $R^2$  - незаміщений феніл, а  $R^3$  вибрано з групи: транс-4-гідроксициклогексил, цис-4-гідроксициклогексил, 4-гідроксициклогексил, 4,4-дифлуорциклогексил або 2,3-дигідро-1H-інден-2-іл.

Згідно з альтернативним аспектом винаходу  $R^1$  вибрано з групи: трет-бутил, ізопропіл або 2-метоксietил,  $R^2$  - незаміщений феніл, а  $R^3$  вибрано з групи: 1-(2-ціаноетил)піперидин-4-іл, 1-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-4-іл, 1-ацетилпіперидин-4-іл, піперидин-4-іл, 1-метилпіперидин-4-іл, 1-ізобутирилпіперидин-4-іл або тетрагідро-2H-піран-4-іл.

Згідно з альтернативним аспектом винаходу  $R^1$  вибрано з групи: ізопропіл або трет-бутил,  $R^2$  - незаміщений феніл, а  $R^3$  вибрано з групи: 1-[3-хлор-5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл, 1-піридин-2-ілпіперидин-4-іл, 1-(5-флуорпіридин-2-іл)піперидин-4-іл, 1-(5-хлорпіридин-2-іл)піперидин-4-іл, 1-(5-метилпіридин-2-іл)піперидин-4-іл, 1-[4-(трифлуорметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл, 1-[5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл, 1-(6-хлорпіридин-3-іл)піперидин-4-іл, 1-піридазин-3-іл піперидин-4-іл, 1-(6-хлорпіридазин-3-іл)піперидин-4-іл, 1-[4-(трифлуорметил)піримідин-2-іл]піперидин-4-іл, 1-[3-хлор-5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]азетидин-3-іл або 1-піридин-2-ілазетидин-3-іл.

Усі з попередніх аспектів можна також застосовувати із будь-якими з пунктів формули винаходу аспектів або втілень винаходу вище або далі.

Згідно з альтернативним втіленням запропоновано сполуку загальної формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль, де  $R^1$  та  $R^3$  визначені у будь-якому з пунктів формули винаходу, аспектів чи втілень винаходу вище або далі, і де  $R^2$  - незаміщений феніл.



формула (I)

Згідно з ще одним альтернативним втіленням запропоновано сполуку загальної формули I, або її фармацевтично прийнятну сіль, де  $R^1$  та  $R^3$  визначені у будь-якому з пунктів формули винаходу, аспектів чи втілень винаходу вище або далі, і де  $R^2$  - феніл, котрий є заміщеним, як варіант, в орто-позиції будь-яким з придатних замісників, описаних вище або далі.

Згідно з ще одним альтернативним втіленням запропоновано сполуку загальної формули I, або її фармацевтично прийнятну сіль, де  $R^1$  та  $R^3$  визначені у будь-якому з пунктів формули винаходу, аспектів чи втілень винаходу вище або далі, і де  $R^2$  - феніл, котрий є заміщеним, як варіант, галогеном (F, Cl, Br, I).

Вищенаведені втілення можна комбінувати з будь-яким з пунктів формули винаходу, аспектів чи втілень винаходу, описаних вище або далі.

Згідно з альтернативним втіленням винаходу запропоновано сполуку загальної формули I, де  $R^1$ ,  $R^2$  та  $R^3$  визначені для першого втілення винаходу, за умови, що коли  $R^1$  -  $C_1$ - $C_4$ алкіл, котрий є заміщеним, як варіант, одним або більше з групи: F, або  $R^1$  -  $C_3$ - $C_6$ циклоалкіл;  $R^3$  -  $C_1$ - $C_4$ алкіл або  $C_3$ - $C_6$ циклоалкіл, тоді  $R^2$  - феніл, котрий є заміщеним, як варіант, у мета та/або пара-позиції галогеном (F, Cl, Br, I) та/або заміщеним, як варіант, в орто-позиції одним або більше з незалежно вибраного з групи: галоген (Cl, F, I, Br), OH, CN,  $NO_2$ ,  $NR^aR^b$ ,  $OR^b$ ,  $SR^b$ ,  $SiR^bR^b$ ,  $S(O)R^b$ ,  $SO_2R^b$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^aR^b$ ,  $NR^aC(O)R^b$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $SO_2NR^aR^b$ ,  $NR^aSO_2R^b$ ,  $NR^aC(O)OR^b$ ,  $OC(O)NR^aR^b$ ,  $OSO_2R^b$ ,  $NR^aC(O)NR^aR^b$ ,  $SO_2NHC(O)R^b$ , або  $C_1$ - $C_4$ алкіл, котрий є заміщеним, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, CN,  $NR^aR^b$ ,  $OR^b$ ,  $SR^b$ ,  $SiR^bR^b$ ,  $S(O)R^b$ ,  $SO_2R^b$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^aR^b$ ,  $NR^aC(O)R^b$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $NR^aSO_2R^b$ ,  $SO_2NR^aR^b$ ,  $NR^aC(O)OR^b$ ,  $OC(O)NR^aR^b$  або  $NR^aC(O)NR^aR^b$ .

Згідно з альтернативним втіленням винаходу запропоновано сполуку загальної формули I, де  $R^1$ ,  $R^2$  та  $R^3$  визначені для другого втілення винаходу, за умови, що коли  $R^1$  -  $C_1$ - $C_4$ алкіл, котрий є заміщеним, як варіант, одним або більше з групи: F, або  $R^1$  -  $C_3$ - $C_6$ циклоалкіл;  $R^3$  -  $C_1$ - $C_4$ алкіл або  $C_3$ - $C_6$ циклоалкіл, тоді  $R^2$  - феніл, котрий є заміщеним, як варіант, у мета та/або пара-позиції галогеном (F, Cl, Br, I) та/або заміщеним, як варіант, в орто-позиції одним або більше з незалежно вибраного з групи: галоген (Cl, F, I, Br), OH, CN,  $NO_2$ ,  $NR^aR^b$ ,  $OR^b$ ,  $SR^b$ ,  $SiR^bR^b$ ,  $S(O)R^b$ ,  $SO_2R^b$ , або  $C(O)R^b$ , або  $C_1$ - $C_4$ алкіл, котрий є заміщеним, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, CN,  $NR^aR^b$ ,  $OR^b$ ,  $SR^b$ ,  $SiR^bR^b$ ,  $S(O)R^b$ ,  $SO_2R^b$ , або  $C(O)R^b$ .

Згідно з альтернативним втіленням винаходу запропоновано сполуку загальної формули I, де  $R^1$ ,  $R^2$  та  $R^3$  визначені для третього втілення винаходу, за умови, що коли  $R^1$  -  $C_1$ - $C_4$ алкіл, котрий є заміщеним, як варіант, одним або більше з групи: F;  $R^3$  -  $C_1$ - $C_4$ алкіл або  $C_3$ - $C_6$ циклоалкіл, тоді  $R^2$  - феніл, котрий є заміщеним, як варіант, у мета та/або пара-позиції галогеном (F, Cl, Br, I) та/або заміщеним, як варіант, в орто-позиції одним або більше з незалежно вибраного з групи: галоген (Cl, F, I, Br), OH, CN,  $NO_2$ ,  $NR^aR^b$ ,  $OR^b$ ,  $SR^b$ ,  $SiR^bR^b$ ,  $S(O)R^b$ ,  $SO_2R^b$ , або  $C(O)R^b$ , або  $C_1$ - $C_4$ алкіл, котрий є заміщеним, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, CN,  $NR^aR^b$ ,  $OR^b$ ,  $SR^b$ ,  $SiR^bR^b$ ,  $S(O)R^b$ ,  $SO_2R^b$ , або  $C(O)R^b$ .

Згідно з альтернативним втіленням винаходу запропоновано сполуку загальної формули I, де  $R^1$ ,  $R^2$  та  $R^3$  визначені для четвертого втілення

Згідно з альтернативним втіленням винаходу запропоновано сполуку загальної формули I, де  $R^1$ ,  $R^2$  та  $R^3$  визначені для 14-ого втілення винаходу, за умови, що коли  $R^1$  -  $C_1$ - $C_4$ алкіл, котрий є заміщеним, як варіант, одним або більше з групи: F;  $R^3$  -  $C_1$ - $C_4$ алкіл, тоді  $R^2$  - феніл, котрий є заміщеним, як варіант, у мета та/або пара-позиції галогеном (F, Cl, Br, I) та/або заміщеним, як варіант, в орто-позиції одним або більше з незалежно вибраного з групи: галоген (Cl, F, I, Br), OH, CN,  $NO_2$ ,  $NR^aR^a$ ,  $OR^b$ ,  $SR^b$ ,  $SiR^bR^bR^b$ ,  $S(O)R^b$ ,  $SO_2R^b$ , або  $C(O)R^b$ , або  $C_1$ - $C_4$ алкіл, котрий є заміщеним, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, CN,  $NR^aR^a$ ,  $OR^b$ ,  $SR^b$ ,  $SiR^bR^bR^b$ ,  $S(O)R^b$ ,  $SO_2R^b$ , або  $C(O)R^b$ .

Згідно з альтернативним втіленням винаходу запропоновано сполуку загальної формули I, де  $R^1$ ,  $R^2$  та  $R^3$  визначені для 16-ого втілення винаходу, за умови, що коли  $R^1$  -  $C_1$ - $C_4$ алкіл, котрий є заміщеним, як варіант, одним або більше з групи: F,  $R^3$  -  $C_3$ - $C_6$ циклоалкіл, тоді  $R^2$  - феніл, котрий є заміщеним, як варіант, у мета та/або пара-позиції галогеном (F, Cl, Br, I) та/або заміщеним, як варіант, в орто-позиції одним або більше з незалежно вибраного з групи: галоген (Cl, F, I, Br), OH, CN,  $NO_2$ ,  $NR^aR^a$ ,  $OR^b$ ,  $SR^b$ ,  $SiR^bR^bR^b$ ,  $S(O)R^b$ ,  $SO_2R^b$ , або  $C(O)R^b$ , або  $C_1$ - $C_4$ алкіл, котрий є заміщеним, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, CN,  $NR^aR^a$ ,  $OR^b$ ,  $SR^b$ ,  $SiR^bR^bR^b$ ,  $S(O)R^b$ ,  $SO_2R^b$ , або  $C(O)R^b$ .

Вищенаведені втілення можна комбінувати з будь-яким з пунктів формули винаходу, аспектів чи втілень винаходу, описаних вище або далі.

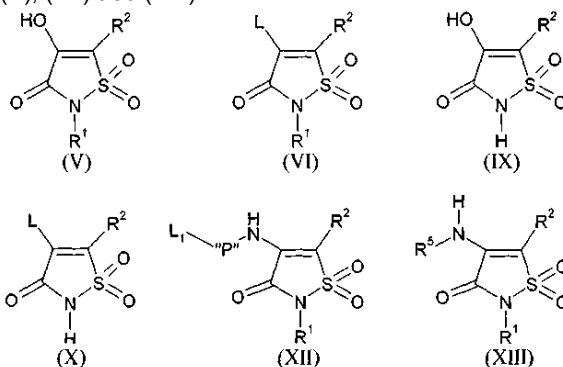
Згідно з альтернативним втіленням винаходу запропоновано сполуку загальної формули (I), де  $R^1$ ,  $R^2$  та  $R^3$  визначені у будь-якому з пунктів формули винаходу, аспектів чи втілень вище або далі, за умови, що коли  $R^1$  -  $C_1$ - $C_4$ алкіл заміщений, як варіант, одним або більше F, або  $R^1$  -  $C_3$ - $C_6$ циклоалкіл;  $R^3$  -  $C_1$ - $C_4$ алкіл або  $C_3$ - $C_6$ циклоалкіл, тоді  $R^2$  не є фенілом, заміщеним у пара-позиції  $C_1$ алкілом, що має один замісник, вибраний з групи:  $NR^aR^a$ ,  $NR^aSO_2R^b$ ,  $NR^aC(O)R^b$ ,  $NR^aC(O)OR^b$  або  $NR^aC(O)NR^aR^a$ , та один замісник, вибраний з групи:  $C(O)R^b$ ,  $C(O)OR^a$  або  $C(O)NR^aR^a$ ; та  $R^2$  не є фенілом, заміщеним у пара-позиції  $C_2$ - $C_4$ алкілом з лінійним чи розгалуженим ланцюгом, у котрому кінцевий атом карбону (тобто карбон, не приєднаний до фенілу) має один замісник, вибраний з групи:  $NR^aR^a$ ,  $NR^aSO_2R^b$ ,  $NR^aC(O)R^b$ ,  $NR^aC(O)OR^b$  або  $NR^aC(O)NR^aR^a$ , та один замісник, вибраний з групи:  $C(O)R^b$ ,  $C(O)OR^a$  або  $C(O)NR^aR^a$ ; де  $R^a$  та  $R^b$  визначені у будь-якому з пунктів формули винаходу, аспектів чи втілень вище або далі.

Згідно з альтернативним втіленням винаходу запропоновано сполуку загальної формули (I), де  $R^1$ ,  $R^2$  та  $R^3$  визначені у будь-якому з пунктів формули винаходу, аспектів чи втілень вище або далі, за умови, що коли  $R^1$  -  $C_1$ - $C_4$ алкіл заміщений, як варіант, одним або більше F, або  $R^1$  -  $C_3$ - $C_6$ циклоалкіл;  $R^3$  -  $C_1$ - $C_4$ алкіл або  $C_3$ - $C_6$ циклоалкіл, тоді  $R^2$  не є фенілом, заміщеним у пара-позиції  $C_1$ алкілом, що має один замісник, вибраний з групи:  $NR^aR^a$ ,  $NR^aSO_2R^b$ ,  $NR^aC(O)R^b$ ,  $NR^aC(O)OR^b$  або  $NR^aC(O)NR^aR^a$ , та один замісник, вибраний з групи:  $C(O)R^b$ ,  $C(O)OR^a$  або  $C(O)NR^aR^a$ ; та  $R^2$  не є фенілом, заміщеним у пара-позиції  $C_2$ - $C_4$ алкілом з лінійним чи розгалуженим ланцюгом, у котрому кінцевий атом карбону (тобто карбон, не приєднаний до фенілу) має один замісник, вибраний з групи:  $NR^aR^a$ ,  $NR^aSO_2R^b$ ,  $NR^aC(O)R^b$ ,  $NR^aC(O)OR^b$  або  $NR^aC(O)NR^aR^a$ , та один замісник, вибраний з групи:  $C(O)R^b$ ,  $C(O)OR^a$  або  $C(O)NR^aR^a$ ; де  $R^a$  та  $R^b$  визначені у будь-якому з пунктів формули винаходу, аспектів чи втілень вище або далі, а  $R^2$  не є фенілом, котрий є крім того заміщеним в орто або мета позиціях H, галогеном,  $C_1$ - $C_4$ алкіл, OH,  $OR^b$ ,  $SR^b$ ,  $NO_2$ , CN,  $S(O)R^b$ ,  $SO_2R^b$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^aR^a$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $NR^aR^a$ ,  $NR^aSO_2R^b$ ,  $NR^aC(O)R^b$  або  $NR^aC(O)NR^aR^a$ .

Згідно з альтернативним втіленням винаходу запропоновано сполуку загальної формули (I), де  $R^1$ ,  $R^2$  та  $R^3$  визначені у будь-якому з пунктів формули винаходу, аспектів чи втілень вище або далі, за умови, що коли  $R^1$  -  $C_1$ - $C_4$ алкіл заміщений, як варіант, одним або більше F, або  $R^1$  -  $C_3$ - $C_6$ циклоалкіл;  $R^3$  -  $C_1$ - $C_4$ алкіл або  $C_3$ - $C_6$ циклоалкіл, тоді  $R^2$  не є фенілом, заміщеним у мета позиції  $NR^aR^a$ ,  $OR^b$ ,  $SR^b$ ,  $S(O)R^b$ ,  $SO_2R^b$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^aR^a$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $SO_2NR^aRa$ ,  $NR^aC(O)NR^aR^a$ , або  $C_1$ - $C_4$ алкіл, котрий є заміщеним, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, CN,  $NR^aR^a$ ,  $OR^b$ ,  $SR^b$ ,  $S(O)R^b$ ,  $SO_2R^b$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $C(O)NR^aR^a$  або  $OC(O)R^b$ ; де  $R^a$  та  $R^b$  визначені у будь-якому з пунктів формули винаходу, аспектів чи втілень вище або далі, за умови, що коли  $R^2$  - феніл заміщеним у мета позиції  $C(O)OR^a$ , тоді  $R^a$  може бути H.

Згідно з альтернативним втіленням винаходу запропоновано сполуку загальної формули (I), де  $R^1$ ,  $R^2$  та  $R^3$  визначені у будь-якому з пунктів формули винаходу, аспектів чи втілень вище або далі, за умови, що коли  $R^1$  -  $C_1$ - $C_4$ алкіл заміщений, як варіант, одним або більше F, або  $R^1$  -  $C_3$ - $C_6$ циклоалкіл;  $R^3$  -  $C_1$ - $C_4$ алкіл або  $C_3$ - $C_6$ циклоалкіл, тоді  $R^2$  не є фенілом, заміщеним в одній з мета позицій  $NR^aR^a$ ,  $OR^b$ ,  $SR^b$ ,  $S(O)R^b$ ,  $SO_2R^b$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^aR^a$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $SO_2NR^aRa$ ,  $NR^aC(O)NR^aR^a$ , або  $C_1$ - $C_4$ алкіл, котрий є заміщеним, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: F, OH, CN,  $NR^aR^a$ ,  $OR^b$ ,  $SR^b$ ,  $S(O)R^b$ ,  $SO_2R^b$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $C(O)NR^aR^a$  або  $OC(O)R^b$ ; де  $R^a$  та  $R^b$  визначені у будь-якому з пунктів формули винаходу, аспектів чи втілень вище або далі, за умови, що коли  $R^2$  - феніл заміщеним у мета позиції  $C(O)OR^a$ , тоді  $R^a$  може бути H, а  $R^2$  не є фенілом, котрий є крім того заміщеним в орто, пара або іншій мета позиції H, галогеном,  $C_1$ - $C_4$ алкілом, OH,  $OR^b$ ,  $SR^b$ ,  $NO_2$ , CN,  $S(O)R^b$ ,  $SO_2R^b$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^aR^a$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $NR^aR^a$ ,  $NR^aSO_2R^b$ ,  $NR^aC(O)R^b$  або  $NR^aC(O)NR^aR^a$ .

Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку загальної формули (V), (VI), (IX), (X), (XII) або (XIII)



або її фармацевтично прийнятну сіль,

де  $R^1$  визначено у будь-якому з пунктів формули винаходу, аспектів чи втілень винаходу вище або нижче,  $R^2$  визначено у будь-якому з пунктів формули винаходу, аспектів чи втілень винаходу вище або нижче,  $L$  - придатна відщеплювана група, як-то Cl, Br, I,  $p$ -толуолсульфонат, метансульфонат або трифлуорметансульфонат, "P" визна-

чено для Р у будь-якому з пунктів формули винаходу, аспектів чи втілень вище або нижче,  $L_1$  - OH,  $NH_2$ , SH або придатна відщеплювана група, як-то Cl, Br, I, п-толуолсульфонат, метансульфонат або трифлуорметансульфонат, а  $R^5$  - Het<sup>4</sup> або E, де Het<sup>4</sup> та E визначені у будь-якому з пунктів формули винаходу, аспектів чи втілень винаходу вище або нижче,

за умови, що вилучені наступні сполуки: 4-гідрокси-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид, 5-(4-амінофеніл)-4-гідрокси-2-метилізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид, 4-гідрокси-2-і метил-5-(4-нітрофеніл)ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид, 4-гідрокси-2-метил-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид, 5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідроксиізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид, 2-бензил-4-гідрокси-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид, та 4-гідрокси-2-(4-метилфеніл)-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид. Треба розуміти, що можна застосовувати захисні групи коли  $L_1$  - OH,  $NH_2$  або SH.

Деякі сполуки заявленого винаходу можуть існувати як таутомери або стереоізомери (наприклад, рацемат, енантіомер, діастереоізомер або E-, або Z-ізомер). Зрозуміло, що заявлений винахід охоплює всі такі таутомери та стереоізомери.

Деякі сполуки заявленого винаходу можуть існувати як сольвати або гідрати. Зрозуміло, що заявлений винахід охоплює всі такі сольвати або гідрати.

Сполуки заявленого винаходу також можуть містити неприродну пропорцію атомних ізоотопів на один або більше атомів, що складають такі сполуки. Наприклад, сполуки можна містити радіоактивними ізоотопами, як-то, наприклад, тритій (<sup>3</sup>H), йод-125 (<sup>125</sup>I) або карбон-14 (<sup>14</sup>C). Усі варіації ізоотопів у сполуках заявленого винаходу, радіоактивні вони чи ні, охоплено в межах заявленого винаходу.

Придатна фармацевтично прийнятна сіль сполуки винаходу, наприклад, є кислотно-адитивною сіллю сполуки винаходу, яка є достатньо основною, як-то, кислотно-адитивна сіль, наприклад, з неорганічною або органічною кислотою з групи: хлоридна, бромідна, нітратна, метансульфонова, сульфатна, фосфатна, трифлуороцтова, паратолуолсульфонова, 2-мезитилсульфонова, лимонна, оцтова, винна, фумарова, молочна, бурштинова, яблучна, малінова, малеїнова, 1,2-

етандисульфонова, адипінова, аспарагінова, бензолсульфонова, бензойна, етансульфонова або нікотинова кислота. Додатково, придатною фармацевтично прийнятною сіллю сполуки винаходу, є, наприклад, основно-адитивна сіль сполуки винаходу, яка є достатньо кислотною, як-то, сіль металу, наприклад, з групи: натрій, калій, кальцій, магній, цинк, алюміній або сіль амонію, сіль з органічною основою, яка має фізіологічно прийнятний катіон і охоплює четвертинні амонієві гідроксиди, наприклад, метиламін, етиламін, діетиламін, триметиламін, трет-бутиламін, триетилмін, дибензиламін, N,N-добензилетиламін, циклогексилетиламін, трис-(2-гідроксіетил)амін, гідроксіетилдіетиламін, (1R,2S)-2-гідроксіінден-1-амін, морфолін, N-метилпіперидин, N-етилпіперидин, піперазин, метилпіперазин, адамантиламін, холін гідроксид, тетрабутиламоній гідроксид, трис-(гідроксиметил)метиламін гідроксид, L-аргінін, N-метил D-глюкамін, лізин або аргінін.

Сполуку формули (I) або інші розкриті тут сполуки можна застосовувати у формі проліків, які розкладаються в організмі людини або тварини, що дає сполуку формули (I). Приклади проліків охоплюють здатні до гідролізу in vivo естери та здатні до гідролізу in vivo аміді сполуки формули (I).

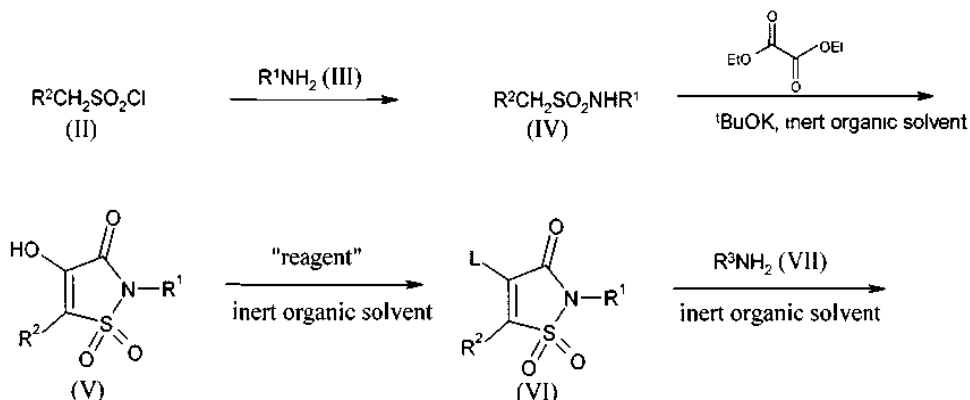
Способи отримання

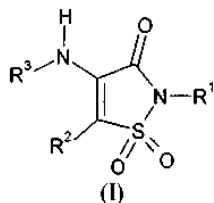
Сполуки винаходу можна отримувати, як описано нижче в схемах. Однак, винахід не обмежується цими способами. Сполуки також можна отримувати, як описано для структурно споріднених сполук у рівні техніки. Реакції можна проводити згідно зі звичайними процедурами або як описано в експериментальному розділі.

У схемах нижче термін "реагент" означає реагент, який здатний перетворювати гідроксигрупу у відщеплювану групу L. Прикладами таких відщеплюваних груп, наприклад, є Cl, Br, I, метансульфонат (OMs), п-толуолсульфонат або трифлуорметансульфонат (OTf). Крім того, нижче в усіх схемах  $R^1$ ,  $R^2$  та  $R^3$  є такими, як визначено для будь-яких аспектів, втілень або пунктів формули винаходу, наведених вище або нижче.

Схеми I - IX ілюструють різні способи синтезу сполуки формули (I).

Схема I

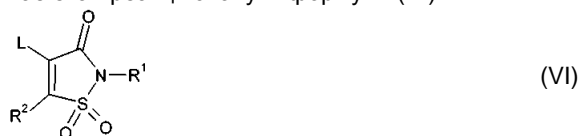




Scheme I

Схема I описує спосіб отримання сполук формули (I), де  $R^1$ ,  $R^2$  та  $R^3$  є такими, як визначено для будь-яких аспектів або втілень, указаних вище або нижче, та L -відщеплювана група, як-то, наприклад, Cl, Br, I, п-толуолсульфонат, метансульфонат або трифлуорметансульфонат, який охоплює наступні етапи:

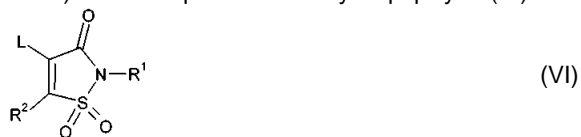
а) Спосіб отримання сполуки формули (I), який має етап реакції сполуки формули (VI)



зі сполукою формули (VII)

$R^3NH_2$  (VII)  
як варіант, у присутності інертного органічного розчинника, як-то диметилформаміду.

б) Спосіб отримання сполуки формули (VI)

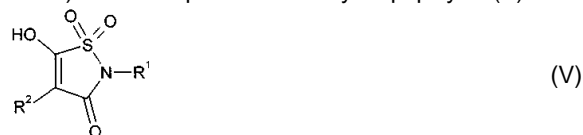


що має етап реакції сполуки формули (V)



з реагентом, який здатний перетворювати гідроксигрупу в сполуці формули (V) у відщеплювану групу L, як варіант, у присутності інертного органічного розчинника.

с) Спосіб отримання сполуки формули (V)



що має етап реакції сполуки формули (IV)

$R^2CH_2SO_2NHR^1$  (IV)

з діетилоксалатом або з придатним його еквівалентом у присутності основи, як-то, наприклад, калій трет-бутоксиду, як варіант, у присутності інертного органічного розчинника, як-то ТГФ.

д) Спосіб отримання сполуки формули (IV)

$R^2CH_2SO_2NHR^1$  (IV)

що має етап реакції сполуки формули (II)

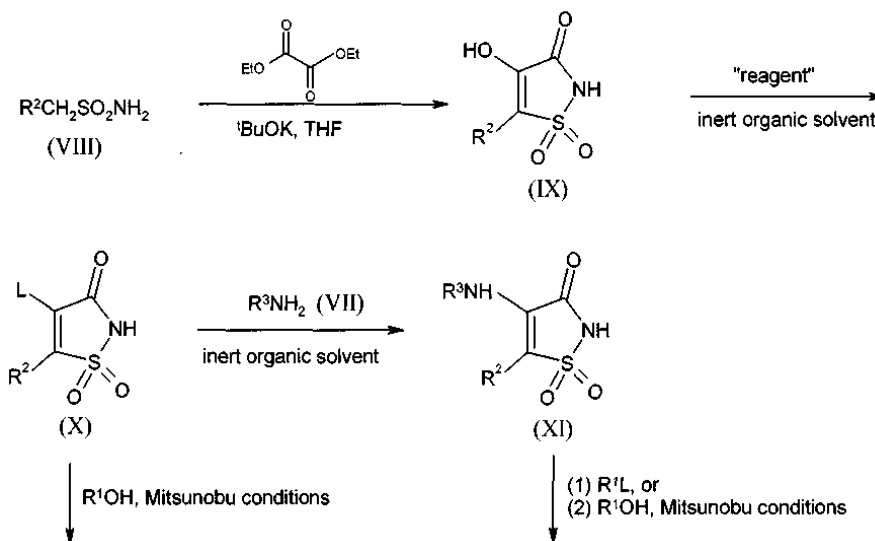
$R^2CH_2SO_2Cl$  (II)

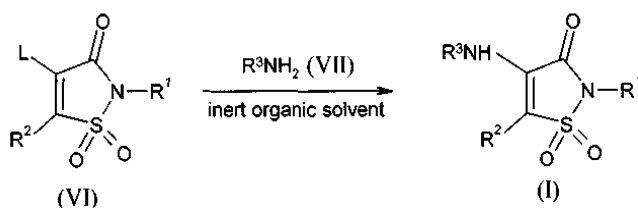
зі сполукою формули (III)

$R^1NH_2$  (III)

як варіант, у присутності основи та інертного органічного розчинника.

Схема II



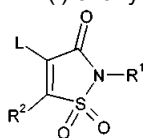


Scheme II

Схема II описує спосіб отримання сполук формули (I), де  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  та  $\text{R}^3$  є такими, як визначено для будь-яких аспектів або втілень, указаних вище або нижче, а L -відщеплювана група, як-то, наприклад, Cl, Br, I, п-толуолсульфонат, метансульфонат або трифлуорметансульфонат, який має наступні етапи:

а) Спосіб отримання сполуки формули (I), який має етап реакції

(i) сполуки формули (VI)



(VI)

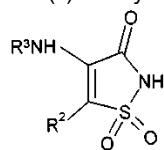
зі сполукою формули (VII)



(VII)

як варіант, у присутності інертного органічного розчинника, як-то диметилформамід; або

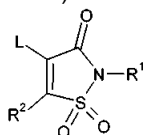
(ii) сполуки формули (XI)



(XI)

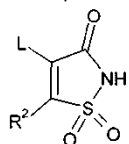
з  $\text{R}^1\text{OH}$ , в умовах Міцунобу, або з алкілювальним засобом, як-то  $\text{R}^1\text{L}$ .

b) Спосіб отримання сполуки формули (VI)



(VI)

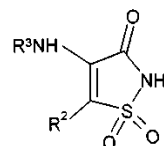
що має етап реакції сполуки формули (X)



(X)

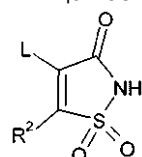
з  $\text{R}^1\text{OH}$ , в умовах Міцунобу.

с) Спосіб отримання сполуки формули (XI)



(XI)

що має етап реакції сполуки формули (X)



(X)

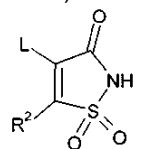
зі сполукою формули (VII)



(VII)

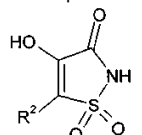
як варіант, у присутності інертного органічного розчинника,

d) Спосіб отримання сполуки формули (X)



(X)

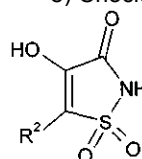
що має етап реакції сполуки формули (IX)



(IX)

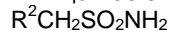
з реагентом, який перетворює гідроксигрупу в сполуці формули (IX) у відщеплювану групу L.

e) Спосіб отримання сполуки формули (IX)



(IX)

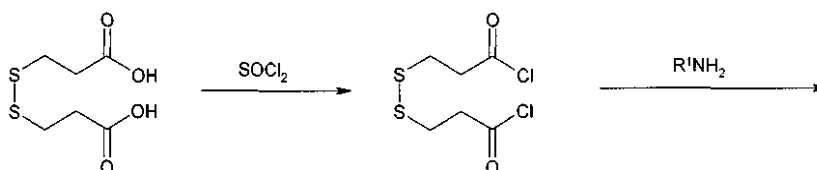
що має етап реакції сполуки формули (VIII)

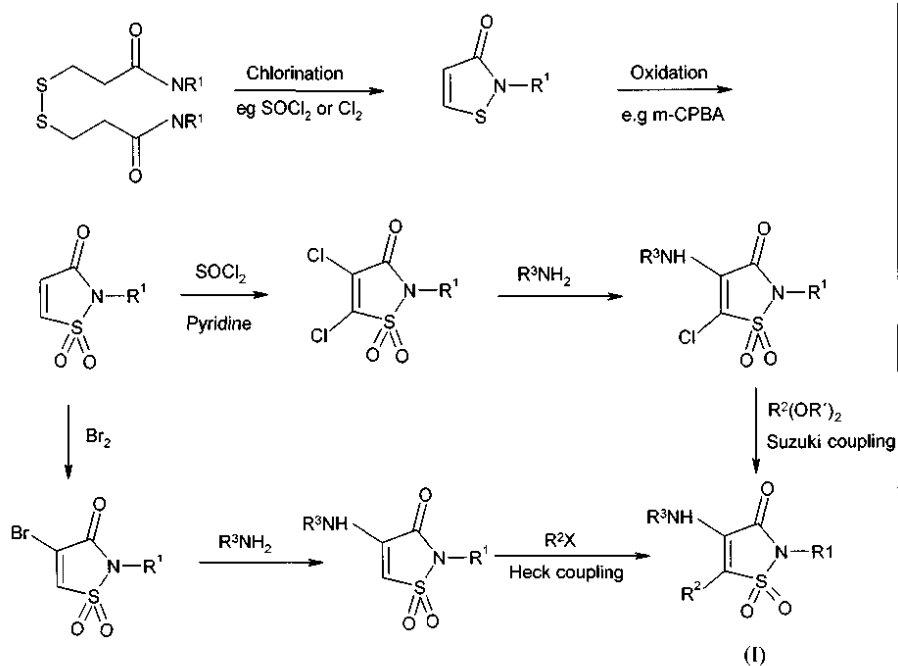


(VIII)

з діетилоксалатом або придатним його еквівалентом у присутності основи, як-то, наприклад, калій трет-бутоксид, як варіант, у присутності інертного органічного розчинника, як-то ТГФ.

Схема III



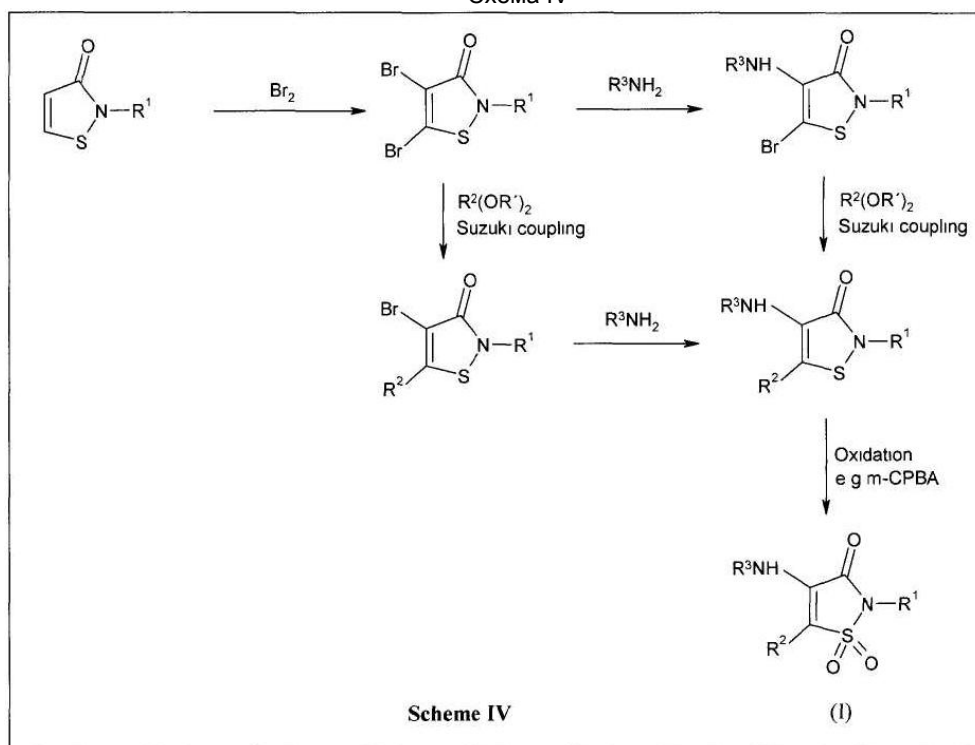


Scheme III

У схемі III R²X - арилгалогенід, де R² визначено як для будь-яких аспектів, втілень або пунктів формули винаходу, наведених вище або нижче. Крім того, у схемах III, IV та V R²(OR')₂ є реаген-

том, де R² визначено як для будь-яких аспектів, втілень або пунктів формули винаходу, наведених вище або нижче, а R¹- вуглеводень.

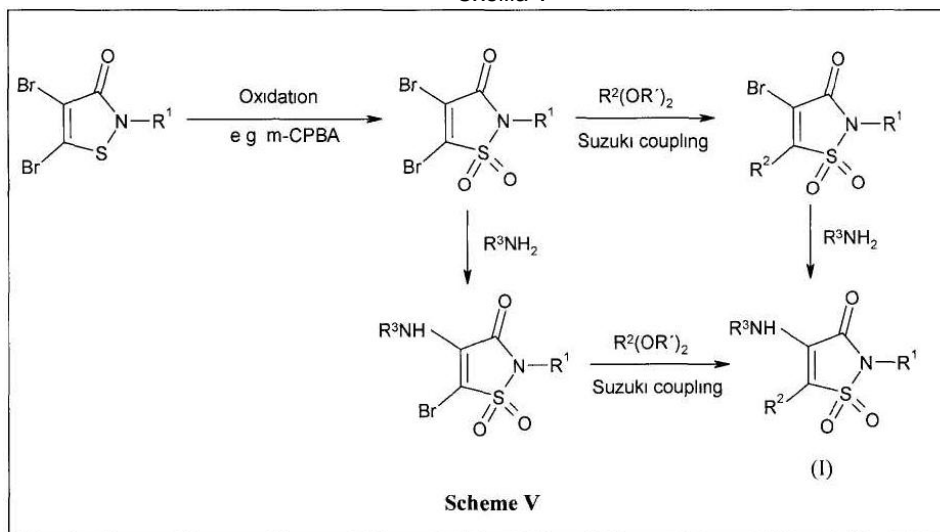
Схема IV



Scheme IV



Схема V

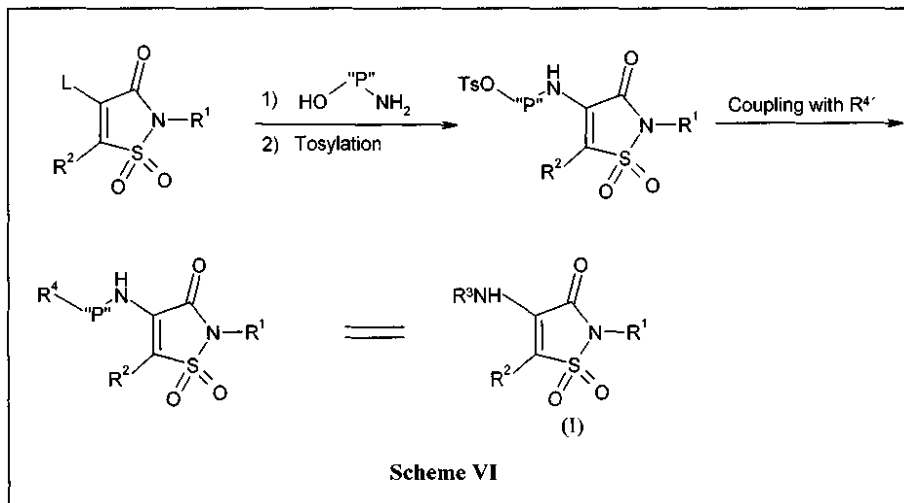


Scheme V

Схема VI ілюструє крім того синтез деяких сполук винаходу. У схемі VI "P" визначено для Р у будь-якому з пунктів формули винаходу, аспектів чи втілень вище або нижче, R<sup>4</sup> є придатним похідним M, Het<sup>3</sup>, A або Het<sup>5</sup>, котрі заміщені, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: Q, QT, Het<sup>1</sup>, Het<sup>1</sup>T, R, RT, Het<sup>2</sup> або Het<sup>2</sup>T. R<sup>4</sup> реагує з тозилатом для отримання сполуки формули (I). Слід розуміти, що у схемі VI можна застосовувати інші відщеплювані групи крім тозилатів. Крім того, у схемі VI тозилат або ще одну придатну відщеплювану групу можна перетворити у нуклеофіл, як-

то наприклад, аміно, гідроксил або тіо. Сполучення з реагентом R<sup>4</sup> проводять, застосовуючи прийнятні умови реакції, відомі спеціалісту, а приклади цього сполучення можна знайти в експериментальній частині цієї заявки. R<sup>4</sup>-P-NH такий, як R<sup>3</sup>NH. R<sup>4</sup> - M, Het<sup>3</sup>, A або Het<sup>5</sup>, котрі заміщені, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: Q, QT, Het<sup>1</sup>, Het<sup>1</sup>T, R, RT, Het<sup>2</sup> або Het<sup>2</sup>T. M, Het<sup>3</sup>, A, Het<sup>5</sup>, Q, T, Het<sup>1</sup>, R та Het<sup>2</sup> визначені у будь-якому з пунктів формули винаходу, аспектів чи втілень винаходу вище або нижче.

Схема VI



Scheme VI

Схема VII ілюструє крім того синтез деяких сполук винаходу. У схемі VII "P" визначено для Р у будь-якому з пунктів формули винаходу, аспектів чи втілень вище або нижче, R<sup>4</sup> є придатним похідним M, Het<sup>3</sup>, A або Het<sup>5</sup>, котрі заміщені, як варіант, одним або і більше з незалежно вибраного з групи: Q, QT, Het<sup>1</sup>, Het<sup>1</sup>T, R, RT, Het<sup>2</sup> або Het<sup>2</sup>T. R<sup>4</sup> реагує з гідроксигрупою для отримання сполуки формули (I). Сполучення з реагентом R<sup>4</sup> проводять, застосовуючи прийнятні умови реакції, відомі спеціаліс-

ту, а приклади цього сполучення можна знайти в експериментальній частині цієї заявки. R<sup>4</sup>O-P-NH такий, як R<sup>3</sup>NH. R<sup>4</sup> - M, Het<sup>3</sup>, A або Het<sup>5</sup>, котрі заміщені, як варіант, одним або більше з незалежно вибраного з групи: Q, QT, Het<sup>1</sup>, Het<sup>1</sup>T, R, RT, Het<sup>2</sup> або Het<sup>2</sup>T. M, Het<sup>3</sup>, A, Het<sup>5</sup>, Q, T, Het<sup>1</sup>, R та Het<sup>2</sup> визначені у будь-якому з пунктів формули винаходу, аспектів чи втілень винаходу вище або нижче. Слід розуміти, що у схемі VII можна застосовувати

і інші нуклеофіли, ніж гідроксил, як-то наприклад, тіо та аміно.

Схема VII

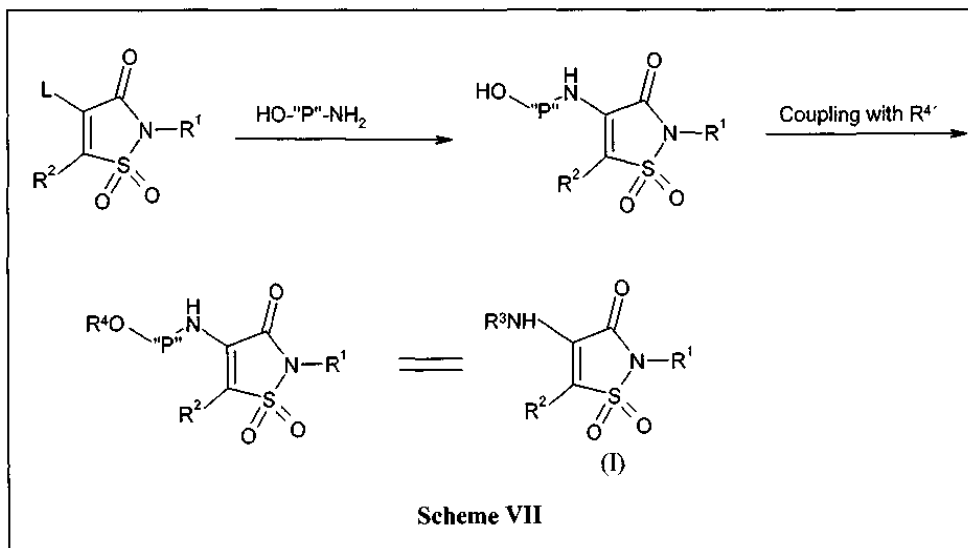
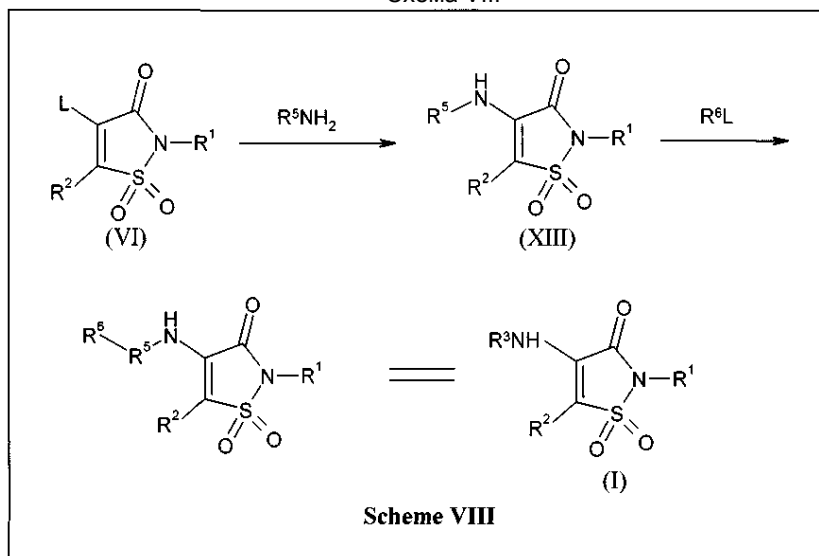


Схема VIII ілюструє крім того синтез деяких сполук винаходу. У схемі VIII  $R^5NH_2$  -  $Het^4NH_2$  або  $E-NH_2$ .  $Het^4$  та  $E$  визначені у будь-якому з пунктів формули винаходу, аспектів чи втілень винаходу вище або нижче.  $R^6L$  - реагент, у котрому  $R^6$  - Q, QZ,  $Het^1$ ,  $Het^1Z$ , R, RZ,  $Het^2$  або  $Het^2Z$ , а L - відщеплювана група, як-то Cl, Br, I, п-толуолсульфонат, метансульфонат або трифлуорметансульфонат.

Q, Z,  $Het^1$ , R, та  $Het^2$  визначені у будь-якому з пунктів формули винаходу, аспектів чи втілень винаходу вище або нижче.  $R^6-R^5-NH$  такий, як  $R^3NH$ . Сполучення із  $R^6L$  проводять, застосовуючи прийнятні умови реакції, відомі спеціалісту, а приклади цього сполучення можна знайти в експериментальній частині цієї заявki.

Схема VIII

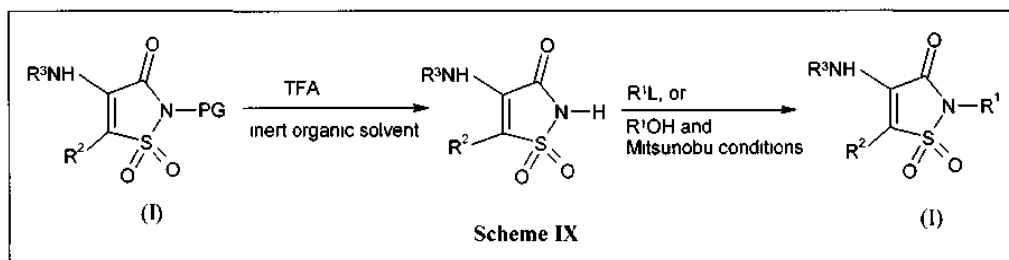


Вираз "інертний органічний розчинник" стосується розчиннику, який не реагує з вихідними матеріалами, реагентами, інтермедіатами або продуктами способом, що неприйнятно впливає на вихід бажаного продукту. Прикладами таких розчинників є диметилформамід, метиленхлорид та ацетонітрил.

Окремі етапи реакцій у схемах I-V можна здійснювати нагріванням, як-то нагріванням реакційної суміші на масляній бані або нагріванням реакційної суміші в мікрохвильовій печі.

Крім того, слід розуміти, що група  $R^1$  в сполуці формули (I) може бути заміщеною другою групою  $R^1$ , наприклад, цикlopентилом. Наприклад, коли  $R^1$  - трет-бутил, його можна видалити зняттям захисту трифлуороцтовою кислотою, а отримана сполука потім може реагувати з алкілювальним засобом, що містить нову групу  $R^1$ . Це ілюстровано в схемі VI, де PG означає захисну групу.

Схема IX



Сполуки формули (VII) є комерційно доступними або їх можна отримувати аналогічно описаному в експериментальній частині цієї патентної заявки.

Вважають, що деякі сполуки формули (V), (VI), (IX), (X), (XII) та (XIII) є новими, і їх тут заявлено як корисні інтермедіати в отриманні сполук формули (I). Усі інтермедіати є комерційно доступними або їх можна отримувати, як описано в експериментальній частині цієї патентної заявки, або способами, що відомі спеціалістам. Крім того, інтермедіати можна отримувати шляхом, аналогічним процедурі, описаній в експериментальній частині цієї патентної заявки.

#### Фармакологічні властивості

Сполуки формули (I) є корисними для нормалізації гомеостазу холестерину, зниження кишкової абсорбції холестерину, поліпшення зворотного переносу холестерину, поліпшення функціональності ЛВШ, збільшення рівнів ЛВШ-холестерину, зниження рівнів ЛНЩ-холестерину, зниження вмісту холестерину ароВ-вмісних ліпопротеїнів, що стимулюють витік холестерину із клітин судин, та/або зниження запальної реакції клітин судин. Очікують, що внаслідок цих властивостей сполуки формули (I) матимуть антисклеротичну дію.

Сполуки формули (I) є корисними в попередженні або лікуванні серцево-судинної хвороби в ссавців, конкретно в людини. Сполуки формули (I) є корисними в попередженні або лікуванні атеросклерозу в ссавців, конкретно в людини. Серцево-судинна хвороба охоплює, але без обмеження, стани, асоційовані з атеросклерозом, артеріосклерозом, гіперхолестеринемією та іншими видами дисліпідемії, що підвищують ризик серцево-судинної хвороби. Зокрема, сполуки формули (I) є корисними в лікуванні або попередженні серцево-судинної хвороби, особливо хвороби, яка охоплює атеросклероз, гіперхолестеринемію та дисліпідемію.

Сполуки формули (I) також є корисними для попередження накопичення ліпідів або видалення ліпідів із відкладень, як-то атеросклеротичні бляшки або ксантоми, у тканинах пацієнтів з атеросклеротичною хворобою з виявленими клінічними ознаками, як-то стенокардія, кульгавість, шуми, тих, що зазнали інфаркт міокарду, інсульт або мінущий ішемічний напад, або тим, у яких поставлено діагноз ангіографією, сонографією або МРТ.

Сполуки формули (I) також є корисними для попередження або зменшення ризику розвитку атеросклерозу, а також для зупинки або уповільнення прогресії атеросклеротичної хвороби, якщо

це стає клінічно очевидним, що полягає у призначенні профілактично або терапевтично ефективної кількості, як прийнятно, сполуки формули (I) ссавцеві, охоплюючи людину, при ризику розвитку атеросклерозу або при наявності атеросклеротичної хвороби.

Атеросклероз охоплює хвороби судин та стани, які розпізнають та припускають практикуючі лікарі у відповідних галузях медицини. Атеросклеротична серцево-судинна хвороба, охоплюючи рестеноз після заміни кровоносних судин, коронарна серцева хвороба (також відома як коронарна артеріальна хвороба або ішемічна хвороба серця), церебрально-васкулярна хвороба, охоплюючи поліінфарктне слабоумство, та хвороба периферійних судин, охоплюючи еректильну дисфункцію, є клінічними проявами атеросклерозу, а тому охоплені термінами "атеросклероз" та "атеросклеротична хвороба".

Заявлені сполуки формули (I) також є корисними для профілактики та/або лікування клінічних станів, асоційованих з атеросклерозом, як-то успадкована або індукована гіперхолестеринемія, а також успадковане або індуковане зниження чутливості до інсуліну (інсулін-резистентний синдром, також відомий як метаболічний синдром) та асоційовані метаболічні розлади. Ці клінічні стани охоплюють, але без обмеження, загальне ожиріння, черевне ожиріння, артеріальну гіпертензію, гіперінсулінемію, діабет типу 2, діабет типу 1 та інші більш рідкісні форми цукрового діабету та типові прояви дисліпідемії з резистентністю до інсуліну. Ця дисліпідемія, також відома як атерогенний ліпопротеїновий профіль, характеризується помірним підвищенням неестерифікованих жирних кислот, підвищенням ЛДНЩ-частинок багатих тригліцеридом, високими рівнями ароВ, низькими рівнями ЛВЩ, асоційованими з низькими рівнями ароАІ у присутності малих щільних ЛНЩ-частинок, фенотипу В.

Очікують, що сполуки формули (I) є корисними в лікуванні пацієнтів з комбінованими або змішаними гіперліпідеміями та дисліпідеміями, особливо низькими рівнями ЛВЩ з іншими проявами метаболічного синдрому або без них.

Очікують, що сполуки формули (I) є корисними в лікуванні пацієнтів з низькими рівнями ЛВЩ з інших причин, ніж метаболічний синдром або діабет типу 2.

Очікують, що лікування сполуками формули (I) зменшуватиме серцево-судинну захворюваність та смертність, асоційовані з атеросклерозом, завдяки їх антидисліпідемічним, а також протизапальним

властивостям. Серцево-судинні стани хвороб охоплюють макроангіопатії різних внутрішніх органів, що спричиняють інфаркт міокарду, застійну серцеву недостатність, церебро-васкулярну хворобу та периферійну артеріальну недостатність. Також очікують інсулін-сенситизувальну дію сполук формули (I) для попередження або затримки розвитку діабету типу 2 від метаболічного синдрому та діабету при вагітності. Тому очікують затримку розвитку довготермінових ускладнень, асоційованих з хронічною гіперглікемією в цукровому діабеті, як-то мікроангіопатії, що спричиняє хворобу нирок, ураження сітківки та хвороби периферійних судин нижніх кінцівок.

Сполуки формули (I) також можуть бути корисними для попередження або лікування запальних та нейродегенеративних хвороб або неврологічних розладів. Таким чином, цей винахід також стосується способу попередження або лікування запалення в ЦНС, знижуючи амілоїдну аномалію, та способу попередження або лікування нейродегенеративних хвороб або розладів, охарактеризованих дегенерацією нейронів, ушкодженням нейронів або порушеною пластичністю або запаленням ЦНС. Нейродегенеративні хвороби або стани, охарактеризовані дегенерацією нейронів та запаленням, охоплюють, але без обмеження, інсульт, хворобу Альцгеймера, лобно-скроневі слабоумства (таупатії), периферійну невропатію, хворобу Паркінсона, слабоумство з тільцями Леві, хворобу Хантингтона, бічний аміотрофічний склероз та розсіяний склероз.

Сполуки формули (I) є корисними в попередженні або лікуванні запальних станів або хвороб. Ці хвороби або стани охоплюють, але без обмеження, атеросклеротичні хвороби, як-то стенокардія та інфаркт міокарду, але також ревматоїдний артрит, ювенільний ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, остеоартрит, дегенеративну хворобу суглобів, хворобу одної або більше сполучних тканин, анкілозуювальний спондиліт, бурсит, синдром Гужеро-Шегрена, псоріаз, псоріатичний артрит, невралгію, синовіт, гломерулонефрит, васкуліт або саркоїдоз а також запальні хвороби кишечника, як-то хвороба черевної порожнини, проктит, еозинофільний гастроентерит, мастоцитоз, хвороба Крона, виразковий коліт, мікроскопічний коліт, коліт неясного походження, розлад подразненого кишечника, синдром подразненого кишечника та дистальний проктит. Сполуки формули (I) також можна застосовувати при інших запальних станах легень, охоплюючи астму, респираторний дистрес-синдром дорослих, хронічну обструктивну хворобу легень та бронхіт при пневмонії.

Крім того, сполуки формули (I) можуть бути корисними в лікуванні різних станів поза серцево-судинною системою, асоційованих або неасоційованих з резистентністю до інсуліну, подібними полікістозному оваріальному синдрому, ожирінню та раку.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано спосіб лікування та/або попередження ревматоїдного артриту, який полягає у призначенні ефективної кількості сполуки формули (I) ссавцеві (зокрема, людині), який цього потребує.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано спосіб лікування та/або попередження ювенільного ревматоїдного артриту, який полягає у призначенні ефективної кількості сполуки формули (I) ссавцеві (зокрема, людині), який цього потребує.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано спосіб лікування та/або попередження системного червоного вовчаку, який полягає у призначенні ефективної кількості сполуки формули (I) ссавцеві (зокрема, людині), який цього потребує.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано спосіб лікування та/або попередження остеоартриту, який полягає у призначенні ефективної кількості сполуки формули (I) ссавцеві (зокрема, людині), який цього потребує.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано спосіб лікування та/або попередження дегенеративної хвороби суглобів, який полягає у призначенні ефективної кількості сполуки формули (I) ссавцеві (зокрема, людині), який цього потребує.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано спосіб лікування та/або попередження хвороби одної або більше сполучних тканин, який полягає у призначенні ефективної кількості сполуки формули (I) ссавцеві (зокрема, людині), який цього потребує.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано спосіб лікування та/або попередження анкілозуювального спондиліту, який полягає у призначенні ефективної кількості сполуки формули (I) ссавцеві (зокрема, людині), який цього потребує.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано спосіб лікування та/або попередження бурситу, який полягає у призначенні ефективної кількості сполуки формули (I) ссавцеві (зокрема, людині), який цього потребує.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано спосіб лікування та/або попередження синдрому Гужеро-Шегрена, який полягає у призначенні ефективної кількості сполуки формули (I) ссавцеві (зокрема, людині), який цього потребує.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано спосіб лікування та/або попередження псоріазу, який полягає у призначенні ефективної кількості сполуки формули (I) ссавцеві (зокрема, людині), який цього потребує.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано спосіб лікування та/або попередження псоріатичного артриту, який полягає у призначенні ефективної кількості сполуки формули (I) ссавцеві (зокрема, людині), який цього потребує.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано спосіб лікування та/або попередження невралгії, який полягає у призначенні ефективної кількості сполуки формули (I) ссавцеві (зокрема, людині), який цього потребує.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано спосіб лікування та/або попередження синовіту, який полягає у призначенні ефективної кількості сполуки формули (I) ссавцеві (зокрема, людині), який цього потребує.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано спосіб лікування та/або попередження гломерулонефриту, який полягає у призначенні ефективної





У наступному аспекті згідно із заявленим винаходом запропоновано застосування сполуки формули (I) у виробництві медикаменту для лікування та/або профілактики виразкового коліту.

У наступному аспекті згідно із заявленим винаходом запропоновано застосування сполуки формули (I) у виробництві медикаменту для лікування та/або профілактики синдрому подразненого кишечника.

У наступному аспекті згідно із заявленим винаходом запропоновано застосування сполуки формули (I) у виробництві медикаменту для лікування та/або профілактики дисліпідемічних станів.

У наступному аспекті згідно із заявленим винаходом запропоновано застосування сполуки формули (I) у виробництві медикаменту для лікування та/або профілактики синдрому резистентності до інсуліну та/або метаболічних розладів.

У наступному аспекті згідно із заявленим винаходом запропоновано застосування сполуки формули (I) у виробництві медикаменту для лікування та/або профілактики серцево-судинної хвороби.

У наступному аспекті згідно із заявленим винаходом запропоновано застосування сполуки формули (I) у виробництві медикаменту для лікування та/або профілактики атеросклерозу.

У наступному аспекті згідно із заявленим винаходом запропоновано застосування сполуки формули (I) у виробництві медикаменту для лікування та/або профілактики гіперхолестеринемії.

У наступному аспекті згідно із заявленим винаходом запропоновано застосування сполуки формули (I) у виробництві медикаменту для лікування та/або профілактики станів, асоційованих з потребою поліпшення зворотного переносу холестерину.

У наступному аспекті згідно із заявленим винаходом запропоновано застосування сполуки формули (I) у виробництві медикаменту для лікування та/або профілактики станів, асоційованих з потребою зниження кишкової абсорбції холестерину.

У наступному аспекті згідно із заявленим винаходом запропоновано застосування сполуки формули (I) у виробництві медикаменту для лікування та/або профілактики станів, асоційованих з потребою збільшення рівнів ЛВЩ-холестерину.

У наступному аспекті згідно із заявленим винаходом запропоновано застосування сполуки формули (I) у виробництві медикаменту для лікування та/або профілактики станів, асоційованих з потребою зниження рівнів ЛНЩ-холестерину.

У наступному аспекті згідно із заявленим винаходом запропоновано застосування сполуки формули (I) у виробництві медикаменту для лікування та/або профілактики запальних станів.

У наступному аспекті згідно із заявленим винаходом запропоновано застосування сполуки формули (I) у виробництві медикаменту для лікування та/або профілактики хвороби Альцгеймера.

У наступному аспекті згідно із заявленим винаходом запропоновано застосування сполуки формули (I) у виробництві медикаменту для лікування та/або профілактики артеріосклерозу.

У наступному аспекті згідно із заявленим винаходом запропоновано застосування сполуки формули (I) у виробництві медикаменту для лікування та/або профілактики діабету типу 2.

У наступному аспекті згідно із заявленим винаходом запропоновано застосування сполуки формули (I) у виробництві медикаменту для лікування та/або профілактики станів, асоційованих з потребою поліпшення функції ЛВЩ.

У наступному аспекті згідно із заявленим винаходом запропоновано застосування сполуки формули (I) у виробництві медикаменту для лікування та/або профілактики гіперліпідемічних станів.

У наступному аспекті згідно із заявленим винаходом запропоновано застосування сполуки формули (I) у виробництві медикаменту для лікування та/або профілактики дисліпідемії.

Комбінована терапія

Сполуки винаходу можна комбінувати з ще одним терапевтичним засобом, що є корисним у лікуванні розладів, асоційованих з розвитком та прогресуванням атеросклерозу, як-то гіпертензії, гіперліпідемії, дисліпідемії, діабету, запалення та ожиріння. Сполуки винаходу можна комбінувати з ще одним терапевтичним засобом, який зменшує співвідношення ЛНЩ:ЛВЩ або ароВ:ароА-1, або засобом, який спричиняє зменшення циркуляторних рівнів ЛНЩ-холестерину, чи ароВ, або тригліцеридів. Для пацієнтів з цукровим діабетом також можна комбінувати сполуки винаходу з терапевтичними засобами, застосованими для корегування метаболізму вуглеводів та лікування ускладнень, пов'язаних з мікроангіопатіями.

Згідно з ще одним аспектом заявленого винаходу сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват чи сольват такої солі можна застосовувати в поєднанні з інгібіторами біосинтезу холестерину, або їх фармацевтично прийнятними солями, сольватами, сольватами таких солей або проліками. Придатні інгібітори біосинтезу холестерину охоплюють інгібітори HMG CoA-редуктази, інгібітори синтезу сквалену та інгібітори скваленоксидази. Придатним інгібітором синтезу сквалену є сквалестатин 1, TAK-475, сполуки, описані в WO 2005012284, та придатним інгібітором скваленоксидази є NB-598.

Згідно з цим аспектом винаходу сполуку формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват чи сольват такої солі, можна застосовувати в поєднанні з інгібітором HMG CoA-редуктази або його фармацевтично прийнятними солями, сольватами, сольватами таких солей або проліками. Відповідно інгібітор HMG CoA-редуктази або його фармацевтично прийнятні солі, сольвати, сольвати таких солей або проліки представляють статини, добре відомі в рівні техніки. Конкретні статини вибрано з групи: аторвастатин, флувастатин, пітавастатин, ловастатин, мевастатин, нікостатин, нівастатин, правастатин та симвастатин, або їх фармацевтично прийнятна сіль, особливо, натрію або кальцію, сольват, сольват такої солі або проліки. Конкретним статином є аторвастатин або його фармацевтично прийнятна сіль, сольват, сольват такої солі або проліки. Більш переважним

статином є кальцій аторвастатин. Конкретним переважним статином є, однак, розувастатин, або його фармацевтично прийнятна сіль, сольват, сольват такої солі або проліки. Особливо переважним статином є сіль кальцію розувастатину.

У представленій заявці термін "інгібітори біосинтезу холестерину" також охоплюють хімічні модифікації інгібіторів HMG CoA-редуктази, інгібіторів синтезу сквалену та інгібіторів скваленепоксиди, як-то естери, проліки та метаболіти, активні або неактивні.

Згідно з ще одним аспектом заявленого винаходу, сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват чи сольват такої солі можна застосовувати в поєднанні з інгібітором системи переносу жовчної кислоти в клубовій кишці (інгібітор IBAT), або його фармацевтично прийнятними солями, сольватами, сольватами таких солей або проліками. Описано придатні сполуки, які мають інгібіторну активність стосовно IBAT, дивись, наприклад, сполуки, описані в WO 93/16055, WO 94/18183, WO 94/18184, WO 96/05188, WO 96/08484, WO 96/16051, WO 97/33882, WO 98/07449, WO 98/03818, WO 98/38182, WO 99/32478, WO 99/35135, WO 98/40375, WO 99/35153, WO 99/64409, WO 99/64410, WO 00/01687, WO 00/47568, WO 00/61568, WO 00/62810, WO 01/68906, DE 19825804, WO 00/38725, WO 00/38726, WO 00/38727, WO 00/38728, WO 00/38729, WO 01/68906, WO 01/66533, WO 02/32428, WO 02/50051, WO 03/040124, WO 03/040127, WO03/043992, WO03/061604, WO 04/020421, WO 04/076430, EP 864 582, EP 489 423, EP 549 967, EP 573 848, EP 624 593, EP 624 594, EP 624 595 та EP 624 596 та вміст цих патентних заявок уведено тут як посилання.

Наступні придатні сполуки, які мають інгібіторну активність стосовно IBAT, описано в WO 94/24087, WO 98/56757, WO 00/20392, WO 00/20393, WO 00/20410, WO 00/20437, WO 01/34570, WO 00/35889, WO 01/68637, WO 02/08211, WO 03/020710, WO 03/022825, WO 03/022830, WO 03/022826, WO 03/091232, WO 03/106482, JP 10072371, US 5070103, EP 251 315, EP 417 725, EP 869 121, EP 1 070 703 та EP 597 107, а вміст цих патентних заявок уведено тут як посилання.

Особливими класами інгібіторів IBAT, придатними для застосування в заявленому винаході, є бензотіазепіни, і сполуки, описані в заявках, конкретно, у п.1 00/01687, WO 96/08484 та WO 97/33882 уведено тут як посилання. Іншими придатними класами інгібіторів IBAT є 1,2-бензотіазепіни, 1,4-бензотіазепіни та 1,5-бензотіазепіни. Наступним придатним класом інгібіторів IBAT є 1,2,5-бензотіадіазепіни.

Одною конкретною придатною сполукою, яка володіє інгібіторною активністю IBAT є (3R,5R)-3-бутил-3-етил-1,1-диоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензотіазепін-8-іл β-D-глюкопіраносидунова кислота (EP 864 582). Наступною придатною сполукою, яка володіє IBAT-інгібіторною активністю є S-8921 (EP 597 107).

Згідно з ще одним аспектом заявленого винаходу сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват чи сольват такої солі можна застосовувати в поєднанні з антагоністом абсорбції холестерину, або його фармацевтично прийнятними солями, сольватами, сольватами таких солей або проліками, наприклад, AVE-5530 або азетидинони, як-то езетрол (зетіа, езетиміб), їх описано в US 5,767,115, який уведено тут як посилання. Придатні сполуки, які мають активність антагоністу абсорбції холестерину описано, дивись, наприклад, WO 02/50027, WO 02/66464, WO 04/005247, WO 04/000803, WO 04/000804, WO 04/000805, WO 05021495, WO 05021497 та WO 05033100, які уведено тут як посилання.

Згідно з ще одним аспектом заявленого винаходу, сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват чи сольват такої солі можна застосовувати в поєднанні з речовиною, що посилює екскрецію жовчної кислоти або її фармацевтично прийнятними солями, сольватами, сольватами таких солей або проліками. Придатні речовини, що посилюють екскрецію жовчної кислоти охоплюють HBS-107, холестирамін (Questran<sup>®</sup>, LoCholest<sup>®</sup>), холестемід (Cholebine<sup>®</sup>), холесевелам (Welchol<sup>®</sup>), холестипол (Colestid<sup>®</sup>) та косевелам гідрохлорид.

Згідно з ще одним аспектом заявленого винаходу, сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват чи сольват такої солі можна застосовувати в поєднанні з іншими засобами, що підвищують зворотний переніс холестерину, іншими засобами ніж збільшення експресії ABC-переносників, наприклад, міметиком AроA-1. Дивись, наприклад, сполуки, описані в WO-2004094471, який уведено тут як посилання. Придатний міметик ароA-1 охоплює D-F4, ETC 216, ETC 642, RTC 588, ETC 1001, Aро A1 Milano, D-4F та AVП-26452.

Згідно з ще одним аспектом винаходу сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват чи сольват такої солі можна застосовувати в поєднанні з засобом модулювання активованого пероксисомним проліфератором рецептору (АППР). Засоби модулювання АППР охоплюють альфа та/або гама, та/або дельта агоністи АППР, або їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, сольвати таких солей або проліки. Придатні альфа та/або гама, та/або дельта-агоністи АППР, їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, сольвати таких солей або проліки є добре відомими в рівні техніки. Вони охоплюють сполуки, описані в WO 01/12187, WO 01/12612, WO 99/62870, WO 99/62872, WO 99/62871, WO 98/57941, WO 01/40170, WO 04/000790, WO 04/000295, WO 04/000294, WO 03/051822, WO 03/051821, WO 02/096863, WO 04/056748, WO 03/051826, WO 02/085844, WO 01/40172, J Med Chem, 1996, 39, 665, Expert Opinion on Therapeutic Patents, 10 (5), 623-634 (зокрема, сполуки, описані в патентних заявках на сторінці 634) та J Med Chem, 2000, 43, 527, які усі уведено тут як посилання. Конкретний альфа та/або гама та/або дельта-агоніст АППР стосується наступного з групи: мураглітазар (BMS 298585), ривоглітазон (CS-011), нетоглітазон



(MCC-555), балаглітазон (DRF-2593, NH-2344), клофібрат (Atromid-S®), фенофібрат, безафібрат (Oralistin®), гемфіброзил (Lopid®), ципрофібрат (Cipro®), піоглітазон (Actos®), росиглітазон (Avandia®), AVE-0847, AVE-8134, CLX-0921, DRF-10945, DRF-4832, E-3030, K-111, KRP-101, LBM-642 (оксеглітазар), LY-518674, LY-674, наведлітазар (LY-818), LY-929, 641597, GW-590735, GW-677954, GW-501516, метаглідазан (MBX-102), MBX-2044, ONO-5129, PLX-204, R-483 (BM131258), R-119702, T-131 (AMG-131), TAK-559 або TAK-654. Особливо альфа та/або гама та/або дельта-агоніст АППР стосується тесаглітазару ((S)-2-етокси-3-[4-(2-{4-метансульфоніл-оксифеніл}етокси)феніл]пропанової кислоти) та її фармацевтично прийнятної солі.

Згідно з ще одним аспектом винаходу, сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват чи сольват такої солі можна застосовувати в поєднанні з інгібітором піруватдегідрогеназа-кінази (PDK), або його фармацевтично прийнятною сіллю, сольватом, сольватом такої солі або проліками.

Згідно з ще одним аспектом винаходу сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват чи сольват такої солі можна застосовувати в поєднанні з інгібітором білку переносу холестеринового естеру (CETP), або їх фармацевтично прийнятними солями, сольватами, сольватами таких солей або проліками, наприклад, JTT-705, торцетрапібом (СП-529414), це забезпечено посиланнями та описано в WO 00/38725 page 7 line 22 - page 10, line 17, що уведено тут як посилання.

Згідно з ще одним аспектом винаходу сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват чи сольват такої солі можна застосовувати в поєднанні з інгібітором білку мікросомального переносу тригліцеридів (МПТ), або його фармацевтично прийнятними солями, сольватами, сольватами таких солей або проліками, наприклад, імпліпатидом, СП-346086, JTT-130Б, що описано в WO 03/004020, WO 03/002533, WO 02/083658 та WO 00/242291, вміст цих патентних заявок уведено тут як посилання, або це описано в Science, 282, 751-54, 1998, що уведено тут як посилання.

Згідно з ще одним аспектом винаходу сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват чи сольват такої солі можна застосовувати в поєднанні з агоністом рецептору НМ74А (рецептор нікотинової кислоти). Приклади агоністів НМ74А представляють, наприклад, сполуки, описані в WO2005011677, WO 2004032928, WO 2004033431 або похідне нікотинової кислоти, або їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, сольвати таких солей або проліки, охоплюючи продукти, що повільно звільняються та комбіновані продукти, наприклад, нікотинову кислоту (ніацин), аципімокс, нікофуранозу, NIASPAN® та ніцеритрол.

Згідно з ще одним аспектом винаходу сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват чи сольват такої солі можна застосовувати в поєднанні з інгібітором ацил-коферменту-

А: холестерин О-ацилтрансферазою (ACAT) або ACAT2, або його фармацевтично прийнятною сіллю, сольватами, сольватами таких солей або проліками, наприклад, CS-505, ефлуцимібом (F-12511), K-604 та SMP-797.

Згідно з ще одним аспектом винаходу, сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват чи сольват такої солі можна застосовувати в поєднанні з модуляторами ядерних рецепторів гормону, як-то фарнезоїд-Х-рецептор (FXR), або їх фармацевтично прийнятною сіллю, сольватом, сольватом такої солі або проліками, наприклад, INT-747, або модуляторами ядерних рецепторів, як-то ретеноїд-Х-рецептор (RXR), або їх фармацевтично прийнятною сіллю, сольватом, сольватом такої солі або проліками.

Згідно з ще одним аспектом винаходу сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват чи сольват такої солі можна застосовувати в поєднанні зі фітостерольною сполукою, або її фармацевтично прийнятною сіллю, сольватами, сольватами таких солей або проліками, наприклад, етанолами та FM-VP4.

Згідно з ще одним аспектом винаходу сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват чи сольват такої солі можна застосовувати в поєднанні з іншими терапевтичними засобами для лікування метаболічного синдрому або діабету типу 2 та асоційованих з ним ускладнень, що полягають у призначенні бігуанідових ліків, як-то, метформін, фенформін та буформін, інсуліну (аналогів синтетичного інсуліну, амліну) та пероральних антигіперглікемічних засобів (які поділяють на регулятори обідньої глюкози та інгібітори альфа-глюкозадази). Прикладом інгібітору альфа-глюкозадази є акарбоза або воглібоза або міглітол. Прикладом регулятору обідньої глюкози є репаглінід або натеглінід.

Згідно з ще одним аспектом винаходу сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват чи сольват такої солі можна застосовувати в поєднанні з сульфонілсечовиною, наприклад, з групи: глімепірид, глібенкламід (глібурид), гліклазид, гліпізид, гліквідон, хлоропропамід, толбутамід, ацетогексамід, глікопірамід, карбутамід, глібонурід, глізоксепід, глібутіазол, глібузол, глігексамід, глімідин, гліпінамід, фенбутамід, толциламід та толазамід. Переважно, сульфонілсечовиною є глімепірид або глібенкламід (глібурид). Переважніше, сульфонілсечовиною є глімепірид. Отже, заявлений винахід охоплює застосування сполуки заявленого винаходу в поєднанні з одним, двома або більше існуючими терапевтичними засобами, описаними в цьому абзаці. Дози інших існуючих терапевтичних засобів для лікування діабету типу 2 та асоційованих з ним ускладнень відомі в рівні техніки та апробовані для застосування регуляторними органами, наприклад, Управлінням по контролю за продуктами та ліками (США), та їх можна знайти в Orange Book, виданою Управлінням по контролю за продуктами та ліками (США). Альтернативно, як результат переваги від комбінування, можна застосовувати менші дози.

Згідно з ще одним аспектом винаходу сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват чи сольват такої солі можна застосовувати в поєднанні з антигіпертензивною сполукою, наприклад, з групи: алтіазид, бензтіазид, каптоприл, карведилол, натрій хлортіазид, клонідин гідрохлорид, циклотіазид, делаприл гідрохлорид, дилевалол гідрохлорид, діоксазин мезилат, натрій фосиноприл, гуанфацин гідрохлорид, метилдопа, метопролол сукцинат, моексиприл гідрохлорид, монатеїл малеат, пелансерин гідрохлорид, феноксibenземін гідрохлорид, празосин гідрохлорид, примідолол, хінаприл гідрохлорид, хінаприлат, раміприл, теразосин гідрохлорид, кандесартан, кандесартан цилексетил, телмісартан, амлодипін безилат, амлодипін малеат та бевантолол гідрохлорид; або її фармацевтично прийнятними солями, сольватами, сольватами таких солей або проліками.

Згідно з ще одним аспектом винаходу сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват чи сольват такої солі можна застосовувати в поєднанні з інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Конкретні інгібітори АПФ або їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, сольвати таких солей або проліки, охоплюючи активні метаболіти, які можна застосовувати в комбінації зі сполукою формули (I) охоплюють, але без обмеження, наступні сполуки: алацеприл, алатріоприл, анковернін, беназеприл, беназеприл гідрохлорид, беназеприлат, бензоїл-каптоприл, каптоприл, каптоприл-цистеїн, каптоприл-глутатіон, цераноприл, силазаприл, цилазаприлат, делаприл, делаприл-діацид, еналаприл, еналаприлат, енаприл, епікаптоприл, фороксиміфін, фосфеноприл, фосеноприл, натрій фосеноприл, фосиноприл, натрій фосиноприл, фосиноприлат, фосиноприлова кислота, геморфін-4, імідаприл, індолаприл, індолаприлат, лізиноприл, луціумін А, луціумін В, моексиприл, моексиприлат, мурацеїн А, мурацеїн В, мурацеїн С, пентоприл, периндоприл, периндоприлат, півалоприл, півоприл, хінаприл, хінаприл гідрохлорид, хінаприлат, раміприл, раміприлат, спіраприл, спіраприл гідрохлорид, спіраприлат, спіроприл, спіроприл гідрохлорид, темокаприл, темокаприл гідрохлорид, тепротид, трандолаприл, трандолаприлат, зофеноприл та зофеноприлат. Переважними інгібіторами АПФ є раміприл, раміприлат, лізиноприл, еналаприл та еналаприлат. Більше переважним інгібіторами АПФ є раміприл та раміприлат.

Згідно з ще одним аспектом винаходу сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват чи сольват такої солі можна застосовувати в поєднанні з антагоністом рецептору ангіотензину II. Переважні антагоністи рецептору ангіотензину II, їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, сольвати таких солей або проліки для застосування в комбінації зі сполукою формули (I) охоплюють без обмеження сполуки: кандесартан, кандесартан цилексетил, лосартан, валсартан, ірбесартан, телмісартан та епросартан. Переважнішими антагоністами рецептору ангіотензину II або їх фармацевтично прийнятними похідними є кандесартан та кандесартан цилексетил, або їх

фармацевтично прийнятні солі, сольвати, сольвати таких солей або проліки.

Згідно з ще одним аспектом винаходу сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват чи сольват такої солі можна застосовувати в поєднанні з андренергічним блокатором. Андренергічний блокатор охоплює альфа андренергічний блокатор, бета андренергічний блокатор або змішаний альфа/бета андренергічний блокатор або їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, сольвати таких солей або проліки. Прикладами андренергічних блокаторів є бретиліум тозилат, дигідроерготамін мезилат, фентоламін мезилат, соліпертин тартрат, золертин гідрохлорид, карведилол, лабеталол гідрохлорид, фенспірид гідрохлорид, лабеталол гідрохлорид, пророксан, алфюзосин гідрохлорид, ацбутолол, ацбутолол гідрохлорид, алпренолол гідрохлорид, атенолол, бунолол гідрохлорид, картеолол гідрохлорид, целіпролол гідрохлорид, цетамолол гідрохлорид, циклопролол гідрохлорид, декспропронолол гідрохлорид, діацетолол гідрохлорид, дилевалол гідрохлорид, есмолол гідрохлорид, ексапролол гідрохлорид, фестолол сульфат, лабеталол гідрохлорид, левобетаксолол гідрохлорид, лево-бунолол гідрохлорид, металол гідрохлорид, метопролол, метопролол тартрат, надолол, паматолол сульфат, пенбутолол сульфат, практолол, пропранолол гідрохлорид, сотало гідрохлорид, тимолол, тимолол малеат, типренолол гідрохлорид, толамолол, бісопролол, бісопролол фумарат та небіволол або їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, сольвати таких солей або проліки.

Згідно з ще одним аспектом винаходу сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват чи сольват такої солі можна застосовувати в поєднанні з андренергічним стимулятором, наприклад, комбінованим продуктом хлортіазиду та метилдопа, комбінованим продуктом метилдопа гідрохлортіазиду та метилдопа, клонідин гідрохлориду, клонідину, комбінованим продуктом хлорталідону й клонідин гідрохлориду та гуанфацин гідрохлориду, або їх фармацевтично прийнятними солями, сольватами, сольватами таких солей або проліками.

Згідно з ще одним аспектом винаходу сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват чи сольват такої солі можна застосовувати в поєднанні з блокатором кальцієвого каналу, наприклад, з групи: клентіазем малеат, амлодипін бесилат, ісрадіпін, німодипін, фелодипін, нівадипін, ніфедипін, телудипін гідрохлорид, дилтіазем гідрохлорид, белфосдил, верапаміл гідрохлорид або фостедил, або блокатор АТ-1, або сальуретик; або його фармацевтично прийнятними солями, сольватами, сольватами таких солей або проліками.

Згідно з ще одним аспектом винаходу сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват чи сольват такої солі можна застосовувати в поєднанні з діуретином, наприклад, комбінованим продуктом гідрохлортіазиду та спіронолактону, і комбінованим продуктом гідрохлортіазиду та триамтерену, або його фар-

мацевтично прийнятними солями, сольватами, сольватами таких солей або проліками.

Згідно з ще одним аспектом винаходу сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват чи сольват такої солі можна застосовувати в поєднанні з вазодилататором, наприклад, коронарними вазодилататорами (як-то, фостедил, азаклорзин гідрохлорид, хромонар гідрохлорид, клонітрат, дилтіазем гідрохлорид, дипіридамо́л, дропреніла́мін, еритритил тетра́нітрат, ізосорбід дині́трат, ізосорбід мо́нонітрат, лідофла́зин, міофла́зин гідрохлорид, міксидин, молсидомі́н, нікорандил, ніфедипі́н, нізолдипі́н, нітроглі́церин, окспреноло́л гідрохлорид, пентрині́трол, пергексилі́н малеат, преніла́мін, пропатилні́трат, теродилі́н гідрохлорид, толамо́лол та верапа́міл), або його фармацевтично прийнятними солями, сольватами, сольватами таких солей або проліками.

Згідно з ще одним аспектом винаходу сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват чи сольват такої солі можна застосовувати в поєднанні з засобами проти стенокардії, наприклад, з групи: амлодипі́н бесила́т, амлодипі́н малеат, бетаксо́лол гідрохлорид, беванто́лол гідрохлорид, бутопро́зин гідрохлорид, карведило́л, цинепазе́т малеат, метопроло́л сукци́нат, молсидомі́н, монате́пил малеат, примідо́лол, ранола́зин гідрохлорид, тозифе́н або верапа́міл гідрохлорид або їх фармацевтично прийнятними солями, сольватами, сольватами таких солей або проліками.

Згідно з ще одним аспектом винаходу сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват чи сольват такої солі можна застосовувати в поєднанні з антикоагулянтами, вибраними з групи: аргатроба́н, біва́ліридин, натрі́й далтепа́рин, дециру́дин, дикума́рол, натрі́й ліа́полат, нафамоста́т мезила́т, фенпро́коумон, натрі́й тинзапа́рин та натрі́й варфа́рин або їх фармацевтично прийнятними солями, сольватами, сольватами таких солей або проліками.

Згідно із ще одним аспектом винаходу сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват чи сольват такої солі можна застосовувати в поєднанні з антитромботичними засобами, наприклад, із групи: анагре́лід гідрохлорид, біва́лірудин, цилоста́зол, натрі́й далтепа́рин, натрі́й данапо́роїд, дазокси́бен гідрохлорид, ефегатра́н сульфо́ат, натрі́й енокса́парин, флурето́фен, іфетроба́н, іфетроба́н натрі́й, ла́міфіба́н, лотрафі́бан гідрохлорид, напса́гатра́н, орбофі́бан ацета́т, ро́ксифіба́н ацета́т, сибрафі́бан, натрі́й тинзапа́рин, трифена́гел, абци́ксима́б та зо́лімома́б ари́токс; або їх фармацевтично прийнятними солями, сольватами, сольватами таких солей або проліками.

Згідно з ще одним аспектом винаходу сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват чи сольват такої солі можна застосовувати в поєднанні з іншими засобами, що діють як агоніст фактору На, або постачають його, як-то, 3Dn-4815, AZD-0837, мелагата́н, ксिमелагата́н, ART-123, лепіру́дин, AVE-5026, біва́луридин, дабігата́н етексила́т, E-4444, одипа́рцил, натрі́й ардепа́рин, пегму́сирудин, LB-30870, дермата́н сульфо́ат, аргатроба́н, MCC-977, дециру́дин, натрі́й

делігопа́рин, PGX-100, натрі́й ідрапа́ринукс, SR-123781, SSR-182289A, SCH-530348, TRIB50, TGH-167, TGH-255, та сполуки, описані в WO 94/29336, WO 97/23499 та WO 02/44145, які уведено тут як посилання.

Згідно з ще одним аспектом винаходу сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват чи сольват такої солі можна застосовувати в поєднанні з антагоністами рецептору фібриногену, наприклад, з групи: ро́ксифіба́н ацета́т, фра́дафіба́н, орбофі́бан, лотрафі́бан гідрохлорид, тирофі́бан, ксе́мілофі́бан, моноклона́льне анти́тіло 7E3 та сибрафі́бан; або їх фармацевтично прийнятними солями, сольватами, сольватами таких солей або проліками.

Згідно з ще одним аспектом винаходу сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват чи сольват такої солі можна застосовувати в поєднанні з інгібіторами тромбоцитів, як-то, цило́стезол, клопідо́грел бісу́льфат, епо́простено́л, натрі́й епо́простено́л, тиклопі́дин гідрохлорид, аспі́рин, ібу́профе́н, напро́ксен, сулі́ндак, індо́метаци́н, ме́фенама́т, дро́кси́кам, ди́клофена́к, су́лфі́нпі́разон та піро́кси́кам, дипі́ридамо́л; або їх фармацевтично прийнятними солями, сольватами, сольватами таких солей або проліками.

Згідно з ще одним аспектом винаходу сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват чи сольват такої солі можна застосовувати в поєднанні з інгібіторами агрегації тромбоцитів, як-то, акаде́цин, бера́прост, натрі́й бера́прост, кальці́й ципро́стен, іте́зигрел, лі́фаризин, лотрафі́бан гідрохлорид, орбофі́бан ацета́т, окса́ггелат, фра́дафіба́н, орбофі́бан, тирофі́бан та ксе́мілофі́бан; або їх фармацевтично прийнятними солями, сольватами, сольватами таких солей або проліками.

Згідно з ще одним аспектом винаходу сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват чи сольват такої солі можна застосовувати в поєднанні з гемореологічними засобами, наприклад, пентокси́філіно́м або їх фармацевтично прийнятними солями, сольватами, сольватами таких солей або проліками.

Згідно з ще одним аспектом винаходу сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват чи сольват такої солі можна застосовувати в поєднанні з інгібіторами асоційованої з ліпопротеїнами коагуляції; або їх фармацевтично прийнятними солями, сольватами, сольватами таких солей або проліками.

Згідно з ще одним аспектом винаходу сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват чи сольват такої солі можна застосовувати в поєднанні з інгібітором фактору VIIa або його фармацевтично прийнятними солями, сольватами, сольватами таких солей або проліками.

Згідно з ще одним аспектом винаходу сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват чи сольват такої солі можна застосовувати в поєднанні з інгібітором фактору Ха або його фармацевтично прийнятними солями, сольватами, сольватами таких солей або проліками.

Згідно з ще одним аспектом винаходу сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль

або сольват чи сольват такої солі можна застосовувати в поєднанні з гепарином низької молекулярної маси, наприклад, еноксапарином, надропарином, далтепарином, цетропарином, парнапарином, ревіпарином та тинзапарином, або його фармацевтично прийнятними солями, сольватами, сольватами таких солей або проліками.

Згідно з ще одним аспектом винаходу сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват чи сольват такої солі можна застосовувати в поєднанні зі сполукою проти ожиріння, або її фармацевтично прийнятними солями, сольватами, сольватами таких солей або проліками, наприклад, інгібітором панкреатичної ліпази, наприклад, орлістатом (EP 129,748), ATL-962, GT-389255, або речовинами, що контролюють апетит (ситість), наприклад, сибутраміном (Meridia®, Reductil®, GB 2,184,122 та US 4,929,629), PYY 3-36 (амілін), APD-356, 1426, Axokine, T-71, антагоністом або зворотним агоністом канабіноїду 1 (CB1), або її фармацевтично прийнятними солями, сольватами, сольватами таких солей або проліками, або антагоністом меланін-концентрувального гормону (MCH), або його фармацевтично прийнятними солями, сольватами, сольватами таких солей або проліками, наприклад, риномабантом (EP 656354), AVE-1625, CP945598, SR-147778, SLV-319, та описаними в WO01/70700, або інгібітором синтезу жирної кислоти (FAS), або його фармацевтично прийнятними солями, сольватами, сольватами таких солей або проліками, або антагоністом меланін-концентрувального гормону (MCH), або його фармацевтично прийнятними солями, сольватами, сольватами таких солей або проліками, наприклад, 856464, та які описано в WO 04/004726.

Згідно з ще одним аспектом винаходу сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват чи сольват такої солі, можна застосовувати в поєднанні з протизапальним засобом, як-то глюкокортикоїди, нестероїдними протизапальними засобами (NSAID) або протизапальними засобами для кишечника, або їх фармацевтично прийнятними солями, сольватами, сольватами таких солей або проліками. Придатним глюкокортикоїдам охоплюють, але без обмеження, бетаметазон, дексаметазон, метил преднізолон, преднізолон, преднізон, триамцінолон, гідрокортизон, кортизон та будезонід. Придатним нестероїдним протизапальним засобом охоплюють, але без обмеження, індометацин, диклофенак, ібупрофен, а також ацетилсаліцилову кислоту. Придатні кишкові протизапальні засоби охоплюють, але без обмеження, аміносаліцилати, як-то сульфасалазин, месалазин, олсалазин та балсалазид.

Згідно з ще одним аспектом винаходу сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятну сіль або сольват чи сольват такої солі, можна застосовувати в поєднанні з інгібітором холінестерази або антагоністом рецептору N-метил-D-аспартату (NMDA), або їх фармацевтично прийнятними солями, сольватами, сольватами таких солей або проліками, як-то донепрезилон, ривастагмін або галантаміном чи мемантином.

Тому згідно з додатковою особливістю винаходу запропоновано спосіб лікування та/або попередження метаболічних розладів у теплокровної тварини, як-то людини, при потребі такого лікування, який полягає у призначенні названій тварині

ефективної кількості сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, або сольвату такої солі з одночасним, послідовним або роздільним застосуванням з ефективною кількістю одної з інших сполук, описаних у цьому розділі стосовно комбінування, або їх фармацевтично прийнятної солі, сольвату, сольвату такої солі або проліків.

Тому згідно з додатковою особливістю винаходу запропоновано спосіб лікування та/або профілактики діабету типу 2 та асоційованих з ним ускладнень у теплокровної тварини, як-то людини, при потребі такого лікування, який полягає у призначенні названій тварині ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, або сольвату, або сольвату такої солі з одночасним, послідовним або роздільним застосуванням з ефективною кількістю одної з інших сполук, описаних у цьому розділі стосовно комбінування, або їх фармацевтично прийнятної солі, сольвату, сольвату такої солі або проліків.

Тому згідно з додатковою особливістю винаходу запропоновано спосіб лікування та/або попередження гіперліпідемічних станів у теплокровної тварини, як-то людини, при потребі такого лікування, який полягає у призначенні названій тварині ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, або сольвату, або сольвату такої солі з одночасним, послідовним або роздільним застосуванням з ефективною кількістю одної з інших сполук, описаних у цьому розділі стосовно комбінування, або їх фармацевтично прийнятної солі, сольвату, сольвату такої солі або проліків.

Згідно з додатковою особливістю винаходу запропоновано спосіб лікування та/або профілактики дисліпідемії у теплокровної тварини, як-то людини, при потребі такого лікування, який полягає у призначенні названій тварині ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, або сольвату, або сольвату такої солі з одночасним, послідовним або роздільним застосуванням з ефективною кількістю одної з інших сполук, описаних у цьому розділі стосовно комбінування, або їх фармацевтично прийнятної солі, сольвату, сольвату такої солі або проліків.

Згідно з додатковою особливістю винаходу запропоновано спосіб лікування та/або профілактики синдрому резистентності до інсуліну у теплокровної тварини, як-то людини, при потребі такого лікування, який полягає у призначенні названій тварині ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, або сольвату, або сольвату такої солі з одночасним, послідовним або роздільним застосуванням з ефективною кількістю одної з інших сполук, описаних у цьому розділі стосовно комбінування, або їх фармацевтично прийнятної солі, сольвату, сольвату такої солі або проліків.

Згідно з додатковою особливістю винаходу запропоновано спосіб лікування та/або профілактики серцево-судинної хвороби у теплокровної тварини, як-то людини, при потребі такого лікування, який полягає у призначенні названій тварині ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично





ня, який полягає у призначенні названь тварині ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, або сольвату, або сольвату такої солі з одночасним, послідовним або роздільним застосуванням з ефективною кількістю одної з інших сполук, описаних у цьому розділі стосовно комбінування, або їх фармацевтично прийнятної солі, сольвату, сольвату такої солі або проліків.

Згідно з додатковою особливістю винаходу запропоновано спосіб лікування та/або попередження проктиту у теплокровної тварини, як-то людини, при потребі такого лікування, який полягає у призначенні названій тварині ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, або сольвату, або сольвату такої солі з одночасним, послідовним або роздільним застосуванням з ефективною кількістю одної з інших сполук, описаних у цьому розділі стосовно комбінування, або їх фармацевтично прийнятної солі, сольвату, сольвату такої солі або проліків.

Згідно з додатковою особливістю винаходу запропоновано спосіб лікування та/або попередження еозинофільного гастроентериту у теплокровної тварини, як-то людини, при потребі такого лікування, який полягає у призначенні названої тварині ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, або сольвату, або сольвату такої солі з одночасним, послідовним або роздільним застосуванням з ефективною кількістю одної з інших сполук, описаних у цьому розділі стосовно і комбінування, або їх фармацевтично прийнятної солі, сольвату, сольвату такої солі або проліків.

Згідно з додатковою особливістю винаходу запропоновано спосіб лікування та/або попередження мастоцитозу у теплокровної тварини, як-то людини, при потребі такого лікування, який полягає у призначенні названій тварині ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, або сольвату, або сольвату такої солі з одночасним, послідовним або роздільним застосуванням з ефективною кількістю одної з інших сполук, описаних у цьому розділі стосовно комбінування, або їх фармацевтично прийнятної солі, сольвату, сольвату такої солі або проліків.

Згідно з додатковою особливістю винаходу запропоновано спосіб лікування та/або попередження мікроскопічного коліту у теплокровної тварини, як-то людини, при потребі такого лікування, який полягає у призначенні названих тварині ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, або сольову, або сольову такої солі з одночасним, послідовним або роздільним застосуванням з ефективною кількістю одної з інших сполук, описаних у цьому розділі стосовно комбінування, або їх фармацевтично прийнятної солі, сольову, сольову такої солі або проліків.

Згідно з додатковою особливістю винаходу запропоновано спосіб лікування та/або попередження коліту неясного походження у теплокровної тварини, як-то людини, при потребі такого лікування, який полягає у призначенні названій тварині ефективної кількості сполучи формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, або сольоват.











Згідно з ще одною особливістю винаходу запропоновано застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, або сольвату, або сольвату такої солі та одної з інших сполук, описаних у цьому розділі стосовно комбінування, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, сольвату такої солі або проліків у виробництві медикаменту для застосування в лікуванні та/або профілактиці виразкового коліту у теплокровної тварини, як-то людини.

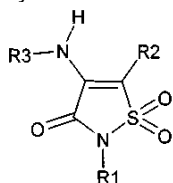
Згідно з ще одною особливістю винаходу запропоновано застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, або сольвату, або сольвату такої солі та одної з інших сполук, описаних у цьому розділі стосовно комбінування, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, сольвату такої солі або проліків у виробництві медикаменту для застосування в лікуванні та/або профілактиці синдрому подразненого кишечника у теплокровної тварини, як-то людини.

Згідно з ще одною особливістю винаходу запропоновано застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, або сольвату, або сольвату такої солі та одної з інших сполук, описаних у цьому розділі стосовно комбінування, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, сольвату такої солі або проліків у виробництві медикаменту для застосування в лікуванні та/або профілактиці дисліпідемічних станів у теплокровної тварини, як-то людини.

Згідно з наступним аспектом заявленого винаходу запропоновано комбіноване лікування, яке полягає у застосуванні ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, або сольвату, або сольвату такої солі, як варіант, разом з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм, з одночасним, послідовним або роздільним застосуванням ефективної кількості одної з інших сполук, описаних у цьому розділі стосовно комбінування, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, сольвату такої солі або проліків, як варіант, разом з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм теплокровній тварині, як-то людині, при потребі такого терапевтичного лікування.

Додаткові аспекти винаходу

Додатковий аспект 1. Сполука загальної формули I



або її фармацевтично прийнятна сіль чи сольват, або сольват такої солі,

де  
R<sup>1</sup>-

X, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з гру-

пи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup> або NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>;

циклоалкіл або гетероцикліл, кожний з них заміщений, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> або NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>;

феніл або гетероарил, кожний з них заміщений, як варіант, одним або більше з групи: галоген (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NHC(O)R<sup>b</sup>, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> або NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>;

циклоалкілY або гетероциклілY, де кожний циклоалкіл або гетероцикліл заміщений, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> або NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>;

фенілY або гетероарилY, де кожний феніл або гетероарил заміщений, як варіант, одним або більше з групи: галоген (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OSO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NHC(O)R<sup>b</sup>, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> або NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>;

R<sup>2</sup>-

феніл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: галоген (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OSO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NHC(O)R<sup>b</sup>, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> або NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>;

R<sup>3</sup>-

X, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>,

$C(O)OR^a$ ,  $SO_2NR^aR^a$ ,  $NR^aSO_2R^b$ ,  $NR^aC(O)OR^b$ ,  $OC(O)NR^aR^a$ ,  $NR^aC(O)NR^aR^a$ , або  $C_1$ - $C_4$ алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN,  $NR^aR^a$ ,  $OR^b$ ,  $SR^b$ ,  $S(O)R^b$ ,  $SO_2R^b$ ,  $C(O)R^b$  або  $NR^aC(O)NR^aR^a$ ;

MP або  $Het^3P$ , де кожний M та  $Het^3$  заміщений, як варіант, на неароматичному кільці одним або більше з групи: F, OH, CN,  $NR^aR^a$ ,  $OR^b$ ,  $SR^b$ ,  $S(O)R^b$ ,  $SO_2R^b$ ,  $C(O)R^b$ ,  $NR^aC(O)R^b$ ,  $C(O)NR^aR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $SO_2NR^aR^a$ ,  $NR^aSO_2R^b$ ,  $OC(O)NR^aR^a$ ,  $NR^aC(O)OR^b$ ,  $NR^aC(O)NR^aR^a$ , Q, QT,  $Het^1$ ,  $Het^1T$ , R, RT,  $Het^2$ ,  $Het^2T$ , або  $C_1$ - $C_4$ алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN,  $NR^aR^a$ ,  $OR^b$ ,  $SR^b$ ,  $S(O)R^b$ ,  $SO_2R^b$ ,  $C(O)R^b$ ,  $NR^aC(O)R^b$ ,  $C(O)NR^aR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $SO_2NR^aR^a$ ,  $NR^aSO_2R^b$ ,  $NR^aC(O)OR^b$ ,  $OC(O)NR^aR^a$  або  $NR^aC(O)NR^aR^a$ ;

і де кожний M та  $Het^3$  заміщений, як варіант, на ароматичному кільці одним або більше з групи: галоген (Cl, F, Br, I), OH, CN,  $NR^aR^a$ ,  $OR^b$ ,  $SR^b$ ,  $S(O)R^b$ ,  $SO_2R^b$ ,  $C(O)R^b$ ,  $NR^aC(O)R^b$ ,  $C(O)NR^aR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $SO_2NR^aR^a$ ,  $NR^aSO_2R^b$ ,  $OC(O)NR^aR^a$ ,  $NR^aC(O)OR^b$ ,  $NR^aC(O)NR^aR^a$ ,  $OSO_2R^b$ ,  $SO_2NR^aC(O)R^b$ , Q, QT,  $Het^1$ ,  $Het^1T$ , R, RT,  $Het^2$ ,  $Het^2T$ , або  $C_1$ - $C_4$ алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN,  $NR^aR^a$ ,  $OR^b$ ,  $SR^b$ ,  $S(O)R^b$ ,  $SO_2R^b$ ,  $C(O)R^b$ ,  $NR^aC(O)R^b$ ,  $C(O)NR^aR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $SO_2NR^aR^a$ ,  $NR^aSO_2R^b$ ,  $NR^aC(O)OR^b$ ,  $OC(O)NR^aR^a$  або  $NR^aC(O)NR^aR^a$ ;

AP або  $Het^5P$ , де кожний A та  $Het^5$  заміщений, як варіант, одним або більше з групи: галоген (F, Cl, Br, I), OH, CN,  $NO_2$ ,  $NR^aR^a$ ,  $OR^b$ ,  $SR^b$ ,  $S(O)R^b$ ,  $SO_2R^b$ ,  $C(O)R^b$ ,  $NR^aC(O)R^b$ ,  $C(O)NR^aR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $SO_2NR^aR^a$ ,  $NR^aSO_2R^b$ ,  $OC(O)NR^aR^a$ ,  $NR^aC(O)OR^b$ ,  $OSO_2R^b$ ,  $SO_2NR^aC(O)R^b$ ,  $NR^aC(O)NR^aR^a$ , Q, QT,  $Het^1$ ,  $Het^1T$ , R, RT,  $Het^2$ ,  $Het^2T$ , або  $C_1$ - $C_4$ алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN,  $NR^aR^a$ ,  $OR^b$ ,  $SR^b$ ,  $S(O)R^b$ ,  $SO_2R^b$ ,  $C(O)R^b$ ,  $NR^aC(O)R^b$ ,  $C(O)NR^aR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $SO_2NR^aR^a$ ,  $NR^aSO_2R^b$ ,  $NR^aC(O)OR^b$ ,  $OC(O)NR^aR^a$  або  $NR^aC(O)NR^aR^a$ ;

E або  $Het^4$ , де кожний E або  $Het^4$  заміщений, як варіант, на неароматичному кільці одним або більше з групи: F, OH, CN,  $NR^aR^a$ ,  $OR^b$ ,  $SR^b$ ,  $S(O)R^b$ ,  $SO_2R^b$ ,  $C(O)R^b$ ,  $NR^aC(O)R^b$ ,  $C(O)NR^aR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $SO_2NR^aR^a$ ,  $NR^aSO_2R^b$ ,  $OC(O)NR^aR^a$ ,  $NR^aC(O)OR^b$ ,  $NR^aC(O)NR^aR^a$ , Q, QZ,  $Het^1$ ,  $Het^1Z$ , R, RZ,  $Het^2$ ,  $Het^2Z$ , або  $C_1$ - $C_4$ алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN,  $NR^aR^a$ ,  $OR^b$ ,  $SR^b$ ,  $S(O)R^b$ ,  $SO_2R^b$ ,  $C(O)R^b$ ,  $NR^aC(O)R^b$ ,  $C(O)NR^aR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $SO_2NR^aR^a$ ,  $NR^aSO_2R^b$ ,  $NR^aC(O)OR^b$ ,  $OC(O)NR^aR^a$  або  $NR^aC(O)NR^aR^a$ ;

і кожний E або  $Het^4$  заміщений, як варіант, на ароматичному кільці одним або більше з групи: галоген (F, Cl, Br, I), OH, CN,  $NR^aR^a$ ,  $OR^b$ ,  $SR^b$ ,  $S(O)R^b$ ,  $SO_2R^b$ ,  $C(O)R^b$ ,  $NR^aC(O)R^b$ ,  $C(O)NR^aR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $SO_2NR^aR^a$ ,  $NR^aSO_2R^b$ ,  $OC(O)NR^aR^a$ ,  $NR^aC(O)OR^b$ ,  $NR^aC(O)NR^aR^a$ ,  $OSO_2R^b$ ,  $SO_2NR^aC(O)R^b$ , Q, QZ,  $Het^1$ ,  $Het^1Z$ , R, RZ,  $Het^2$ ,  $Het^2Z$ , або  $C_1$ - $C_4$ алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN,  $NR^aR^a$ ,  $OR^b$ ,  $SR^b$ ,  $S(O)R^b$ ,  $SO_2R^b$ ,  $C(O)R^b$ ,

$NR^aC(O)R^b$ ,  $C(O)NR^aR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $SO_2NR^aR^a$ ,  $NR^aSO_2R^b$ ,  $NR^aC(O)OR^b$ ,  $OC(O)NR^aR^a$  або  $NR^aC(O)NR^aR^a$ ;

і у вищенаведених визначеннях

X - насичений або ненасичений алкіл з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що має 1-6 атомів карбону, де вказаний алкіл може, як варіант, бути перерваним O, S, S(O),  $SO_2$ , C(O),  $NR^a$ , OC(O), C(O)O,  $NR^aC(O)$ , C(O) $NR^a$ ,  $SO_2NR^a$  або  $NR^aSO_2$ ;

Y приєднаний до нітрогену у 2-позиції в ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиді та є насиченим або ненасиченим алкілом з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що має 1-3 атомів карбону, де вказаний алкіл може, як варіант, бути перерваним чи закінченим O, S, S(O),  $SO_2$ , C(O), OC(O), C(O)O,  $NR^cC(O)$ , C(O) $NR^c$ ,  $NR^c$ , та/або Y заміщений, як варіант, одним або більше з групи: OH, F, CN,  $NR^aR^a$ ,  $C_1$ - $C_4$ алкіл,  $OR^b$ ,  $SR^b$ ,  $S(O)R^b$  або  $SO_2R^b$ ;

Z приєднаний до E або  $Het^4$  та одного з групи: Q,  $Het^1$ , R або  $Het^2$ , та є насиченим або ненасиченим алкілом з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що має 1-6 атомів карбону, де вказаний алкіл може, як варіант, бути перерваним чи закінченим O, S, S(O),  $SO_2$ , C(O), OC(O), C(O)O,  $NR^aC(O)$ , C(O) $NR^a$ ,  $NR^a$ ,  $SO_2NR^a$ ,  $NR^aSO_2$ , як варіант, він складається тільки з одного з наступного: O, S, S(O),  $SO_2$ , C(O), OC(O), C(O)O,  $NR^aC(O)$ , C(O) $NR^a$ ,  $NR^a$ ,  $SO_2NR^a$ ,  $NR^aSO_2$ , та/або Z заміщений, як варіант, одним або більше з групи: OH, F, CN,  $NR^cR^c$ , C(O) $R^c$ ,  $OR^b$ ,  $SR^c$ ,  $S(O)R^c$ ,  $SO_2R^c$ , феніл, феніл $C_1$ - $C_3$ алкіл, або  $C_1$ - $C_4$ алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH,  $NR^aR^a$ ,  $SR^b$ ,  $S(O)R^b$ ,  $SO_2R^b$ ,  $OR^b$ ;

M - насичене або ненасичене неароматичне моноциклічне кільце, скомпоноване з 3, 4, 5, 6, 7 або 8 атомів карбону або насичене чи ненасичене неароматичне або частково ароматичне біциклічне кільце, скомпоноване з 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 атомів карбону;

E - насичене або ненасичене неароматичне моноциклічне кільце, скомпоноване з 3, 4, 5, 6, 7 або 8 атомів карбону або насичене чи ненасичене неароматичне або частково ароматичне біциклічне кільце, скомпоноване з 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 атомів карбону, кільце приєднане, якщо не вказано інше, через його неароматичну частину до нітрогену у 4-позиції на ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиді;

A - ароматичне моноциклічне кільце, скомпоноване з 3, 4, 5, 6, 7 або 8 атомів карбону або ароматичне біциклічне кільце, скомпоноване з 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 атомів карбону;

P приєднаний до нітрогену у 4-позиції в ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиді та є насиченим або ненасиченим алкілом з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що має 1-6 атомів карбону, де алкіл є, як варіант, перерваним чи закінченим O,  $NR^a$ , S, S(O),  $SO_2$ , C(O), OC(O), C(O)O,  $NR^aC(O)$ , C(O) $NR^a$ ,  $SO_2NR^a$ ,  $NR^aSO_2$ , та/або P заміщений, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN,  $NR^aR^a$ , C(O) $R^c$ ,  $OR^b$ ,  $SR^b$ ,  $S(O)R^b$ ,  $SO_2R^b$ , феніл, феніл $C_1$ - $C_3$ алкіл, або  $C_1$ - $C_4$ алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH,  $NR^aR^a$ ,  $SR^b$ ,  $S(O)R^b$ ,  $SO_2R^b$  або  $OR^b$ ;

Не<sup>т</sup>3 - насичене чи ненасичене неароматичне 3-10-членне моноциклічне кільце, або насичене чи ненасичене неароматичне або частково ароматичне 4-10-членне біциклічне кільце, у котрому один або більше атомів у моноциклічному або біцикліч-

 $R^2$ -

Додатковий аспект 3. Сполука за додатковим аспектом 2 або її фармацевтично прийнятна сіль чи сольват, або сольват такої солі.

X, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup> або NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>.

Додатковий аспект 4. Сполука за додатковим аспектом 3 або її фармацевтично прийнятна сіль чи сольват, або сольват такої солі.

X, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup> або C(O)R<sup>b</sup>.

Додатковий аспект 5. Сполука за додатковим аспектом 1 або її фармацевтично прийнятна сіль чи сольват, або сольват такої солі,

X, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup> або NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>.

Додатковий аспект 6. Сполука за додатковим аспектом 1 або її фармацевтично прийнятна сіль чи сольват, або сольват такої солі,

MP або Het<sup>3</sup>P, де кожний М та Het<sup>3</sup> заміщений, як варіант, на неароматичному кільці одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, Q, QT, Het<sup>1</sup>, Het<sup>1</sup>T, R, RT, Het<sup>2</sup>, Het<sup>2</sup>T, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> або NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>.

і де кожний М та Нет<sup>3</sup> заміщений, як варіант, на ароматичному кільці одним або більше з групи: галоген (Cl, F, Br, I), OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>.

OSO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, Q, QT, Het<sup>1</sup>, Het<sup>1</sup>T, R, RT, Het<sup>2</sup>, Het<sup>2</sup>T, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> або NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>.

AP або Het<sup>5</sup>P, де кожний А та Het<sup>5</sup> заміщений, як варіант, одним або більше з групи: галоген (F, Cl, Br, I), OH, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OSO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, Q, QT, Het<sup>1</sup>, Het<sup>1</sup>T, R, RT, Het<sup>2</sup>, Het<sup>2</sup>T, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> або NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>.

Додатковий аспект 7. Сполука за додатковим аспектом 1 або її фармацевтично прийнятна сіль чи сольват, або сольват такої солі,

Е або  $\text{Het}^4$ , кожний з них заміщений, як варіант, на неароматичному кільці одним або більше з групи: F, OH, CN,  $\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}}$ ,  $\text{OR}^{\text{b}}$ ,  $\text{SR}^{\text{b}}$ ,  $\text{S(O)}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^{\text{b}}$ ,  $\text{C(O)}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $\text{NR}^{\text{a}}\text{C(O)}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $\text{C(O)}\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}}$ ,  $\text{OC(O)}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $\text{C(O)}\text{OR}^{\text{a}}$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}}$ ,  $\text{NR}^{\text{a}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{b}}$ ,  $\text{OC(O)}\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}}$ ,  $\text{NR}^{\text{a}}\text{C(O)}\text{OR}^{\text{b}}$ ,  $\text{NR}^{\text{a}}\text{C(O)}\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}}$ , Q, QZ,  $\text{Het}^1$ ,  $\text{Het}^1\text{Z}$ , R, RZ,  $\text{Het}^2$ ,  $\text{Het}^2\text{Z}$ , або  $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN,  $\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}}$ ,  $\text{OR}^{\text{b}}$ ,  $\text{SR}^{\text{b}}$ ,  $\text{S(O)}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^{\text{b}}$ ,  $\text{C(O)}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $\text{NR}^{\text{a}}\text{C(O)}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $\text{C(O)}\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}}$ ,  $\text{OC(O)}\text{R}^{\text{b}}$ ,  $\text{C(O)}\text{OR}^{\text{a}}$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}}$ ,  $\text{NR}^{\text{a}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{b}}$ ,  $\text{NR}^{\text{a}}\text{C(O)}\text{OR}^{\text{b}}$ ,  $\text{OC(O)}\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}}$  або  $\text{NR}^{\text{a}}\text{C(O)}\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}}$ .

та кожний Е або Het<sup>4</sup> заміщений, як варіант, на ароматичному кільці одним або більше з групи: галоген (F, Cl, Br, I), OH, CN, NR<sup>aR<sup>a</sup></sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>c</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>aC</sup>(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>aR<sup>a</sup></sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>aR<sup>a</sup></sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>aR<sup>a</sup></sup>, NR<sup>aC</sup>(O)OR<sup>b</sup>, NR<sup>aC</sup>(O)NR<sup>aR<sup>a</sup></sup>, OSO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>aC</sup>(O)R<sup>b</sup>, Q, QZ, Het<sup>1</sup>, Het<sup>1Z</sup>, R, RZ, Het<sup>2</sup>, Het<sup>2Z</sup>, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>aR<sup>a</sup></sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>aC</sup>(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>aR<sup>a</sup></sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>aR<sup>a</sup></sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>aC</sup>(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>aR<sup>a</sup></sup> або NR<sup>aC</sup>(O)NR<sup>aR<sup>a</sup></sup>.

Додатковий аспект 8. Сполука за додатковим аспектом 2 або її фармацевтично прийнятна сіль чи сольват, або сольват такої солі,

Х, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup> або NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>.





Додатковий аспект 13. Сполука за додатковим аспектом 3 або її фармацевтично прийнятна сіль чи сольват, або сольват такої солі,

де  
R<sup>3</sup>-

Е або Het<sup>4</sup>, кожний з них заміщений, як варіант, на неароматичному кільці одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, Q, QZ, Het<sup>1</sup>, Het<sup>1</sup>Z, R, RZ, Het<sup>2</sup>, Het<sup>2</sup>Z, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> або NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>,

та кожний Е або Het<sup>4</sup> заміщений, як варіант, на ароматичному кільці одним або більше з групи: галоген (F, Cl, Br, I), OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OSO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, Q, QZ, Het<sup>1</sup>, Het<sup>1</sup>Z, R, RZ, Het<sup>2</sup>, Het<sup>2</sup>Z, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> або NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>.

Додатковий аспект 14. Сполука за додатковим аспектом 4 або її фармацевтично прийнятна сіль чи сольват, або сольват такої солі,

де  
R<sup>3</sup>-

Х, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup> або NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>.

Додатковий аспект 15. Сполука за додатковим аспектом 4 або її фармацевтично прийнятна сіль чи сольват, або сольват такої солі,

де  
R<sup>3</sup>-

MP або Het<sup>3</sup>P, де кожний М та Het<sup>3</sup> заміщений, як варіант, на неароматичному кільці одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, Q, QT, Het<sup>1</sup>, Het<sup>1</sup>T, R, RT, Het<sup>2</sup>, Het<sup>2</sup>T, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> або NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>,

і де кожний М та Het<sup>3</sup> заміщений, як варіант, на ароматичному кільці одним або більше з групи: галоген (Cl, F, Br, I), OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>,

OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OSO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, Q, QT, Het<sup>1</sup>, Het<sup>1</sup>T, R, RT, Het<sup>2</sup>, Het<sup>2</sup>T, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> або NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>,

AP або Het<sup>5</sup>P, де кожний А та Het<sup>5</sup> заміщений, як варіант, одним або більше з групи: галоген (F, Cl, Br, I), OH, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OSO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, Q, QT, Het<sup>1</sup>, Het<sup>1</sup>T, R, RT, Het<sup>2</sup>, Het<sup>2</sup>T, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> або NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>.

Додатковий аспект 16. Сполука за додатковим аспектом 4 або її фармацевтично прийнятна сіль чи сольват, або сольват такої солі,

де  
R<sup>3</sup>-

Е або Het<sup>4</sup>, кожний з них заміщений, як варіант, на неароматичному кільці одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, Q, QZ, Het<sup>1</sup>, Het<sup>1</sup>Z, R, RZ, Het<sup>2</sup>, Het<sup>2</sup>Z, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> або NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>,

та кожний Е або Het<sup>4</sup> заміщений, як варіант, на ароматичному кільці одним або більше з групи: галоген (F, Cl, Br, I), OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OSO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, Q, QZ, Het<sup>1</sup>, Het<sup>1</sup>Z, R, RZ, Het<sup>2</sup>, Het<sup>2</sup>Z, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> або NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>.

Додатковий аспект 17. Сполука за додатковим аспектом 1, у котрій R<sup>1</sup> вибраний з групи: етил, ізопропіл, н-бутил, трет-бутил, циклопентил, гексил, бензил, 2-метоксietил, піридин-2-ілметил, піридин-3-ілметил, піридин-4-ілметил, тетрагідрофуран-2-ілметил або 2-(3-флуорфеніл)етил;

R<sup>2</sup> - феніл; а

R<sup>3</sup> вибраний з групи: бутил, гексил, бензил, 3-[3-(гідроксиметил)фенокси]пропіл, 4-фенілбутил, 3-(2-метоксифенокси)пропіл, 3-[4-(гідроксиметил)фенокси]пропіл, 3-(2-флуорфенокси)пропіл, 3-(2-хлорфенокси)пропіл, 3-(3-метоксифенокси)пропіл, 3-(піридин-3-ілокси)пропіл, 3-(піридин-4-ілокси)пропіл, 1-[3-

хлор-5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл, 3-(фенілтіо)пропіл, 3-феноксипропіл, 3-(3-хлорфенокси)пропіл, 3-(3-флуорфенокси)пропіл, 3-(4-флуорфенокси)пропіл, 1-[4-(трифлуорметил)піримідин-2-іл]піперидин-4-іл, цис-4-гідроксициклогексил, 4-феноксипропіл, 3-[(1-оксидопіридин-3-іл)окси]пропіл, 3-(4-метоксифенокси)пропіл, 4,4-дифлуорциклогексил, 2-феноксіетил, 2-фенілетил, 4-(дифлуорметокси)бензил, транс-4-гідроксициклогексил, 3-гідроксипропіл, 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-2-ілметил, 4-гідроксициклогексил, 3-(4-хлорфенокси)пропіл, 1,3-бензодіоксол-5-ілметил, 2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл, 2-(морфолін-4-іл)етил, 3-(4-ізопропілфенокси)пропіл, 3-[бензил(бутил)аміно]пропіл, 3-(3,5-дипропоксифенокси)пропіл, 2,2-дифенілетил, 2-(1Н-імідазол-4-іл)етил

4-морфолін-4-ілбензил, 3-(2-метоксіетокси)пропіл, 3-морфолін-4-ілпропіл, 2-метоксіетил, тетрагідро-2Н-піран-4-іл, 4-гідроксициклогексил, 4-метоксибензил, 3-(3-гідроксифенокси)пропіл, 3-(3-ацетамідфенокси)пропіл, 3-(4-N,N-диметиламінокарбонілметилфенокси)пропіл, 3-(3-карбоксиметилфенокси)пропіл, 3-(3-метоксикарбонілметилфенокси)пропіл, 3-(3-метоксикарбонілфенокси)пропіл, 3-(4-карбоксиметилфенокси)пропіл, 3-(4-метоксикарбонілметилфенокси)пропіл, 3-(4-ацетиламінофенокси)пропіл, 3-(4-гідроксифенілкарбокси)пропіл, 3-(4-карбоксифенокси)пропіл або 1-(2-нітрилоетил)піперидин-4-іл.

Додатковий аспект 18. Сполука, вибрана з одної або більше з групи:

2-трет-бутил-4-[(3-{3-(гідроксиметил)фенокси}пропіл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-5-феніл-4-[(4-фенілбутил)аміно]ізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-4-[(3-{2-метоксифенокси}пропіл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-4-[(3-{4-(гідроксиметил)фенокси}пропіл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид

N-(3-{3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропокси}феніл)ацетамід

2-трет-бутил-4-[(3-{2-флуорфенокси}пропіл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид

2-ізопропіл-5-феніл-4-[(4-фенілбутил)аміно]ізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид

2-(4-{3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропокси}феніл)-N,N-диметилацетамід

2-трет-бутил-4-[(3-{2-хлорфенокси}пропіл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-4-[(3-{3-метоксифенокси}пропіл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид

(3-{3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропокси}феніл)оцтова кислота

2-трет-бутил-5-феніл-4-[(3-{(піридин-3-ілокси)пропіл)аміно}ізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид метил (3-{3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропокси}феніл)ацетат

2-трет-бутил-5-феніл-4-[(3-{(піридин-4-ілокси)пропіл)аміно}ізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид 4-(бензиламіно)-2-трет-бутил-5-феніл ізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид

4-[(1-{3-хлор-5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл)аміно]-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-5-феніл-4-[(2-фенілетил)аміно]ізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид

2-циклопентил-5-феніл-4-[(4-фенілбутил)аміно]ізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-5-феніл-4-[(3-(фенілтіо)пропіл)аміно]ізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-4-[(3-феноксипропіл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-4-[(3-{3-хлорфенокси}пропіл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид

метил 3-{3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропокси}бензоат

2-бензил-5-феніл-4-[(4-фенілбутил)аміно]ізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид

(4-{3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропокси}феніл)оцтова кислота

2-трет-бутил-4-[(3-{3-флуорфенокси}пропіл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид

метил (4-{3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропокси}феніл)ацетат

2-трет-бутил-4-[(3-{4-флуорфенокси}пропіл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид

2-ізопропіл-5-феніл-4-[(1-{4-(трифлуорметил)піримідин-2-іл]піперидин-4-іл)аміно]ізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид

N-(3-{3-[(2-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропокси}феніл)ацетамід

3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропіл 4-гідроксибензоат

4-(бензиламіно)-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид

2-[2-(3-флуорфеніл)етил]-5-феніл-4-[(4-фенілбутил)аміно]ізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид

4-[(цис-4-гідроксициклогексил)аміно]-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-4-[(4-феноксипропіл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-4-[(3-{(1-оксидопіридин-3-ілокси)пропіл)аміно}-5-фенілізотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-4-[(2-феноксіетил)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид 4-(бензиламіно)-2-циклопентил-5-феніл ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-4-[(3-(4-метоксифенокси)пропіл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

4-[(4,4-дифлуорциклогексил)аміно]-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-ізопропіл-4-[(2-феноксіетил)аміно]-5-феніл ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

5-феніл-4-[(4-фенілбутил)аміно]-2-(тетрагідрофуран-2-ілметил)ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

4-(бензиламіно)-2-бутил-5-феніл ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-бутил-4-(гексиламіно)-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-бутил-5-феніл-4-[(2-фенілетил)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-бутил-4-[(4-(дифлуорметокси)бензил)аміно]-5-феніл ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

4-[(транс-4-гідроксициклогексил)аміно]-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-4-[(3-гідроксипропіл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

5-феніл-4-[(4-фенілбутил)аміно]-2-(піридин-3-іл метил)ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-4-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-2-ілметил)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-бутил-4-[(4-гідроксициклогексил)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

4-{3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропокси}бензойна кислота

3-{4-[(2-ізопропіл-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]піперидин-1-іл}пропаннітрил

2-трет-бутил-4-[(3-(4-хлорфенокси)пропіл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

5-феніл-4-[(4-фенілбутил)аміно]-2-(піридин-4-ілметил)ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

4-[(1,3-бензодіоксол-5-ілметил)аміно]-2-бутил-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

4-(2,3-дигідро-1H-інден-2-іламіно)-2-(2-метоксіетил)-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-бутил-4-[(2-морфолін-4-ілетил)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-4-[(3-(4-ізопропілфенокси)пропіл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

4-[(3-бензил(бутил)аміно)пропіл]аміно)-2-трет-бутил-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-4-[(3-(3,5-дипропоксифенокси)пропіл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-4-[(2,2-дифенілетил)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-етил-4-[(2-(1H-імідазол-4-іл)етил)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-бутил-4-[(4-морфолін-4-ілбензил)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-бутил-4-[(3-(2-метоксіетокси)пропіл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-бутил-4-[(3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-бутил-4-[(2-метоксіетил)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-(2-метоксіетил)-5-феніл-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

4-(гексиламіно)-2-(2-метоксіетил)-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

4-[(4-гідроксициклогексил)аміно]-2-(2-метоксіетил)-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

4-[(1,3-бензодіоксол-5-ілметил)аміно]-2-(2-метоксіетил)-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

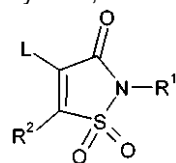
2-бутил-4-[(4-метоксибензил)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

5-феніл-4-[(4-фенілбутил)аміно]-2-(піридин-2-ілметил)ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-бутил-4-[(3-(3-гідроксифенокси)пропіл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

3-{3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропокси}бензойна кислота або її фармацевтично прийнятна сіль чи сольват, або сольват такої солі.

Додатковий аспект 19. Спосіб отримання сполуки за будь-яким з аспектів 1-18, де  $R^1$ ,  $R^2$  або  $R^3$  визначені у п.1, що має етап реакції сполуки формули VI,



(VI)

де  $R^1$  та  $R^2$  визначені у п.1, а L - відщеплювана група, як-то Cl, Br, I, метансульфонат або трифлуорметансульфонат, із сполукою формули VII,  $R^3NH_2$

(VII)

де  $R^3$  визначено у п.1, як варіант, у присутності інертного органічного розчинника, як-то диметилформамід.

Додатковий аспект 20. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з додаткових аспектів 1-18 у суміші з фармацевтично прийнятними ад'ювантами, розріджувачами та/або носіями.

Додатковий аспект 21. Застосування сполуки за будь-яким з додаткових аспектів 1-18 у терапії.

Додатковий аспект 22. Застосування сполуки за будь-яким з додаткових аспектів 1-18 у виробництві медикаменту для модуляції ядерних рецепторів гормонів X-РП  $\alpha$  та/або  $\beta$ .

Додатковий аспект 23. Застосування сполуки за будь-яким з додаткових аспектів 1-18 у виробництві медикаменту для лікування та/або профілактики серцево-судинної хвороби.

Додатковий аспект 24. Застосування сполуки за будь-яким з додаткових аспектів 1-18 у виробництві медикаменту для лікування та/або профілактики атеросклерозу.

Додатковий аспект 25. Застосування сполуки за будь-яким з додаткових аспектів 1-18 у вироб-



ланцюгом, що має 1-6 атомів карбону, де вказаний алкіл може, як варіант, бути перерваним O, S, S(O), SO<sub>2</sub>, C(O), NR<sup>a</sup>, OC(O), C(O)O, NR<sup>a</sup>C(O), C(O)NR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup> або NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>.

Термін "Y" означає насичений або ненасичений алкіл з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що має 1-3 атомів карбону, де вказаний алкіл приєднаний до нітрогену у 2-позиції в ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиді та може, як варіант, бути перерваним чи закінченим O, S, S(O), SO<sub>2</sub>, C(O), OC(O), C(O)O, NR<sup>a</sup>C(O), C(O)NR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>, та/або Y заміщений, як варіант, одним або більше з групи: OH, F, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup> або SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>. У визначенні "Y" термін "закінчений O, S, S(O), SO<sub>2</sub>, C(O), OC(O), C(O)O, NR<sup>a</sup>C(O), C(O)NR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>" означає, що алкіл має в останній позиції O, S, S(O), SO<sub>2</sub>, C(O), OC(O), C(O)O, NR<sup>a</sup>C(O), C(O)NR<sup>a</sup> або NR<sup>a</sup> перед його подальшим зв'язком з фенілом, гетероарилом, циклоалкілом або гетероциклом.

Термін "Z" означає насичений або ненасичений алкіл з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що має 1-6 атомів карбону, де вказаний алкіл приєднаний до E або Het<sup>4</sup> та I одного з групи: Q, Het<sup>1</sup>, R або Het<sup>2</sup>, та може, як варіант, бути перерваним чи закінченим O, S, S(O), SO<sub>2</sub>, C(O), OC(O), C(O)O, NR<sup>a</sup>C(O), C(O)NR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>, як варіант, він складається тільки з одного з наступного: O, S, S(O), SO<sub>2</sub>, C(O), OC(O), C(O)O, NR<sup>a</sup>C(O), C(O)NR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>, та/або Z заміщений, як варіант, одним або більше з групи: OH, F, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, феніл, фенілC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, OR<sup>b</sup>. У визначенні "Z" термін "закінчений O, S, S(O), SO<sub>2</sub>, C(O), OC(O), C(O)O, NR<sup>a</sup>C(O), C(O)NR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>" означає, що алкіл має в останній позиції O, S, S(O), SO<sub>2</sub>, C(O), OC(O), C(O)O, NR<sup>a</sup>C(O), C(O)NR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup> і або NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub> перед його подальшим зв'язком з E, Het<sup>4</sup>, Q, Het<sup>1</sup>, R або Het<sup>2</sup>.

Термін "M" означає насичене або ненасичене неароматичне моноциклічне кільце, скомпоноване з 3, 4, 5, 6, 7 або 8 атомів карбону або насичене чи ненасичене неароматичне або частково ароматичне біциклічне кільце, скомпоноване з 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 атомів карбону.

Термін "E" означає насичене або ненасичене неароматичне моноциклічне кільце, скомпоноване з 3, 4, 5, 6, 7 або 8 атомів карбону або насичене чи ненасичене неароматичне або частково ароматичне біциклічне кільце, скомпоноване з 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 атомів карбону. Кільце приєднується, якщо не вказане інше, через його неароматичну частину до нітрогену у 4-позиції на ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиді.

Термін "A" означає ароматичне моноциклічне кільце, скомпоноване з 3, 4, 5, 6, 7 або 8 атомів карбону або ароматичне біциклічне кільце, скомпоноване з 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 атомів карбону.

Термін "P" означає насичений або ненасичений алкіл з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що має 1-6 атомів карбону, де алкіл приєднаний до нітрогену у 4-позиції на ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиді та є, як варіант, перерваним чи закінченим

O, NR<sup>a</sup>, S, S(O), SO<sub>2</sub>, C(O), OC(O), C(O)O, NR<sup>a</sup>C(O), C(O)NR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>, та/або P заміщений, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, феніл, фенілC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup> або OR<sup>b</sup>. У визначенні "P" термін "закінчений O, NR<sup>a</sup>, S, S(O), SO<sub>2</sub>, C(O), OC(O), C(O)O, NR<sup>a</sup>C(O), C(O)NR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>" означає, що алкіл має в останній позиції O, NR<sup>a</sup>, S, S(O), SO<sub>2</sub>, C(O), OC(O), C(O)O, NR<sup>a</sup>C(O), C(O)NR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup> або NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub> перед його подальшим зв'язком з M, Het<sup>3</sup>, A або Het<sup>5</sup>.

Термін "Q" означає насичене або ненасичене неароматичне моноциклічне кільце, скомпоноване з 3, 4, 5, 6, 7, 8 атомів карбону, котре заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, фенілC<sub>1</sub>алкіл, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> або NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>. Приклади такого Q охоплюють але без обмеження циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктаніл, циклобутеніл, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл, циклооктеніл, циклопентадієніл, циклогексадієніл та циклооктадієніл.

Термін "R" означає феніл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: галоген (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, фенілC<sub>1</sub>алкіл, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OSO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NHC(O)R<sup>b</sup>, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> або NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>.

Термін "T" означає алкіл, що має 1 атом карбону або, як варіант, складається з одного або більше з групи: O, NR<sup>a</sup>, S, S(O), SO<sub>2</sub>, C(O), OC(O), C(O)O, NR<sup>a</sup>C(O), C(O)NR<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup> або NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>. Т приєднаний до M, Het<sup>3</sup>, A або Het<sup>5</sup>.

Термін "C<sub>1</sub>алкіл" означає алкіл, що має 1 атом карбону. Приклад вказаного алкілу охоплює, але без обмеження, метил.

Термін "C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл" означає насичений або ненасичений алкіл з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що має 1-3 атомів карбону.

Термін "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл" означає насичений або ненасичений алкіл з лінійним або ) розгалуженим ланцюгом, що має 1 до 4 атоми карбону.

Термін "циклоалкіл" означає насичене або ненасичене неароматичне моноциклічне кільце, скомпоноване з 3, 4, 5, 6, 7, 8 атомів карбону, та охоплює але без обмеження циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктаніл, циклобутеніл, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл, циклооктеніл, цик-

лопентадієніл, циклогексадієніл та циклооктадієніл.

Термін "гетероциклі" означає насичене або ненасичене неароматичне 3-8-членне моноциклічне кільце, у котрому один або більше атомів у кільці є не карбоном, а наприклад, нітрогеном, киснем або сульфуром. Термін "сульфур", як треба розуміти, охоплює сульфоксид (S(O)) та сульфон (SO<sub>2</sub>). Термін "нітроген", як треба розуміти, охоплює нітроген оксид (NO).

Термін "гетероарил" означає ароматичне 3-8-членне моноциклічне кільце, у котрому один або більше атомів у кільці є не карбоном, а наприклад, нітрогеном, киснем або сульфуром. Термін "сульфур", як треба розуміти, охоплює сульфоксид (S(O)) та сульфон (SO<sub>2</sub>). Термін "нітроген", як треба розуміти, охоплює нітроген оксид (NO).

Термін "Het<sup>1</sup>" означає насичене або ненасичене неароматичне 3-10-членне моноциклічне кільце, у котрому один або більше атомів у кільці є не карбоном, а наприклад, нітрогеном, киснем або сульфуром, і де кільце, як варіант, заміщено одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> або NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>. Термін "сульфур", як треба розуміти, охоплює сульфоксид (S(O)) та сульфон (SO<sub>2</sub>). Термін "нітроген", як треба розуміти, охоплює нітроген оксид (NO).

Термін "Het<sup>2</sup>" означає ароматичне 3-10-членне моноциклічне кільце, у котрому один або більше атомів у кільці є не карбоном, а наприклад, нітрогеном, киснем або сульфуром, та котре заміщено одним або більше з групи: галоген (Cl, F, I, Br), OH, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, фенолC<sub>1</sub>алкіл, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OSO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>NHC(O)R<sup>b</sup>, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, котрий заміщено, як варіант, одним або більше з групи: F, OH, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, OR<sup>b</sup>, SR<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> або NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>. Термін "сульфур", як треба розуміти, охоплює сульфоксид (S(O)) та сульфон (SO<sub>2</sub>). Термін "нітроген", як треба розуміти, охоплює нітроген оксид (NO).

Термін "Het<sup>3</sup>" означає насичене або ненасичене неароматичне 3-10-членне моноциклічне кільце або насичене чи ненасичене неароматичне або частково ароматичне 4-10-членне біциклічне кільце, у котрому один або більше атомів у моноциклічному або біциклічному кільці є не карбоном, а наприклад, нітрогеном, киснем або сульфуром. Термін "сульфур", як треба розуміти, охоплює сульфоксид (S(O)) та сульфон (SO<sub>2</sub>). Термін "нітроген", як треба розуміти, охоплює нітроген оксид (NO).

Термін "Het<sup>4</sup>" означає насичене або ненасичене неароматичне 3-10-членне моноциклічне кільце або насичене чи ненасичене неароматичне або частково ароматичне 4-10-членне біциклічне кільце, у котрому один або більше атомів у моноциклічному або біциклічному кільці є не карбоном, а наприклад, нітрогеном, киснем або сульфуром. Термін "сульфур", як треба розуміти, охоплює сульфоксид (S(O)) та сульфон (SO<sub>2</sub>). Термін "нітроген", як треба розуміти, охоплює нітроген оксид (NO). Кільце приєднується, якщо не вказане інше, через його неароматичну частину до нітрогену у 4-позиції на ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиді.

Термін "Het<sup>5</sup>" означає ароматичне 3-10-членне моноциклічне кільце або ароматичне -10-членне біциклічне кільце, скомпоноване, у котрому один або більше атомів у моноциклічному або біциклічному кільці є не карбоном, а наприклад, нітрогеном, киснем або сульфуром. Термін "сульфур", як треба розуміти, охоплює сульфоксид (S(O)) та сульфон (SO<sub>2</sub>). Термін "нітроген", як треба розуміти, охоплює нітроген оксид (NO).

R<sup>a</sup>, незалежно, - H або насичений або ненасичений, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл з лінійним або розгалуженим ланцюгом, заміщений, як варіант, одним або більше F.

R<sup>b</sup>, незалежно, - насичений або ненасичений, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл з лінійним або розгалуженим ланцюгом, заміщений, як варіант, одним або більше F.

R<sup>c</sup>, незалежно, - H або насичений або ненасичений, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл з лінійним або розгалуженим ланцюгом, заміщений, як варіант, одним або більше F.

Винахід ілюстровано, але без обмеження, наступними прикладами.

Назви сполук цієї патентної заявки робили, застосовуючи програму від ACD Labs (версія 6,0/Name, 6,0 Name Batch або labs 8,0/Name) або застосовуючи функцію Autonom 2000 Name в програмі Isis Draw.

Приклади  
Скорочення

AcOH	оцтова кислота
DBU	2,3,4,6,7,8,9,10-октагідропіримідо[1,2-a]азепін
ДХМ	дихлорметан
DIPEA	N,N-діізопропілетиламін
DMAP	4-диметиламінопіридин
ДМФ	N,N'-диметилформамід
DMCO	диметилсульфоксид
EDC	1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодімід гідрохлорид
EtOAc	етилацетат
EtOH	етанол
HOAt	1-Гідрокси-7-азабензотриазол
HOBT	1H-1,2,3-бензотриазол-1-ол
ВЕФХ	високо ефективна флеш-хроматографія
ВЕРХ	високо ефективна рідинна хроматографія
PX-MC	рідинна хроматографія мас-спектороскопія

MeCN	ацетонітрил
МХПБК	метахлорпербензойна кислота
MeOH	метанол
MTBE	метил трет-бутил-етер
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
PyBOP	Бензотриазол-1-іл-окситрипіролідинофосфоній гексафлуорфосфат
TEA	триетиламін
ТФОК	трифлуороцтова кислота
ТГФ	тетрагідрофуран
УФ	ультрафіолет
b	широкий
bs	широкий синглет
d	дублет
dd	подвійний дублет
m	мультиплет
s	синглет
t	триплет

#### Загальні експериментальні процедури

Застосовували фазосепаратор від IST. У флеш-хроматографічній колонці застосовували нормально-фазовий силікагель 60 (0,040-0,063мм, Merck), або колонки зі нормально-фазовим силікагелем 1ST Isolute®SPE, або систему Biotage Horizon BEFX, або флеш-систему Horizon TM, застосовуючи патрони з діоксидом силіцію FLASH+HPFC. ВЕРХ-очищення виконували на системі препаративної ВЕРХ Gilson з керуванням УФ-фракційним колектором, устаткованим колонкою ACE C8 5мкм 250мм×20мм, або колонкою Kromasil C18, або на системі препаративної ВЕРХ Waters, устаткованій колонкою Kromasil C8 10мкм 250мм×21,2мм, або на системі препаративної ВЕРХ Waters, устаткованій колонкою ACE C8 5мкм 250мм×50мм або колонкою ACE C8 5мкм 250мм×20мм, або на системі ВЕРХ Waters FractionLynx з мас-керуванням фракційним колектором, устаткованим колонкою ACE C8 5мкм 100мм×21,2мм; застосовуючи буферну систему MeCN/NH<sub>4</sub>OAc з градієнтом 100% мобільна фаза А (5% MeCN+95% 0,1М NH<sub>4</sub>OAc) - 100% мобільна фаза В (100% MeCN), якщо не встановлено інакше. Виміри <sup>1</sup>Н ЯМР та <sup>13</sup>С ЯМР виконували на спектрометрі BRUKER ACP 300 або Varian Unity Plus 400, 500 або 600, що працює на <sup>1</sup>Н-частотах 300, 400, 500, 600МГц, відповідно, та <sup>13</sup>С-частотах 75, 100, 125 та 150МГц, відповідно. Хімічні зсуви на дано у величинах δ (млн<sup>-1</sup>) з розчинниками, які застосовують як внутрішній стандарт, якщо не встановлено інше. Здійснювали мікрохвильове нагрівання, застосовуючи уніфікований вузол нагрівання Smith Creator або Emrys Optimizer від Personal Chemistry, Uppsala, Sweden. Мас-спектри отримували, застосовуючи мікросистему Micromass LCT або Waters Q-ToF та отримували, де доречно, дані для позитивного або негативного іону.

Піридин N-оксиди отримано окисненням окисником, як-то метахлорпербензойною кислотою (МХПБК), відповідних сполук піридину в інертному органічному розчиннику, як-то ДХМ, при кімнатній температурі протягом 2-24год.

#### Синтез

Вихідний матеріал та інтермедіати

N-(трет-Бутил)-1-фенілметансульфонамід

Заголовну сполук можна отримувати як описано нижче в посиланні:

Org. Biomol. Chem., 2003, 19, 3390-3395

2-трет-Бутил-4-гідрокси-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Калій трет-бутоксид (0,845г, 10,56ммоль) додавали до розчину N-(трет-бутил)-1-фенілметансульфонамід (1,2г, 5,28ммоль) та діетилоксалату (0,85мл, 6,33ммоль) у ТГФ (8мл) та суміш нагрівали при 150°C протягом 15хвил. у мікрохвильовому реакторі. Реакційну суміш підкисляли 1М HCl, ТГФ випарювали та залишок екстрагували ДХМ. Суміш випарювали, залишок розтирали на порошок у петролейному етері та розчинник декантували, що дає заголовну сполуку (7г, 63%) як тверду речовину; <sup>1</sup>Н ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,44-7,32 (m, 5H), 3,90 (brs, 1H), 1,36 (s, 9H); Мас-спектр: M-H<sup>+</sup> 280.

2-трет-Бутил-4-хлоро-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Оксалілхлорид (3,39г, 2,71ммоль) додавали краплями до розчину 2-трет-бутил-4-гідрокси-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду (5г, 17,77 моль) та ДМФ (15мл) у ДХМ (220мл) при 0°C. Потім реакційну суміш нагрівали при 50°C протягом 4год., концентрували та залишок розбавляли EtOAc і промивали водою, тоді - розсолем та випарювали. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи, як елюент суміш 98:2 петролейного етеру та EtOAc. Продукт, що містить фракції, випарювали, залишок розтирали на порошок у петролейному етері та розчинник декантували, що дає заголовну сполуку (3,9г, 74%) як тверду речовину; <sup>1</sup>Н ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,97-7,92 (m, 2H), 7,61-7,51 (m, 3H), 1,75 (s, 9H); <sup>13</sup>С ЯМР (125МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 156,5, 142,8, 132,3, 129,3, 128,8, 123,4, 63,0, 27,7.

4-[(3-Бромпропіл)аміно]-2-трет-бутил-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид N-Бутил-1-феніл метансульфонамід

Заголовну сполуку можна отримувати як описано у посилання нижче: Heterocycles, 1993, 36(4), 733-742 і 2-Бутил-4-гідрокси-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

N-Бутил-і-фенілметансульфонамід (2,0г, 8,80ммоль) розчиняли у сухому ДМФ (13мл) в атмосфері азоту. Діетилоксалат (1,44г, 9,83ммоль) додавали та реакційну суміш охолоджували до 0°C, застосовуючи льодяну баню. Калій трет-бутоксид (1,25г, 11,14ммоль) додавали одною порцією та реакційну суміш перемішували протягом 5 хвилин при 0°C, а потім 19 годин при кімнатній температурі. Суміш охолоджували у льодяній бані та HCl (2М) обережно додавали для отримання рН-1 суміші. Більшість розчинників випарювали та залишок розподіляли між HCl (2М) та EtOAc. Комбіновані органічні шари промивали водою кілька разів, сушили MgSO<sub>4</sub> та випарювали до сухого стану. Залишок очищали, застосовуючи препаративну PXBT (ACE C8, 0,1М NH<sub>4</sub>OAc/MeCN, градієнт) для отримання заголовної сполуки (0,96г, 39%); <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,88-7,83 (m,

2Н), 7,22-7,29 (m, 3H), 7,14 (bs, 1H), 6,98-7,15 (m, 2H), 3,48 (t, 2H), 1,59-1,67 (m, 2H), 1,27-1,37 (m, 2H), 0,88 (t, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  163,1, 158,4, 132,3, 128,7, 124,2, 123,2, 37,8, 30,9, 20,2, 14,1; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  280.

2-Бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-Бутил-4-гідрокси-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид (444мг, 1,58ммоль) розчиняли у сухому ДХМ (15мл) при кімнатній температурі та в атмосфері азоту. Оксалілхлорид (0,15мл, 1,73ммоль) додавали краплями та реакційну суміш гріли з дефлегмацією протягом 1,5 годин. ДМФ (0,08мл) додавали, а потім оксалілхлорид (0,15мл, 1,73ммоль) у 2 порції та реакційну суміш гріли з дефлегмацією протягом ще 6 годин. Розчинники випарювали та залишок розподіляли між водою та ДХМ. Комбіновані органічні шари промивали водою та дві фази розділяли, застосовуючи фазосепаратор. Випарювання органічної фази дало заголовну сполуку (440мг, 88%) як коричневе масло із приблизно 95% чистоти згідно з  $^1\text{H}$ -ЯМР, що застосовували без наступної очистки;  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,96-8,00 (m, 2H), 7,53-7,62 (m, 3H), 3,74-3,80 (t, 2H), 1,78-1,87 (m, 2H), 1,39-1,50 (m, 2H), 0,98 (t, 3H);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (100МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  156,3, 137,1, 132,7, 129,6, 129,2, 127,6, 123,7, 40,9, 30,1, 20,1, 13,7.

N-Ізопропіл-1-феніл метансульфонамід

Заголовну сполуку можна отримувати як описано у посилання нижче:

Orazi, Orfeo O.; Corral, Renee A.; Bravo, Rodolfo; J.Heterocycl.Chem.; 23; 1986; 1701-1708.

4-Хлор-2-ізопропіл-5-феніл ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Етап А. Метил[(бензилсульфоніл)(ізопропіл)аміно](оксо)ацетат

Суміш N-ізопропіл-і-фенілметансульфонамід (1,0г, 4,7ммоль) та метилоксалілхлориду (2,0мл, 21,6ммоль) гріли при 120°C протягом 1 години. Випарювання дало метил[(бензилсульфоніл)(ізопропіл)аміно](оксо)ацетат, котрий застосовували безпосередньо у наступній реакції без будь-якої очистки.

Етап В. 4-Гідрокси-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Калій трет-бутоксид (1,5г, 13,4ммоль) додавали до розчину сирого метил[(бензилсульфоніл)(ізопропіл)аміно](оксо)ацетату (2,0г, 21,6ммоль) у ДМФ (15мл). Після 17 годин суміш випарювали та залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 4:1 суміш EtOAc та MeOH як елюант, для отримання заголовної сполуки (0,5г, 40%) як твердого продукту.

Етап С 4-Хлор-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

ДМФ (25мл) та оксалілхлорид (0,2мл, 2,29ммоль) додавали окремо до розчину 4-гідрокси-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду (0,5г, 1,87ммоль) у ДХМ (25мл) при 0°C. Реакційну суміш тоді гріли при 50°C протягом 4 годин, додавали воду та утворену суміш екстрагували EtOAc. Комбіновані органічні шари промива-

ли водою, тоді розсолем та випарювали. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 4:1 суміш гексану та EtOAc як елюант для отримання заголовної сполуки (0,25г, 46%) як твердого продукту;  $^1\text{H}$  ЯМР (200МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,10-7,94 (m, 2H), 7,61-7,50 (m, 3H), 4,50 (сеп, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,65 (s, 6H).

2-[(2-трет-Бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил 4-метилбензолсульфонат

Заголовну сполуку отримували як описано для 3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропіл 4-метилбензолсульфонату з 2-трет-бутил-4-[(2-гідроксietил)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду (приклад 76) та 4-метилбензолсульфонілхлориду протягом 17 годин. Реакційну суміш очищали хроматографією на колонці з силікагелем (Horizons Biotage), застосовуючи 50-100% ДХМ у петролейному етері 40-60°C як елюант для отримання заголовної сполуки (1,93г, 76%) як твердого продукту;  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,76 (d, 1H), 7,46-7,35 (m, 7H), 5,44 (t, 1H), 3,85 (t, 2H), 3,18-3,12 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,74 (s, 9H); Мас-спектр  $\text{M}+\text{H}^+$  479.

2-трет-Бутил-4-[(3-хлорпропіл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Суміш 2-трет-бутил-4-[(3-гідроксипропіл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду (приклад 49) (0,14г, 0,42ммоль) 4-метилбензолсульфонілхлориду (0,089мг, 0,46ммоль) та TEA (0,065мл, 0,46ммоль) у ДХМ (2мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, після чого ще додавали TEA (0,065мл, 0,46ммоль) та кат. DMAP. Ще через 18 годин додавали ще 4-метилбензолсульфонілхлорид (0,16мг, 0,84ммоль), TEA (0,059мл, 0,42ммоль) та DMAP (0,052г, 0,42ммоль). Через 5 годин реакційну суміш гріли з дефлегмацією протягом 18 годин та випарювали до сухого стану. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (Horizons Biotage), застосовуючи 10% EtOAc у гексані як елюант для отримання заголовної сполуки (0,097г, 64%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,56-7,50 (m, 2H), 7,50-7,44 (m, 3H), 5,32 (t, 1H), 3,35 (t, 2H), 3,08 (q, 2H), 1,80-1,72 (m, 11H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,8, 135,0, 131,8, 130,0, 128,9, 124,9, 107,8, 61,8, 41,7, 41,3, 32,0, 27,8; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  357.

3-[(2-трет-Бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропіл 4-метилбензолсульфонат

Суміш 2-трет-бутил-4-[(3-гідроксипропіл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду (приклад 49) (2,75г, 8,12ммоль), 4-метилбензолсульфонілхлориду (1,86г, 9,74ммоль), DMAP (0,99г, 8,12ммоль) та  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2,58г, 24,35ммоль) у ДХМ (50мл) перемішували при кімнатній температурі. Через 2 години суміш фільтрували, і випарювали та залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (Horizons Biotage), застосовуючи 5:1 ДХМ/петролейний етер 40-60°C як елюант для отримання заголовної сполуки (2,34г, 58%) як твердого продукту;  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,74 (d, 2H), 7,50-7,39 (m, 3H),



7,36 (d, 2H), 5,30 (t, 1H), 3,85 (t, 2H), 2,98 (q, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,73 (s, 9H), 1,62 (qt, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,8, 145,4, 134,9, 132,9, 131,8, 130,2, 130,1, 129,0, 128,1, 124,9, 107,9, 67,2, 61,6, 40,3, 28,8, 27,8, 21,9; Мас-спектр  $\text{M}+\text{H}^+$  493.

4-[(2-Гідроксietил)аміно]-2-ізопропіл-5-феніл ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

4-Хлор-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид (1,10г, 3,85ммоль) розчиняли у сухому ДМФ (10мл) в атмосфері азоту. 2-Аміноетанол (0,28г, 4,62ммоль) додавали, а потім TEA (0,58г, 5,77ммоль). Реакційну суміш гріли у мікрохвильовому реакторі при 120°C протягом 15 хвилин. Суміш розбавляли EtOAc, промивали насиченим водним  $\text{NaHCO}_3$ , сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали. Залишок очищали на системі Biotage Horizon HPFC, застосовуючи гептан та EtOAc як елюант та TEA як добавку, отримуючи заголовну сполуку (1,18г, 99,1%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,59 (d, 6H), 3,02 (q, 2H), 3,57 (t, 2H), 4,38-4,46 (m, 1H), 5,71 (bs, 1H), 7,43-7,46 (m, 3H), 7,50-7,53 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20,38, 46,11, 47,76, 60,78, 107,46, 125,22, 128,96, 129,89, 131,70, 135,84, 158,67; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  311.

2-[(2-Ізопропіл-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил 4-метилбензолсульфонат

Суміш 4-[(2-гідроксietил)аміно]-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду (1,10г, 3,54ммоль), 4-толуолсульфонілхлориду (0,81г, 4,25ммоль), DMAP (0,43г, 3,54ммоль) та  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1,13г, 10,63ммоль) у сухому ДХМ (20мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Суміш фільтрували та концентрували. Сирий продукт очищали на Horizon TM флеш систем, застосовуючи гептан та EtOAc як елюант та TEA як добавку, отримуючи заголовну сполуку (1,17г, 71,1%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,59 (d, 6H), 2,48 (s, 3H), 3,18 (q, 2H), 3,85 (t, 2H), 4,37-4,45 (m, 1H), 5,47 (t, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,40-7,46 (m, 5H), 7,76 (d, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20,37, 21,95, 42,80, 47,91, 67,46, 108,77, 124,61, 128,17, 129,19, 130,27, 130,32, 131,54, 132,48, 135,00, 145,74, 158,21; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  465.

4-[(2-Аміноетил)аміно]-2-трет-бутил-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Етилендіамін (0,60г, 10,0ммоль) розчиняли у сухому ДМФ (50мл) та гріли до 60°C. 2-трет-Бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид (1,00г, 3,34ммоль) у ДМФ (10мл) додавали краплями протягом 30 хвилин та перемішували при 60°C) протягом 10 хвилин. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (300мл) та промивали водою (400мл та 2x200мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували та випарювали для отримання заголовної сполуки (0,97г, 90%).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,50-7,45 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 3H), 5,83-5,76 (m, 1H), 2,84-2,78 (m, 2H), 2,67-2,62 (m, 2H), 1,71 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,7, 135,4, 131,6, 129,5, 128,6, 125,2, 106,9, 61,5, 46,2, 40,8, 27,7; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  324.

4-[(4-Гідроксциклогексил)аміно]-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-Бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид (0,15г, 0,53ммоль), 4-

аміноциклогексанол (0,092г, 0,80ммоль) та TEA (0,081г, 0,80ммоль) розчиняли у сухому MeCN (3мл). Реакційну суміш гріли у мікрохвильовому реакторі при 120°C протягом 10 хвилин. Кілька додаткових крапель 4-аміноциклогексанолу додавали та реакційну суміш гріли у мікрохвильовому реакторі при 140°C протягом 20 хвилин. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 25:75 суміш гексану та EtOAc, для отримання 50:50 суміші цис та транс ізомерів (0,130г, 67%). Суміш розділяли PXBT (C8, 0,05M  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (pH=4,1):MeCN 1:1) для отримання цис (приклад 38) та транс (приклад 48) ізомерів.

N-(2-Метоксietил)-1-фенілметансульфонамід

Фенілметансульфонілхлорид (3,0г, 15,7ммоль) розчиняли у сухому ТГФ (15мл) та додавали краплями до розчину 2-метоксietиламіну (2,36г, 31,5ммоль) у сухому ТГФ (50мл) при 0°C. Після додавання льодяну баню видаляли та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин. Розчинник видаляли у вакуумі та залишок розчиняли у ДХМ. Суміш промивали одною порцією 5% водної HCl, кількома порціями води, сушили у фазосепараторі та випарювали для отримання заголовної сполуки (3,58г, 94%);  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,43-7,35 (m, 5H), 4,52 (br s, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,40 (t, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,14-3,09 (m, 2H); Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  228.

4-Гідрокси-2-(2-метоксietил)-5-фенілізотіазол-3(2Я)-он 1,1-діоксид

Розчин

N-(2-метоксietил)-1-фенілметансульфонамід (3,5г, 14,5ммоль) та діетилхлорид (2,33г, 16,0ммоль) у сухому ДМФ охолоджували у льодяній бані. Калій трет-бутоксид (2,17г, 18,4ммоль) додавали та після 5 хвилин льодяну баню видаляли та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 22 годин. 2M HCl (45мл) додавали до суміші та кислотний розчин екстрагували 3 рази дихлорметаном.

Комбіновані органічні шари промивали 4 рази водою, сушили у фазосепараторі та випарювали. Залишок очищали препаративною PXBT [0,1M  $\text{NH}_4\text{OAc}$ /MeCN, (9:1 до 1:9)] для отримання заголовної сполуки (0,250г, 6%) як твердого продукту;  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,90-7,94 (m, 2H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,10-7,15 (m, 1H), 3,79 (t, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,34 (s, 3H); Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  282.

4-Хлор-2-(2-метоксietил)-5-феніл ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Оксалілхлорид (0,185г, 1,46ммоль) додавали краплями до розчину 4-гідрокси-2-(2-метоксietил)-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду (0,250г, 0,88ммоль) у ДХМ (15мл). Суміш гріли з дефлегмацією протягом 2 діб та тоді випарювали. Залишок розчиняли у воді та екстрагували 3 рази дихлорметаном. Комбіновані органічні шари і промивали 2 рази водою, сушили у фазосепараторі та випарювали для отримання заголовної сполуки (0,245г, 92%) як твердого продукту;  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,94-7,97 (m, 2H), 7,58-7,67 (m, 3H), 3,94 (t, 2H), 3,70 (t, 2H), 3,38 (s, 3H).

N-Етил-1-фенілметансульфонамід

Заголовну сполуку отримували як описано у нижченаведеному посиланні: Orazi, Orfeo O.;

Corral, Renee A.; Bravo, Rodolfo; J. Heterocycl. Chem.; 23; 1986; 1701-1708.

2-Етил-4-гідрокси-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

N-Етил-1-фентметансульфонамід (20г) поділяли на партії по 0,5г кожна та переносили у колбу 8мл. До кожної колби додавали калій трет-бутоксид (0,426г, 3,8ммоль), етилоксалат (0,408мл, 3,01ммоль) та сухий ТГФ (4мл). Кожну колбу гріли у мікрохвильовому реакторі при 145°C протягом 20 хвилин. Реакційну суміш з усіх колб поєднували та обробляли 1,5Н НСІ (75мл) та екстрагували EtOAc. Органічні шари промивали водою (3×25мл) та розсоллом, сушили натрій сульфатом та випарювали. Невелику кількість ДХМ додавали до твердого залишку та добре перемішували. Фільтрування дало майже чисту заголовну сполуку (21г, 82,6%) як білуватий твердий продукт; <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,47 (t, 3H, J=7,2Гц), 3,8 (q, 2H, J=7,2Гц), 7,3-7,5 (m, 3H), 7,9-8,0 (m, 2H).

4-Хлор-2-етил-5-феніл ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-Етил-4-гідрокси-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид (5г, 19,76ммоль) і розчиняли у сухому ДХМ (250мл) та охолоджували до 0°C під азотом. Сухий ДМФ (15мл) додавали, а потім оксалілхлорид (3мл, 34,4ммоль). Льодяну баню видаляли та суміш гріли з дефлегмацією при 50°C під азотом протягом 4 годин. Реакційну суміш випарювали та залишок розбавляли EtOAc, промивали водою (3×25мл) та розсоллом, сушили натрій сульфатом та випарювали. Ще розчиняли 2-етил-4-гідрокси-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид (16г, 63,24ммоль) у сухому ДХМ (500мл) та охолоджували до 0°C під азотом. Сухий ДМФ (20мл) додавали, а потім оксалілхлорид (9мл, 103,2ммоль). Льодяну баню видаляли та суміш гріли з дефлегмацією при 50°C під азотом протягом 4 годин. Реакційну суміш випарювали та залишок розбавляли EtOAc, промивали водою (3×50мл) та розсоллом, сушили натрій сульфатом та випарювали, отримуючи червоний твердий продукт. Сирий матеріал з обох партій поєднували та очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 2,5-3% етилацетат у петролейному етері як елюант, та перекристалізовували з метанолу для отримання заголовної сполуки (15,7г, 70%) як білого твердого продукту; <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,42 (t, 3H, J=7,3Гц), 3,84 (q, 2H, J=7,3Гц), 7,6-7,7 (m, 3H), 7,9-8,0 (m, 2H); Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 272.

Метил 4-{3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропокс}бензоат

Заголовну сполуку отримували, як описано у прикладі 5, з 2-трет-бутил-4-[(3-бромпропіл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду та метил 3-гідроксибензоату при температурі 100°C. Залишок очищали флеш-хроматографією, застосовуючи гексан та EtOAc як елюант для отримання заголовної сполуки (0,124г, 49%).

4-{2-[1,1-Діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил}фенілметансульфонат

Суміш 4-{2-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил}феніл

метансульфонату (приклад 77) (0,160г, 0,334ммоль) у ТФК (1мл) гріли у мікрохвильовому реакторі при 120°C протягом 25 хвилин. Реакційну суміш випарювали до сухого стану та залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (Horizons Biotage), застосовуючи 6-12% MeOH у EtOAc (+1% AcOH) як елюант для отримання заголовної сполуки (0,047г, 43%) як твердого продукту; <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,54-7,47 (m, 5H), 7,13 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 3,20-3,14 (m, 5H), 2,56 (t, 2H); <sup>13</sup>C ЯМР (125МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 164,2, 148,4, 137,9, 136,7, 131,5, 130,1, 129,1, 128,5, 127,1, 121,9, 108,2, 44,4, 36,2, 34,9; Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 423.

Метил [(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]ацетат

2-трет-Бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид (1,09г, 3,64ммоль), метил гліцинат гідрохлорид (0,68г, 5,46ммоль) та ТЕА (1,10г, 10,92ммоль) розчиняли у суміші MeCN (10мл) та ДМФ (5мл) та реакційну суміш перемішували при 65°C протягом ночі. Реакційну суміш випарювали та залишок розбавляли насиченим водним NaHCO<sub>3</sub> та суміш екстрагували ДХМ. Органічні фази поєднували, сушили магній сульфатом, фільтрували та випарювали для отримання заголовної сполуки.

[(2-трет-Бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]оцтова кислота

Метил [(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]ацетат (1,28г, 3,64ммоль) диспергували у суміші діоксану (20мл), MeOH (20мл) та води (10мл). Водний LiOH (1М, 0,218г, 9,10ммоль) додавали та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Водну HCl обережно додавали до реакційної суміші для отримання pH~1 та утворену суміш екстрагували ДХМ. Органічні фази поєднували, сушили натрій сульфатом, фільтрували, випарювали та сирий залишок очищали препаративною РХВТ, що дало заголовну сполуку (0,51г, 41%). <sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 500МГц): δ 7,52-7,48 (m, 2H), 7,46-7,42 (m, 3H), 5,41 (brs, 8H) 1,95 (s, 2H), 1,71 (s, 9H); <sup>13</sup>C-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 125МГц): δ 178,4, 174,8, 160,8, 136,5, 132,8, 130,4, 129,5, 126,6, 107,4, 62,1, 48,3, 27,9, 22,9.

трет-Бутил [1-(2-ціаноетил)піперидин-4-іл]карбамат

3-Бромпропіонітрил (0,74г, 5,49ммоль) додавали до розчину трет-бутил піперидин-4-ілкарбамату (1,00г, 4,99ммоль) та ТЕА (0,56г, 5,49ммоль) у MeCN (15мл), та суміш гріли при 60°C протягом 5 годин та тоді випарювали. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (Horizons Biotage), застосовуючи 40:60 та тоді 15:85-10:90 суміш гептану та EtOAc як елюант, для отримання заголовної сполуки (0,40г, 32%). <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,44 (br s, 1H), 3,54-3,42 (br m, 1H), 2,88-2,79 (m, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,51 (t 2H), 2,24-2,16 (m, 2H), 1,99-1,92 (m, 2H), 1,47 (s 9H), 1,49-1,41 (m, 2H); <sup>13</sup>C ЯМР (125МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 155,4, 119,0, 53,6, 52,2, 47,7, 32,7, 28,6, 16,4.

3-(4-Амінопіперидин-1-іл)пропаннітрил

ТФК (1,21г, 10,62ммоль) додавали до розчину трет-бутил [1-(2-ціаноетил)піперидин-4-

іл]карбамату (0,27г, 1,06ммоль) у ДХМ (11мл), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш випарювали та продукт застосовували без будь-якої наступної очистки.

#### 2-(4-Феноксibuтил)-1Н-ізоіндол-1,3(2Н)-діон

Суміш N-(4-бромбутил)фталіміду (2,00г, 7,09ммоль), фенолу (0,67г, 7,09) та  $K_2CO_3$  (1,96г, 14,18ммоль) у сухому MeCN (30мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 66 годин. Реакційну суміш далі гріли до 50°C протягом 20 годин перед додаванням ще фенолу (0,33г, 3,54ммоль) та утворену суміш гріли з дефлегмацією. Через 4 години додавали EtOAc, суміш промивали розсоллом, тоді 1 Н NaOH, та знов розсоллом і випарювали органічну фазу до сухого стану для отримання заголовної сполуки (1,11г, 53%), котру застосовували без наступної очистки.  $^1H$  ЯМР (500МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,90-7,83 (m, 2H), 7,76-7,70 (m, 2H), 7,28 (t, 2H), 6,93 (t, 1H), 6,89 (d, 2H), 4,01 (t, 2H), 3,79 (t, 2H), 1,96-1,82 (m, 4H); Мас-спектр:  $M+H^+$  296.

#### (4-Феноксibuтил)амін

Суміш 2-(4-феноксibuтил)1Н-ізоіндол-1,3(2Н)-діону (1,10г, 3,27ммоль) та 25% гідразину у воді (2,88мл, 13,10ммоль) у EtOH (30мл) гріли з дефлегмацією. Через 1,5 години EtOAc додавали та суміш екстрагували розсоллом. Комбіновані водні фази тоді знов екстрагували EtOAc та усі органічні фази поєднували. Це далі екстрагували 1Н HCl, кислотні водні фази поєднували, підлужували 2Н NaOH та знов екстрагували EtOAc перед випарюванням до сухого стану для отримання заголовної сполуки (0,411г, 67%) як масла.  $^1H$  ЯМР (500МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,32-2,26 (m, 2H), 6,95 (t, 1H), 4,00 (t, 2H), 2,80 (t, 2H), 1,90-1,82 (m, 2H), 1,68-1,62 (m, 2H).

#### трет-Бутил [2-(4-гідроксифеніл)етил]карбамат

4-(2-Аміноетил)фенол (2,00г, 14,58ммоль) розчиняли у ТГФ (70мл) та MeOH (10мл) та додавали TEA (1,47г, 14,58ммоль). Суміш охолоджували у льодяній бані. Ді-трет-бутил дикарбонат (3,18г, 14,58ммоль) додавали. Суміш перемішували протягом 1 години при 0°C та залишали при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник випарювали та хроматографували на колонці сирий продукт (ISOLUTE SI, (20г), елювали сумішшю гептан/EtOAc (90:10), гептан/EtOAc (70:30)), отримуючи заголовну сполуку (3,47г, 100%).  $^1H$  ЯМР (500МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  1,43 (s, 9H), 2,66 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 6,72 (d, 2H), 7,02 (d, 2H); Мас-спектр:  $M-H^+$  236.

#### 4-{2-[(трет-Бутоксикарбоніл)аміно]етил}феніл метансульфонат

трет-Бутил [2-(4-гідроксифеніл)етил]карбамат (3,45г, 14,54ммоль) розчиняли у сухому ДХМ (70мл) та охолоджували у бані лід/вода. Метансульфонілхлорид (1,99г, 17,45ммоль) додавали, а потім TEA (2,21г, 21,80ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш промивали насиченим водним  $NaHCO_3$ , та органічну фазу сушили  $MgSO_4$ , фільтрували та випарювали. Хроматографія на колонці сирого продукту (ISOLUTE SI, (20г), елювали сумішшю гептан/EtOAc (90:10), Гептан/EtOAc (70:30)) дала заголовну сполуку (4,06г, 88,5%).  $^1H$  ЯМР (500МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  1,43 (s, 9H),

2,80 (t, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,29 (q, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,31 (d, 2H).

#### 4-(2-Аміноетил)феніл метансульфонат

#### 4-{2-[(трет-

#### Бутоксикарбо-

ніл)аміно]етил}фенілметансульфонат (3,98г, 12,62ммоль) розчиняли у ДХМ (12мл) та ТФК (10мл) та перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Реакційну суміш концентрували та знов розчиняли у EtOAc, промивали насиченим водним  $K_2CO_3$ , та органічну фазу сушили  $Na_2SO_4$ , фільтрували та випарювали, отримуючи заголовну сполуку (2,71г, 99,8%).  $^1H$  ЯМР (500МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  2,79 (t, 2H), 2,89 (t, 2H), 3,21 (s, 3H), 7,26 (d, 2H), 7,32 (d, 2H);  $^{13}C$  ЯМР (125МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  36,24, 38,34, 42,95, 122,11, 130,19, 139,44, 148,28; Мас-спектр:  $M+H^+$  216.

#### трет-Бутил 3-(2-аміно-2-оксоетил)азетидин-1-карбоксилат

РyBOP (1,946г, 3,74ммоль) додавали до розчину [1-{трет-Бутоксикарбоніл)азетидин-3-іл]оцтової кислоти (0,805г, 3,74ммоль) у ДМФ (10мл). Суміш перемішували у льодяній бані, газуватий аміак продували протягом 3 хвилин та тоді суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували, додавали воду (15мл) та насичений, водний  $NaHCO_3$  (5мл), та суміш екстрагували EtOAc (20мл×3). Екстракти поєднували, промивали водою (20мл) та розсоллом (10мл), сушили ( $Na_2SO_4$ ) та випарювали. Хроматографія на колонці залишку (ISOLUTE SI, 50г/150мл), елюючи EtOAc та гептаном (50:50), тоді EtOAc та тоді MeOH та EtOAc (1:99, 2:98 та 5:95), дала заголовну сполуку (0,461г, 57,5%) як білий твердий продукт.  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ ): 1,42 (s, 9H), 2,53 (d, 2H), 2,85-2,96 (m, 1H), 3,60 (dd, 2H), 4,09 (t, 2H), 5,78 (s, br, 2H);  $^{13}C$  ЯМР (100МГц,  $CDCl_3$ ): 25,4, 28,3, 39,7, 54,3 (br), 79,4, 156,3, 173,2.

#### трет-Бутил 3-(2-аміноетил)азетидин-1-карбоксилат

трет-Бутил 3-(2-аміно-2-оксоетил)азетидин-1-карбоксилат (70мг, 0,327ммоль) розчиняли у ТГФ (2мл) та охолоджували на льодяній бані. Комплекс боран-диметилсульфід (0,41мл, 2М у ТГФ) додавали краплями, після чого суміш гріли з дефлегмацією протягом 6 годин. Реакційній суміші давали досягти кімнатної температури та додавали суміш DIPEA:MeOH (0,6мл, 1:2) та йоду (166мг, 0,654ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі та тоді випарювали до сухого стану. Воду (5мл) та EtOAc (5мл) додавали до залишку і дві фази розділяли. Насичений водний  $NaHCO_3$  (1мл) додавали у водну фазу та екстрагували EtOAc (5мл×4). NaOH (1М, 1мл) додавали у водну фазу та екстрагували EtOAc (5мл×2). Екстракти поєднували, сушили ( $Na_2SO_4$ ) та випарювали, та залишок очищали застосуванням іонообмінної колонки (ISOLUTE PRS, 2г/15мл), елюючи MeOH та ДХМ (10:90), тоді MeOH та тоді MeOH (насичений  $NH_3$ ) для отримання заголовної сполуки (35мг, 53,5%).  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ ): 1,41 (s, 9H), 1,71 (dt, 2H), 2,49-2,60 (m, 1H), 2,64 (t, 2H), 3,54 (dd, 2H), 3,99 (t, 2H);  $^{13}C$  ЯМР (100МГц,  $CDCl_3$ ): 26,6, 28,3, 38,3, 39,8, 54,3 (br), 79,1, 156,3.

трет-Бутил [2-(4-бромфеніл)етил]карбамат  
[2-(4-Бромфеніл)етил]амін (2,20г, 11,00ммоль) розчиняли у сухому ТГФ (77мл) та додавали TEA (1,11г, 11,00ммоль). Суміш охолоджували у льодяній бані. Ді-трет-бутил дикарбонат (2,40г, 11,00ммоль) додавали. Суміш перемішували протягом 1 години при 0°C та залишали при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник випарювали та хроматографія на колонці сирого продукту (ISOLUTE SI (20г), гептан/EtOAc (90:10)) дала заголовну сполуку (3,18г, 96,3%). <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,42 (s, 9H), 2,73 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,43 (d, 2H).

трет-Бутил [2-(4-ціанофеніл)етил]карбамат  
трет-Бутил [2-(4-бромфеніл)етил]карбамат (0,52г, 1,73ммоль) розчиняли у сухому ДМФ (17мл) в атмосфері азоту. Цинк ціанід (0,41г, 3,46ммоль) та тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0,16г, 0,14ммоль) додавали. Реакційну суміш гріли у мікрохвильовому реакторі при 150°C протягом 20 хвилин. Процес повторювали ще два рази з рівною кількістю вихідного матеріалу та утворені три суміші поєднували. Суміш розбавляли EtOAc, промивали насиченим водним NaHCO<sub>3</sub> та водою, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали. Сирій продукт очищали, застосовуючи систему Biotage Horizon HPFC (колонка 40+M, ізократичний перебіг ДХМ/MeOH (99,5:0,5, 960мл), градієнт перебігу ДХМ/MeOH (99,5:0,5-92:8, 240мл), ізократичний перебіг ДХМ/MeOH (92:8, 720мл)), отримуючи заголовну сполуку (1,14г, 88,9%). <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,44 (s, 9H), 2,88 (t, 2H), 3,40 (q, 2H), 4,58 (bs, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,61 (d, 2H); Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 247.

4-(2-Аміноетил)бензонітрил  
трет-Бутил [2-(4-ціанофеніл)етил]карбамат (1,14г, 4,62ммоль) розчиняли у ДХМ (6мл) та додавали ТФК (5мл). Суміш концентрували та розчиняли у EtOAc, та органічну фазу промивали насиченим водним K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органічний шар сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали, отримуючи заголовну сполуку (0,50г, 74,3%). <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,21 (bs, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,99 (t, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,58 (d, 2H); <sup>13</sup>C ЯМР (125МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 40,38, 43,31, 110,33, 119,23, 129,86, 132,48, 145,93.

трет-Бутил 3-гідроксипіролідін-1-карбоксилат  
трет-Бутил 3-оксипіролідін-1-карбоксилат (3,00г, 16,20ммоль) розчиняли у сухому MeOH (60мл) та охолоджували у бані лід/вода. Натрій борогідрид (0,61г, 16,20ммоль) обережно додавали та реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 15 хвилин. Реакційну суміш розбавляли водою та pH доводили приблизно до 9 із HCl (1% водного розчину). Водний шар екстрагували EtOAc та органічні шари поєднували, сушили MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали для отримання заголовної сполуки (3,00г, 98,9%). <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,42 (s, 9H), 1,85-1,96 (m, 2H), 3,26-3,33 (m, 2H), 3,38-3,47 (m, 3H), 4,38-4,40 (m, 1H); <sup>13</sup>C ЯМР (125МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 28,72, 33,95, 43,99, 54,38, 70,60, 79,57, 155,07.

трет-Бутил 3-[(метилсульфоніл)окси]піролідін-1-карбоксилат

трет-Бутил 3-гідроксипіролідін-1-карбоксилат (3,00г, 16,02ммоль) розчиняли у сухому ДХМ (50мл) та охолоджували у бані лід/вода. Метансульфонілхлорид (2,38г, 20,83ммоль) додавали, а потім TEA (2,43г, 24,03ммоль) та реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 3,5 години. Реакційну суміш промивали водою (250мл) та сушили MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали. Сирій продукт очищали, застосовуючи систему Biotage Horizon HPFC (колонка 40+M, ізократичний перебіг гептан/EtOAc (50:50)), отримуючи заголовну сполуку (2,70г, 63,5%). <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,38 (s, 9H), 2,07 (bs, 1H), 2,18 (bs, 1H), 2,97 (s, 3H), 3,35-3,61 (m, 4H), 5,16-5,18 (m, 1H); <sup>13</sup>C ЯМР (125МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 28,59, 31,84, 32,76, 38,80, 43,61, 52,16, 80,12, 154,30.

трет-Бутил 3-(ацетилтіо)піролідін-1-карбоксилат

Калій карбонат (4,42г, 31,96ммоль) суспендували у сухому MeOH (20мл) та додавали тіоцетову кислоту (2,28г, 29,96ммоль). Суміш перемішували енергійно протягом 10 хвилин, концентрували та розбавляли у сухому ДМФ (30мл). трет-Бутил 3-[(метилсульфоніл)окси]піролідін-1-карбоксилат (2,65г, 9,99ммоль) у сухому ДМФ (20мл) додавали та реакційну суміш гріли до 60°C протягом 3,5 години. Реакційну суміш розбавляли водою (350мл) та екстрагували EtOAc (2×150мл). Органічні фази сушили MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали. Сирій продукт очищали, застосовуючи систему Biotage Horizon HPFC (колонка 25+M, ізократичний перебіг гептан/EtOAc (60:40)), отримуючи заголовну сполуку (0,592г, 24,2%) (продукт є сумішшю цис та транс ізомерів), <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,41 (d, 18H), 1,66 (d, 1H), 1,74-1,86 (m, 2H), 2,20-2,26 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 3,10-3,26 (m, 2H), 3,30-3,43 (m, 4H), 3,46-3,54 (m, 1H), 3,66-3,74 (m, 2H); <sup>13</sup>C ЯМР (125МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 28,68, 30,82, 31,25, 32,34, 36,16, 41,09, 44,88, 51,60, 55,37, 79,67, 154,43; Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 241.

трет-Бутил 3-меркаптопіролідін-1-карбоксилат  
трет-Бутил 3-(ацетилтіо)піролідін-1-карбоксилат (200мг, 0,81ммоль) розчиняли у MeOH (10мл) та додавали натрій метантіолат (57мг, 0,81ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. HCl (1M розчин) додавали та водний шар екстрагували ДХМ. Органічний шар промивали розсоллом, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та випарювали, отримуючи заголовну сполуку (0,163г, 98,4%). <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,44 (s, 9H), 1,68 (d, 1H), 1,75-1,84 (m, 1H), 2,22-2,28 (m, 1H), 3,13-3,23 (m, 1H), 3,30-3,40 (m, 2H), 3,47-3,57 (m, 1H), 3,67-3,74 (m, 1H).

[3-(Піридин-2-ілокси)пропіл]амін

3-Амінопропан-1-ол (0,28мл, 3,64ммоль) додавали до 60% дисперсії NaH у мінеральному маслі (16мг, 4,11ммоль) у сухому ТГФ (8мл) при кімнатній температурі. Утворену суміш гріли з дефлегмацією протягом 35 хвилин та охолоджували до кімнатної температури перед 2- доданням бромпіридину (0,50г, 3,16ммоль). Суміш далі гріли з дефлегмацією протягом 2 годин 20 хвилин та перемішували при кімнатній температурі протягом ще 17 годин перед доданням ще NaH (127мг,

3,16ммоль) та суміш гріли з дефлегмацією протягом 3 годин. Суміш випарювали до сухого стану, додавали воду, та суміш підкислювали до pH 5 1Н HCl та промивали ДХМ. Водну фазу далі підлужували до pH 4 та екстрагували знов ДХМ. Органічні екстракти поєднували та випарювали для отримання заголовної сполуки (0,206г, 43%) як масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,17-8,12 (m, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 6,67-6,63 (m, 1H), 6,72 (d, 1H), 4,39 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 1,93 (квінтет, 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 164,1, 147,1, 138,7, 116,8, 111,3, 63,8, 39,5, 33,3.

трет-Бутил [1-(5-метилпіридин-2-іл)піперидин-4-іл]карбамат

Розчин 2-бром-5-метилпіридин (1,00г, 5,8ммоль), трет-бутил піперидин-4-ілкарбамат (1,28г, 6,39ммоль) та TEA (1,21мл, 8,72ммоль) у ДМСО (5мл) гріли при 110°C. Після 17 годин реакційну суміш гріли при 130°C протягом 4 годин перед додаванням ще TEA (0,40мл, 2,91ммоль). Через 2,5 години, додавали DBU (1,73мл, 11,63ммоль) та реакційну суміш гріли при 110°C протягом 17 годин. Реакційну суміш далі охолоджували до кімнатної температури та додавали EtOAc. Реакційну суміш промивали розсолон та випарювали до сухого стану. Залишок очищали, застосовуючи Biotage SP1, елюючи 25% EtOAc у петролейному етері 40-60°C для отримання заголовної сполуки (0,233г, 14%) як твердого продукту.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,02 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,62 (d, 1H), 4,48 (bs, 1H), 4,16-4,10 (m, 2H), 3,68 (bs, 1H), 2,95 (dt, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,08-2,00 (m, 2H), 1,48-1,40 (m, 9H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 158,1, 155,4, 147,9, 138,6, 122,3, 107,5, 79,5, 48,4, 45,1, 32,3, 28,7, 17,5. Мас-спектр: M+H 292.

1-(5-Метилпіридин-2-іл)піперидин-4-амін дигідроклорид

Розчин трет-бутил [1-(5-метилпіридин-2-іл)піперидин-4-іл]карбамату (0,23г, 0,79ммоль) у HCl у діоксані (4М, 2мл), ТГФ (1мл) та MeOH (1мл) перемішували при кімнатній температурі. Через 17 годин реакційну суміш фільтрували, та залишок промивали EtOAc та сушили для отримання заголовної сполуки (181мг, 86,8%) як твердого продукту.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ): 7,80 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 4,10-4,03 (m, 2), 3,53-3,44 (m, 1H), 3,21 (t, 2H), 2,16-2,10 (m, 5H), 1,65 (dq, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 150,8, 146,8, 133,9, 123,9, 112,9, 47,7, 44,7, 28,8; Мас-спектр: M+H 192.

трет-Бутил [1-(6-хлорпіридазин-3-іл)піперидин-4-іл]карбамат

трет-Бутил піперидин-4-ілкарбамат (2г, 10ммоль), 3,6-дихлорпіридазин (1,79г, 12ммоль) та TEA (2,1мл, 15ммоль) розчиняли у сухому ДМФ (30мл) та реакційну суміш гріли у мікрохвильовому реакторі при 150°C протягом 20 хвилин. Реакційну суміш розбавляли водою (300мл) та екстрагували EtOAc (300мл). Органічну фазу сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували та випарювали. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 98:2 суміш ДХМ:MeOH для отримання заголовної сполуки (2,11г, 68%) як твердого продукту.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500МГц):  $\delta$  7,19 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 4,48 (bs, 1H), 4,29-4,20 (m, 2H), 3,73 (bs, 1H), 3,14-3,04 (m, 2H), 2,10-2,02 (m, 2H), 1,49-1,38

(m, 2H), 1,45 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 125МГц):  $\delta$  158,9, 155,2, 146,7, 128,9, 115,5, 79,6, 47,9, 44,4, 31,9, 28,5.

1-(6-Хлорпіридазин-3-іл)піперидин-4-амін [1-(6-Хлор-піридазин-3-іл)-піперидин-4-іл]-карбамінової кислоти трет-бутил-естер (0,59г, 1,89ммоль) розчиняли у ТГФ:MeOH 2:1 (45мл) та додавали HCl у 1,4-діоксані (4М, 3,8мл, 7,56ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин та тоді при 60°C протягом 2 годин. Розчинник випарювали для отримання заголовної сполуки (0,49г, 100%) як гідрохлориду.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500МГц):  $\delta$  8,10 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 4,41-4,35 (m, 2H), 3,67-3,57 (m, 1H), 3,55-3,46 (m, 2H), 2,32-2,24 (m, 2H), 1,96-1,83 (m, 2H).

трет-Бутил [1-(6-метоксипіридазин-3-іл)піперидин-4-іл]карбамат

трет-Бутил [1-(6-хлорпіридазин-3-іл)піперидин-4-іл]карбамат (0,50г, 1,60ммоль) розчиняли у сухому MeOH (15мл) та додавали металевий натрій (0,073г, 3,20ммоль) у MeOH (5мл). Реакційну суміш гріли у мікрохвильовому реакторі при 120°C протягом 4 годин. Суміш розбавляли водою (500мл) та екстрагували EtOAc (200мл). Органічну фазу сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували та випарювали для отримання заголовної сполуки (0,37г, 75%).

1-(6-Метоксипіридазин-3-іл)піперидин-4-амін [1-(6-Метокси-піридазин-3-іл)-піперидин-4-іл]-карбамінової кислоти трет-бутил-естер (0,37, 1,2ммоль) розчиняли у ТГФ:MeOH 9:1 (15мл) та HCl у 1,4-діоксані (4М, 1,2мл, 4,8ммоль) додавали. Реакційну суміш гріли до 60°C із протягом 3 годин. Розчинник випарювали для отримання заголовної сполуки (0,35г, 100%) як дигідрохлориду.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500МГц):  $\delta$  8,04 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 4,34-4,26 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,62-3,55 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 2H), 2,30-2,23 (m, 2H), 1,90-1,79 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 125МГц):  $\delta$  159,7, 152,1, 129,8, 127,0, 62,1, 55,9, 46,2, 45,9, 45,7, 30,9, 30,3, 30,1.

трет-Бутил (1-піридазин-3-іл)піперидин-4-іл]карбамат

трет-Бутил [1-(6-хлорпіридазин-3-іл)піперидин-4-іл]карбамат (0,5г, 1,60ммоль) розчиняли у MeOH (20мл) та охолоджували до 0°C у льодяній бані. 10% Pd/C (60мг) додавали обережно. Амоній форміат (0,30г, 4,80ммоль) додавали та реакційну суміш гріли до 40°C. Амоній форміат (0,604г, 9,59ммоль) додавали порціями протягом реакції, через 33 години при 40°C реакційну суміш фільтрували через броунмілерит та броунмілерит промивали MeOH (20мл). Реакційну суміш випарювали та залишок розбавляли EtOAc (100мл) та промивали водою (200мл). Органічну фазу сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) фільтрували та випарювали. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 98:2 суміш ДХМ:MeOH для отримання заголовної сполуки як твердого продукту (0,25г, 57%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500МГц):  $\delta$  8,52-8,47 (m, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H), 6,91-6,84 (m, 1H), 4,67-4,57 (m, 1H), 4,30-4,21 (m, 2H), 3,75-3,62 (m, 1H), 3,09-2,99 (m, 2H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,46-1,35 (m, 2H), 1,40 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 125МГц):  $\delta$  160,0, 155,4, 143,3, 127,5, 112,7, 79,6, 48,2, 44,3, 32,1, 28,6.

1-Піридазин-3-ілпіперидин-4-амін  
трет-Бутил (1-піридазин-3-ілпіперидин-4-іл)карбамат (0,22г, 0,92ммоль) розчиняли у ТГФ:МеОН 70:30 (15мл) та додавали HCl у 1,4-діоксан (4М, 1,84мл, 7,36ммоль) і суміш гріли з дефлегмацією протягом 1,5 години. Реакційну суміш випарювали для отримання заголовної сполуки (0,250г, 100%) як дигідрохлориду. (0,250г, 100%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500МГц):  $\delta$  8,72-8,67 (m, 1H), 8,14-8,07 (m, 1H), 8,03-7,97 (m, 1H), 4,55-4,45 (m, 2H), 3,62-3,51 (m, 1H), 3,38-3,27 (m, 2H), 2,27-2,18 (m, 2H), 1,82-1,70 (m, 2H).

Трет-Бутил[1-(3-хлор-5-(трифлуорметил)піридин-2-іл)піперидин-4-іл]карбамат

Суміш 2,3-дихлор-5-(трифлуорметил)піридину (2,0г, 9,26ммоль), трет-бутил піперидин-4-ілкарбамату (2,2г, 11,11ммоль) та безводного калій карбамату (3,8г, 27,78ммоль) у ДМФ (15мл) гріли у мікрохвильовому реакторі при 150°C протягом 10хв. Суміш концентрували, додавали до залишку воду та EtOAc та водну фазу екстрагували EtOAc. Комбіновані органічні фази сушили натрій сульфатом та концентрували. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією на колонці (гексан/EtOAc 90:10) для отримання заголовної сполуки (2,5г, 70%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,47 (s, 9H), 1,53-1,60 (m, 2H), 2,07-2,09 (m, 2H), 3,01-3,06 (m, 2H), 3,72 (br.s., 1H), 3,97-4,00 (m, 2H), 4,54 (br.s., 1H), 7,75 (s, 1H), 8,38 (s, 1H); Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  380.

1-(3-Хлор-5-(трифлуорметил)-піридин-2-іл)піперидин-4-амін

трет-Бутил[1-(3-хлор-5-(трифлуорметил)піридин-2-іл)піперидин-4-іл]карбамат (2,5г, 6,4ммоль) перемішували у суміші ТГФ (25мл), МеОН (5мл) та HCl у діоксані (4М, 6,5мл) протягом ночі при кімнатній температурі. HCl у діоксані (4М, 4мл) додавали та через 4 години додавали третю порцію HCl у діоксані (4М, 4мл). Перемішування продовжували протягом 48 годин при кімнатній температурі. Розчинник випарювали, та залишок розчиняли у EtOAc. Утворену суміш промивали водним насиченим  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , водою та сушили натрій сульфатом. Концентрація органічної фази дала заголовну сполуку (2,3г, 128%), котра містила деякі забруднення.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,50-1,54 (m, 2H), 1,88-1,94 (m, 2H), 2,93-3,00 (m, 3H), 4,01-4,04 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 8,38 (s, 1H); Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  280.

2-(Бензилокси)феніл метансульфонат

2-(Бензилокси)фенол (3,00г, 14,98ммоль) розчиняли у сухому ДХМ (70мл) в атмосфері азоту та охолоджували у бані лід/вода. Метансульфонілхлорид (2,06г, 17,98ммоль) додавали при перемішуванні, а потім TEA (2,27г, 22,47ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин та тоді промивали водним насиченим  $\text{NaHCO}_3$ , сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та випарювали, отримуючи заголовну сполуку (4,04г, 96,9%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,09 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 7,02 (dt, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,27 (dt, 1H), 7,34-7,48 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  38,72, 71,37, 114,67,

121,79, 125,06, 127,95, 128,50, 128,68, 129,00, 136,20, 138,96, 150,91.

2-Гідроксифеніл метансульфонат

2-(Бензилокси)феніл метансульфонат (4,00г, 14,37ммоль) розчиняли у сухому ДХМ (50мл) в атмосфері азоту. Бор трифлуорид-діетил-етерат (8,16г, 57,49ммоль), а потім диметилсульфід додавали (3,57г, 57,49ммоль) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливали на лід та водний шар екстрагували ДХМ. Органічні шари поєднували, промивали водою, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували та випарювали для отримання заголовної сполуки (2,49г, 92%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,26 (s, 3H), 6,16 (s, 1H), 6,96 (dt, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,22-7,28 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  37,74, 119,01, 121,65, 123,71, 129,09, 136,99, 148,43; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  187.

трет-Бутил [1-(6-хлорпіридин-3-іл)піперидин-4-іл]карбамат

Етап 1: Розчин 2-хлор-5-флуорпіридину (1,77г, 13,47ммоль), трет-бутил піперидин-4-ілкарбамату (3,10г, 15,49ммоль) та TEA (2,05мл, 14,81ммоль) у ДМСО (7мл) гріли при 100°C протягом 17 годин 120°C протягом 4 годин та 140°C протягом 20 годин.

Етап 2: Розчин 2-хлор-5-флуорпіридину (1,77г, 13,47ммоль), трет-бутил піперидин-4-ілкарбамату (2,83г, 14,14ммоль) та TEA (2,05мл, 14,81ммоль) у ДМСО (7мл) гріли при 140°C протягом 17 годин. трет-Бутил піперидин-4-ілкарбамат (0,269г, 1,35ммоль) додавали та реакційну суміш гріли при 140°C протягом 17 годин, а тоді при 155°C протягом 8 годин та реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури.

EtOAc додавали до комбінованої реакційної суміші з етапів 1 та 2, та органічну фазу промивали водою та розсоллом перед випарюванням до сухого стану. Залишок очищали, застосовуючи систему Biotage Horizon HPFC, елюючи 10-65% EtOAc у петролейному етері (40-60°C) для отримання заголовної сполуки (1,21г, 29%) як твердого продукту.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,02 (d, 1H), 7,21-7,12 (m, 2H), 4,50 (bs, 1H), 3,64 (bs, 1H), 3,64-3,54 (m, 2H), 2,89 (dt, 2H), 2,12-2,04 (m, 2H), 1,60-1,48 (m, 2H), 1,47 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 155,3, 146,3, 141,3, 138,1, 126,4, 124,1, 79,8, 48,2, 47,6, 32,2, 28,6; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}$  312.

1-(6-Хлорпіридин-3-іл)піперидин-4-амін дигідрохлорид

Розчин трет-бутил [1-(6-хлорпіридин-3-іл)піперидин-4-іл]карбамату (1,211г, 3,88ммоль) у HCl у діоксані (4М, 5мл), ТГФ (5мл) та МеОН (4мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Реакційну суміш фільтрували, залишок промивали EtOAc та сушили для отримання заголовної сполуки (1,02г, 92%) як твердого продукту;  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8,36 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 4,05-3,96 (m, 2H), 3,51-3,41 (m, 1H), 3,18 (dt, 2H), 2,24-2,17 (m, 2H), 1,85 (dq, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 145,8, 136,7, 133,3, 130,7, 126,5, 47,1, 28,9; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}$  212.

Карбамінової кислоти [2-[[[3-(дифлуорметокси)феніл]метил]аміно]-2-оксоетил]-1,1-диметилетил-естер

N-(трет-Бутоксикарбоніл)гліцин (1,01г, 5,78ммоль) розчиняли у сухому ДМФ (12мл) та DIPEA (2,24г, 17,33ммоль) додавали, а потім HOAt (0,87г, 6,35ммоль) та EDC (1,44г, 7,51ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, а потім додавали [3-(дифлуорметокси)бензил]амін (1,00г, 5,78ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли EtOAc та промивали водою. Органічний шар сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали. Сирий продукт очищали на системі Biotage Horizon HPFC, застосовуючи ДХМ та MeOH як елюант, отримуючи заголовну сполуку (1,59г, 83,3%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,44 (s, 9H), 3,84 (d, 2H), 4,47 (d, 2H), 5,27 (bs, 1H), 6,52 (t,  $\text{JC}_\text{F}$ =73,6Гц, 1H), 6,75 (bs, 1H), 7,02-7,04 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,30-7,34 (m, 1H); Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  329.

$\text{N}^1$ -[3-(Дифлуорметокси)бензил]гліцинамід Карбаїнової кислоти [2-[[3-(дифлуорметокси)феніл]метил]аміно]-2-оксоетил]-1,1-диметилетил-естер (1,58г, 12,62ммоль) розчиняли у ДХМ (6мл) та додавали ТФК (5мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш концентрували та розбавляли EtOAc та промивали насиченим водним  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Органічний шар сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали, отримуючи заголовну сполуку (1,07г, 97,2%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,49 (bs, 2H), 3,42 (s, 2H), 4,49 (d, 2H), 6,52 (t,  $\text{JC}_\text{F}$ =73,8Гц, 1H), 7,02-7,06 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,72 (bs, 1H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  42,70, 44,95, 116,13 (t,  $\text{JC}_\text{F}$ =259,4Гц), 118,52, 118,95, 124,84, 130,29, 141,07, 151,70, 173,01; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  231.

трет-Бутил (1-піридин-2-ілпіперидин-4-іл)карбамат

Розчин 2-хлорпіридину (0,83мл, 8,81ммоль), трет-бутил піперидин-4-ілкарбамату (1,85г, 9,24ммоль) та TEA (0,98мл, 9,69ммоль) у ДМСО (5мл) гріли при 120°C протягом 4 годин 45 хвилин та тоді гріли до 140°C протягом 2 діб. EtOAc додавали та органічну фазу промивали водою і розсолом перед випарюванням до сухого стану. Залишок очищали на системі Biotage Horizon HPFC, елюючи 20% EtOAc у петролейному етері (40-60°C) для отримання заголовної сполуки (0,65мг, 27%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,19 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,61 (t, 1H), 4,49 (bs, 1H), 4,21 (d, 2H), 3,70 (bs, 1H), 2,99 (t, 2H), 2,05 (d, 2H), 1,59-1,38 (m, 11H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 159,5, 155,4, 148,2, 137,7, 113,3, 107,5, 79,6, 48,4, 44,6, 32,3, 28,7; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  278.

1-Піридин-2-ілпіперидин-4-амін дигідрохлорид

Розчин трет-бутил (1-піридин-2-ілпіперидин-4-іл)карбамату (0,64г, 2,31ммоль) у HCl у діоксані (4М, 3,5мл), ТГФ (2,5мл) та MeOH (2мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 17 годин. Реакційну суміш фільтрували, залишок промивали EtOAc та сушили для отримання заголовної сполуки (0,49мг, 85%) як твердого продукту.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ): 7,91 (dd, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 4,12 (d, 2H), 3,56-3,48 (m, 1H), 3,26 (t, 2H), 2,15 (d, 2H), 1,67 (dq, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ):

152,1, 144,7, 135,9, 113,3, 47,6, 44,7, 28,8; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  178.

трет-Бутил [1-(5-флуорпіридин-2-іл)піперидин-4-іл]карбамат

Етап 1: Розчин 2-хлор-5-флуорпіридину (1,77г, 13,47ммоль), трет-бутил піперидин-4-ілкарбамату (3,10г, 15,49ммоль) та TEA (2,05мл, 14,81ммоль) у ДМСО (7мл) гріли при 100°C протягом 17 годин 120°C протягом 4 годин та 140°C протягом 20 годин.

Етап 2: Розчин 2-хлор-5-флуорпіридину (1,77г, 13,47ммоль), трет-бутил піперидин-4-ілкарбамату (2,83г, 14,14ммоль) та TEA (2,05мл, 14,81ммоль) у ДМСО (7мл) гріли при 140°C протягом 17 годин. трет-Бутил піперидин-4-ілкарбамат (0,269г, 1,35ммоль) додавали та реакційну суміш гріли при 140°C протягом 17 годин та тоді при 155°C протягом 8 годин перед охолодженням до кімнатної температури.

EtOAc додавали до комбінованої реакційної суміші з етапів 1 та 2, та органічну фазу промивали водою та розсолом перед випарюванням до сухого стану. Залишок очищали, застосовуючи систему Biotage Horizon HPFC, елюючи 10-65% EtOAc у петролейному етері (40-60°C) для отримання заголовної сполуки (0,368г, 9%) як твердого продукту.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,05 (d, 1H), 7,27-7,20 (m, 1H), 6,64 (dd, 1H), 4,49 (bs, 1H), 4,16-4,04 (m, 2H), 3,68 (bs, 1H), 2,96 (dt, 2H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,56-1,40 (m, 11H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 156,6, 155,4, 154,6, 152,6, 134,9, 134,8, 125,3, 125,1, 108,2, 108,1, 79,7, 48,2, 45,5, 32,3, 28,6; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  296.

1-(5-Флуорпіридин-2-іл)піперидин-4-амін дигідрохлорид

Розчин трет-бутил (1-(5-флуорпіридин-2-іл)піперидин-4-іл)карбамату (0,36г, 1,22ммоль) у HCl у діоксані (4М, 2мл), ТГФ (2мл) та MeOH (2мл) перемішували при кімнатній температурі. Через 4 години реакційну суміш фільтрували, залишок промивали EtOAc та сушили для отримання заголовної сполуки (0,31г, 96%) як твердого продукту.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8,10-8,02 (m, 2H), 7,52 (dd, 1H), 4,34-4,26 (m, 2H), 3,61-3,50 (m, 1H), 3,38 (dt, 2H), 2,28-2,21 (m, 2H), 1,80 (dq, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 153,2, 151,2, 151,0, 134,5, 134,3, 123,9, 123,6, 115,0, 114,9, 45,3, 29,1; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  196.

трет-Бутил [1-(5-хлорпіридин-2-іл)піперидин-4-іл]карбамат

Розчин 2,5-дихлорпіридину (1,00г, 6,78ммоль), трет-бутил піперидин-4-ілкарбамату (1,42г, 7,06ммоль) та TEA (1,03мл, 7,43ммоль) у ДМСО (5мл) гріли при 120°C протягом 21 години та тоді до 140°C протягом 41 години. EtOAc додавали та органічну фазу промивали водою, розсолом, та випарювали до сухого стану. Залишок очищали, застосовуючи систему Biotage Horizon HPFC, елюючи 0-20% EtOAc у ДХМ для отримання заголовної сполуки (1,16г, 55%) як твердого продукту.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,10 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 6,61 (d, 1H), 4,18 (bs, 1H), 4,20-4,12 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 2,99 (dt, 2H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,58-1,38 (m, 11H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 157,8, 155,4, 146,5,

137,4, 120,1, 108,1, 79,7, 48,3, 44,8, 32,2, 28,6; Мас-спектр: M+H 256.

1-(5-Хлорпіридин-2-іл)піперидин-4-амін дигідрохлорид

Розчин трет-бутил (1-(5-хлорпіридин-2-іл)піперидин-4-іл)карбамату (1,15г, 3,70ммоль) у HCl у діоксані (4М, 5мл) та ТГФ (5мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 6,5 години. 4М HCl у діоксані (2мл) додавали та реакційну суміш перемішували протягом ще 20 годин. Реакційну суміш фільтрували, залишок промивали EtOAc та сушили для отримання заголовної сполуки (1,06г, 100%) як твердого продукту.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8,10 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 4,36 (d, 2H), 3,62-3,54 (m, 1H), 3,42 (dt, 2H), 2,18 (d, 2H), 1,82 (dq, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 151,4, 144,4, 134,6, 120,0, 114,7, 45,2, 29,1; Мас-спектр: M+H 212.

трет-Бутил {1-[4-(трифлуорметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл}карбамат

Розчин 2-бром-4-трифлуорметилпіридину (1,00г, 4,42ммоль), трет-бутил піперидин-4-ілкарбамату (0,93г, 4,65ммоль) та TEA (0,67мл, 4,86ммоль) у ДМСО (5мл) гріли при 120°C протягом 17 годин. Реакційну суміш випарювали до сухого стану, додавали  $\text{Et}_2\text{O}$  та органічну фазу промивали водою, розсолон та випарювали до сухого стану. Залишок очищали, застосовуючи систему Biotage Horizon HPFC, елюючи 22% EtOAc у петролейному етері (40-60°C) для отримання заголовної сполуки (1,08г, 71%) як твердого продукту.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,30 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,77 (d, 1H), 4,49 (bs, 1H), 4,36-4,22 (m, 2H), 3,74 (bs, 1H), 3,06 (td, 2H), 2,10-2,04 (m, 2H), 1,56-1,38 (m, 11H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 159,4, 155,4, 149,5, 140,1, 139,9, 124,5, 122,4, 108,1, 102,7, 79,8, 48,3, 44,4, 32,3, 28,6; Мас-спектр: M+H 346.

1-[4-(Трифлуорметил)піридин-2-іл]піперидин-4-амін

Розчин трет-бутил {1-[4-(трифлуорметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл}карбамату (1,07г, 3,09ммоль) у HCl у діоксані (4М, 5мл) та ТГФ (5мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 6,5 години. HCl у діоксані (4М, 2мл) додавали та реакційну суміш перемішували протягом ще 20 годин. Реакційну суміш фільтрували, залишок промивали EtOAc та сушили для отримання заголовної сполуки (0,99г, 100%) як твердого продукту.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8,19 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 4,64 (d, 2H), 3,66-3,56 (m, 1H), 3,52 (td, 2H), 3,29 (d, 2H), 1,87 (dq, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 152,6, 144,8, 144,5, 144,2, 143,9, 138,7, 125,3, 123,1, 120,9, 118,7, 111,2, 108,1, 45,3, 29,0; Мас-спектр: M+H 246.

трет-Бутил [2-(3-бромфеніл)етил]карбамат

[2-(3-Бромфеніл)етил]амін (2,22г, 11,09ммоль) розчиняли у сухому ТГФ (80мл) та додавали TEA (1,12г, 11,09ммоль). Суміш охолоджували у льодяній бані. Ді-трет-бутил дикарбонат (2,42г, 11,09ммоль) додавали. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при 0°C та при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник випарювали, отримуючи заголовну сполуку (3,44г, 103%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,45 (s, 9H), 2,79 (t, 2H), 3,37 (q, 2H), 4,58 (bs, 1H), 7,12-7,15 (m,

1H), 7,17-7,20 (m, 1H), 7,35-7,38 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  28,63, 36,11, 41,82, 79,61, 122,83, 127,71, 129,78, 130,35, 132,12, 141,64, 156,05; Мас-спектр: M-Na<sup>+</sup> 323.

трет-Бутил [2-(3-ціанофеніл)етил]карбамат

трет-Бутил [2-(3-бромфеніл)етил]карбамат (0,60г, 1,99ммоль) розчиняли у сухому ДМФ (18мл) у в атмосфері азоту. Цинк ціанід (0,47г, 3,99ммоль) та тетракис(трифенілфосфін)паладій (0,18г, 0,16ммоль) додавали. Реакційну суміш гріли у мікрохвильовому реакторі при 150°C протягом 20 хвилин. Процес повторювали ще два рази з рівною кількістю вихідного матеріалу та утворені три суміші поєднували та розбавляли EtOAc. Суміш промивали насиченим водним  $\text{NaHCO}_3$  та водою, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали. Сирій продукт очищали, застосовуючи систему Biotage Horizon HPFC, застосовуючи гептан та EtOAc як елюант, отримуючи заголовну сполуку (0,95г, 64,3%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,39 (s, 9H), 2,82 (t, 2H), 3,34 (q, 2H), 4,75 (bs, 1H), 7,37-7,50 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  28,57, 36,09, 41,63, 79,61, 112,69, 119,05, 129,56, 130,38, 132,57, 133,68, 140,86, 156,06.

3-(2-Аміноетил)бензонітрил

трет-Бутил [2-(3-ціанофеніл)етил]карбамат (0,949г, 3,853ммоль) розчиняли у ДХМ (5мл) та ТФК (4мл) та перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш концентрували та знов розчиняли у EtOAc. Суміш промивали насиченим водним  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , сушили натрій сульфатом, фільтрували та випарювали, отримуючи заголовну сполуку (0,40г, 71,7%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,18 (bs, 2H), 2,79 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 7,39-7,47 (m, 2H), 7,50-7,53 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  39,81, 43,42, 112,74, 119,17, 129,47, 130,24, 132,57, 133,66, 141,67.

4-(Бензилокси)феніл метансульфонат

4-(Бензилокси)фенол (4,00г, 19,98ммоль) розчиняли у сухому ДХМ (80мл) в атмосфері азоту та охолоджували у бані лід/вода. Метансульфонілхлорид (2,75г, 23,97ммоль) додавали при перемішуванні, а потім TEA (3,03г, 29,96ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин та тоді промивали насиченим водним  $\text{NaHCO}_3$ , сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та випарювали, отримуючи заголовну сполуку (5,32г, 95,6%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,13 (s, 3H), 5,08 (s, 2H), 7,01 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,35-7,45 (m, 5H).

4-Гідроксифеніл метансульфонат

4-(Бензилокси)феніл метансульфонат (5,31г, 19,08ммоль) розчиняли у сухому ДХМ (70мл) в атмосфері азоту. Бор трифлуорид діетил-етерат (10,83г, 76,31ммоль) додавали, а потім диметилсульфід (4,74г, 76,31ммоль) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш виливали на лід та водний шар екстрагували ДХМ. Органічні шари поєднували, промивали водою, сушили натрій сульфатом, фільтрували та випарювали для отримання заголовної сполуки (2,96г, 82,5%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,14 (s, 3H), 5,51 (s, 1H), 6,83 (d, 2H), 7,14 (d, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  37,35, 116,74, 123,49, 142,68, 155,06.



трет-Бутил {1-[3-хлор-5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]азетидин-3-іл}карбамат

2,3-Дихлор-5-(трифлуорметил)піридин (1,50г, 6,94ммоль), трет-бутил азетидин-3-ілкарбамат (1,67г, 9,72ммоль) та  $K_2CO_3$  (2,88г, 20,83ммоль) розчиняли у сухому ДМФ (13мл) в атмосфері азоту. Реакційну суміш гріли у мікрохвильовому реакторі при 150°C протягом 15 хвилин. Реакційну суміш фільтрували та розбавляли EtOAc, промивали водою, сушили магній сульфатом, фільтрували та випарювали. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці (ISOLUTE SI (20г), елювали ДХМ, ДХМ/MeOH (99:1)), отримуючи заголовну сполуку (0,85г, 34,8%).  $^1H$  ЯМР (500МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,48 (s, 9H), 4,10-4,14 (m, 2H), 4,57 (bs, 1H), 4,65 (t, 2H), 5,00 (bs, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,28 (s, 1H);  $^{13}C$  ЯМР (125МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  28,56, 41,67, 60,34, 80,45, 115,51, 117,44 (q,  $J_{C-F}=33,2$ Гц), 123,83 (m,  $J_{C-F}=271,4$ Гц), 135,06, 143,75, 155,18, 157,35; Мас-спектр:  $M+H^+$  350.

1-[3-Хлор-5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]азетидин-3-амін

трет-Бутил {1-[3-хлор-5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]азетидин-3-іл}карбамат (0,85г, 2,42ммоль) розчиняли у ДХМ (4мл) та ТФК (3мл) та перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш концентрували та знов розчиняли у EtOAc, промивали насиченим водним  $K_2CO_3$ . Органічний шар сушили  $Na_2SO_4$ , фільтрували та випарювали, отримуючи заголовну сполуку (0,58г, 95,1%).  $^1H$  ЯМР (500МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,65 (bs, 2H), 3,91-3,98 (m, 3H), 4,57-4,61 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 8,26 (s, 1H);  $^{13}C$  ЯМР (125МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  43,68, 63,02, 115,38, 116,90 (q,  $J_{C-F}=33,2$ Гц), 123,91 (q,  $J_{C-F}=270,9$ Гц), 134,95, 143,76, 157,56; Мас-спектр:  $M+H^+$  252.

Карбаїнової кислоти [2-оксо-2-[(фенілметил)аміно]етил]-1,1-диметилетил-естер

N-(трет-Бутоксикарбоніл)гліцин (1,64г, 9,33ммоль) розчиняли у сухому ДХМ (20мл) та додавали DIPEA (3,62г, 27,99ммоль), а потім HOAt (1,40г, 10,27ммоль) та EDC (2,33г, 12,13ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин та додавали бензиламін (1,00г, 9,33ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували та розбавляли і EtOAc, промивали насиченим водним  $NaHCO_3$  та водою. Органічний шар сушили  $Na_2SO_4$ , фільтрували та випарювали. Сирий продукт очищали на системі Biotage Horizon HPFC, застосовуючи ДХМ та MeOH як елюант, отримуючи заголовну сполуку (1,26г, 51%).  $^1H$  ЯМР (500МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,42 (s, 9H), 3,82 (d, 2H), 4,44 (d, 2H), 5,35 (bs, 1H), 6,73 (bs, 1H), 7,25-7,28 (m, 3H), 7,30-7,34 (m, 2H); Мас-спектр:  $M+H^+$  265.

$N^1$ -Бензилгліцинамід

Карбаїнової кислоти [2-оксо-2-[(фенілметил)аміно]етил]-1,1-диметилетил-естер (1,25г, 12,62ммоль) розчиняли у ДХМ (6мл) та додавали ТФК (5мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш концентрували та розбавляли EtOAc та промивали насиченим водним  $K_2CO_3$ . Органічний шар сушили

$Na_2SO_4$ , фільтрували та випарювали, отримуючи заголовну сполуку (0,73г, 94,5%).  $^1H$  ЯМР (500МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,48 (bs, 2H), 3,38 (s, 2H), 4,46 (d, 2H), 7,26-7,35 (m, 5H), 7,64 (bs, 1H);  $^{13}C$  ЯМР (125МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  43,24, 45,00, 127,65, 127,99, 128,90, 138,66, 172,93; Мас-спектр:  $M+H^+$  165.

трет-Бутил (4-гідроксициклогексил)карбамат

4-Аміноциклогексанол (5,00г, 43,41ммоль) розчиняли у сухому ТГФ (250мл) та TEA (4,39г, 43,41ммоль) додавали. Суміш охолоджували у льодяній бані. Ді-трет-бутил дикарбонат (9,47г, 43,41ммоль) додавали та реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 години та залишали протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник випарювали та хроматографія на колонці сирого продукту (ISOLUTE SI (20г) Гептан/EtOAc; 90:10-70:30) дала заголовну сполуку (6,13г, 65,6%) як суміш цис та транс ізомерів.  $^1H$  ЯМР (500МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,21-1,37 (m, 4H), 1,45 (d, 9H), 1,53 (s, 9H), 1,57-1,73 (m, 8H), 1,88-1,96 (m, 4H), 3,25-3,31 (m, 1H), 3,40 (bs, 1H), 3,48-3,54 (m, 1H), 3,80-3,84 (m, 1H).

4-[(трет-Бутоксикарбоніл)аміно]циклогексил метансульфонат

трет-Бутил (4-гідроксициклогексил)карбамат (2,5г, 11,61ммоль) та TEA (3,23мл, 23,22ммоль) розчиняли у ДХМ (50мл) та охолоджували до 0°C льодяною банею. Метансульфонілхлорид (1,17мл, 15,10ммоль) додавали краплями та льодяну баню видаляли. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин реакційну суміш промивали водою (200мл), сушили натрій сульфатом, фільтрували та випарювали. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 70:30 суміш гептану:EtOAc для отримання заголовної сполуки (1,8г, 53%) як 50:50 суміш цис та транс ізомерів.  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , 500МГц):  $\delta$  4,91-4,83 (m, 1H), 4,67-4,56 (m, 1H), 4,53-4,31 (m, 2H), 3,58-3,36 (m, 2H), 3,00(ds, 6H), 2,17-1,98 (m, 6H), 1,88-1,78 (m, 2H), 1,77-1,50 (m, 6H), 1,43 (ds, 18H), 1,33-1,18 (m, 2H);  $^{13}C$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , 125МГц):  $\delta$  155,4, 79,9, 78,1, 48,2, 39,0, 38,9, 31,3, 30,8, 30,0, 28,6, 27,7.

трет-Бутил

(4-[[4-(трифлуорметил)феніл]тіо]циклогексил)карбамат

4-[(трет-Бутоксикарбоніл)аміно]циклогексил метансульфонат (0,7г, 2,39ммоль), 4-(трифлуорметил)тіофенол (1,28г, 7,16ммоль) та  $K_2CO_3$  (1,32г, 9,54ммоль) розчиняли у ТГФ (21мл) та реакційну суміш гріли у мікрохвильовому реакторі при 130°C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розбавляли водою (300мл) та екстрагували EtOAc (2x150мл). Комбіновані органічні фази сушили натрій сульфатом, фільтрували та випарювали. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 85:15 суміш гептану: EtOAc для отримання заголовної сполуки (0,386г, 43%) як 50:50 суміші цис та транс ізомерів.  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , 500МГц):  $\delta$  7,55-7,50 (m, 4H), 7,45-7,40 (m, 4H), 4,70-4,23 (m, 2H), 3,69-3,36 (m, 3H), 3,16-3,05 (m, 1H), 2,13-2,04 (m, 4H), 1,95-1,64 (m, 9H), 1,54-1,40 (m, 1H), 1,45 (ds, 18H), 1,30-1,15 (m, 2H);  $^{13}C$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , 125МГц):  $\delta$  155,4, 141,1, 140,7, 130,5, 129,9, 128,6, 128,5, 128,2, 126,0,

125,9, 125,9, 125,9, 125,4, 123,2, 79,5, 49,1, 47,9, 44,8, 43,8, 33,4, 32,0, 29,2, 29,1, 28,6.

(4-[[4-

(Трифлуорметил)феніл]тіо}циклогексил)амін трет-Бутил (4-[[4-(трифлуорметил)феніл]тіо}циклогексил)карбамат (0,38г, 1,01ммоль) розчиняли у ТГФ:МеОН 8:2 (10мл) та додавали НСІ у 1,4-діоксан (4М, 2мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин, а тоді випарювали. Сирий продукт розбавляли EtOAc (100мл), промивали сумішшю насиченого водного Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> та води (1:2, 100мл) та водою (2×100мл). Органічний шар сушили натрій сульфатом, фільтрували та випарювали для отримання заголовної сполуки (0,27г, 97%) як 50:50 суміш цис та транс ізомерів. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500МГц): δ 7,56-7,48 (m, 4H), 7,46-7,39 (m, 4H), 3,59-3,52 (m, 1H), 3,17-3,07 (m, 1H), 2,90-2,79 (m, 1H), 2,78-2,68 (m, 1H), 2,13-2,03 (m, 2H), 1,99-1,14 (m, 18H); <sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 125МГц): δ 141,6, 141,0, 130,2, 129,7, 125,9, 125,9, 50,0, 48,9, 45,0, 44,0, 36,6, 32,3, 32,1, 30,5, 29,2, 29,0, 28,6.

трет-Бутил {1-[5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]піридин-4-іл}карбамат

Суміш 2-хлор-5-(трифлуорметил)піридин (1,00г, 5,51ммоль), трет-бутил 4-амінопіридин-1-карбоксилату (1,16г, 5,78ммоль) та ТЕА (0,84мл, 6,06ммоль) у ДМСО (5мл) гріли при 120°C протягом 18 годин. Суміш випарювали, додавали EtOAc та суміш промивали водою, тоді розсоллом та випарювали до сухого стану. Сирий продукт очищали розтиранням на порошок із МеОН, а тоді EtOAc для отримання заголовної сполуки (1,29г, 67%) як твердого продукту. <sup>1</sup>H-ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,39 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 4,48 (bs, 1H), 4,38-4,28 (m, 2H), 3,75 (bs, 1H), 3,07 (dt, 2H), 2,10-2,02 (m, 2H), 1,58-1,38 (m, 11H); <sup>13</sup>C-ЯМР (125МГц, CDCl<sub>3</sub>): 160,3, 155,3, 146,0, 134,8, 125,9, 123,8, 115,3, 115,0, 105,8, 79,8, 48,3, 44,1, 32,3, 28,6; Мас-спектр M+H<sup>+</sup> 346.

1-[5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]піридин-4-амін дигідрохлорид

Суміш трет-бутил {1-[5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]піридин-4-іл}карбамату (1,27г, 3,68ммоль) у НСІ у діоксані/ТГФ (4М, 1:1; 10мл) перемішували при кімнатній температурі. Через 6,5 години додавали ще НСІ у діоксані (4М, 2мл) та утворену суміш перемішували протягом ще 18 годин. Суміш фільтрували та залишок промивали EtOAc для отримання заголовної сполуки (1,04г, 89%) як твердого продукту. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CD<sub>3</sub>OD): 8,35 (s, 1H), 8,20 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 4,46 (d, 2H), 3,66-3,56 (m, 1H), 3,48 (td, 2H), 2,28 (d, 2H), 1,90-1,80 (m, 2H); <sup>13</sup>C ЯМР (125МГц, CD<sub>3</sub>OD): 153,5, 139,2, 136,3, 126,1, 123,9, 121,8, 120,0, 116,2, 115,9, 115,6, 115,3, 113,9, 45,2, 29,1; Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 246.

трет-Бутил 3-(ціанометокси)азетидин-1-карбоксилат

NaH (60% дисперсія у мінеральному маслі, 276мг, 6,89ммоль) додавали до охолодженого льодом розчину трет-бутил 3-гідроксіазетидин-1-карбоксилату (0,92мг, 5,30ммоль) у ТГФ (8мл) та перемішували протягом 15 хвилин. Бромацетонітрил (0,52мл, 7,43ммоль) додавали краплями та

реакційній суміші давали досягти кімнатної температури. Через 2,5 години, бромацетонітрил (0,074мл, 1,06ммоль) додавали та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 17 годин додавали NaH (60% дисперсія у мінеральному маслі, 0,085мг, 2,12ммоль) та бромацетонітрил (0,074мл, 1,06ммоль). Через 2 години реакційну суміш випарювали до сухого стану та сирий продукт очищали на системі Biotage Horizon HPFC, елюючи 5-90% EtOAc у петролейному етері (40-60°C) для отримання заголовної сполуки (0,47г, 42%) як масла. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 4,46-4,40 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,17 (dd, 2H), 3,92 (dd, 2H), 1,45 (s, 9H); <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 156,3, 115,6, 80,2, 69,3, 56,3, 54,6, 28,6.

трет-Бутил 3-(2-аміноетокси)азетидин-1-карбоксилат

Суміш трет-бутил 3-(ціанометокси)азетидин-1-карбоксилату (0,46г, 2,19ммоль) та 10% Pd/C (10%) у EtOH перемішували під воднем при 3 атмосферах. Через 3 години реакційну суміш фільтрували через броунміперит та фільтрат випарювали до сухого стану для отримання заголовної сполуки (0,41г, 87%) як масла. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 4,27-4,20 (m, 1H), 4,08 (t, 2H), 3,84 (dd, 2H), 3,49 (t, 2H), 2,84 (t, 2H), 1,45 (s, 9H); <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 156,6, 79,7, 68,3, 68,2, 56,7, 49,4, 28,6.

2-[4-(Трифлуорметокси)феніл]ацетамід

4-(Трифлуорметокси)фенілоцтову кислоту (2г, 9,085ммоль) розчиняли у ДМФ (20мл, сухий) та додавали PyBOP (4,728г, 9,085ммоль). Суміш перемішували у льодяній бані та газуватий аміак продували протягом 5 хвилин. Льодяну баню видаляли та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі та тоді випарювали у вакуумі. Воду (50мл) додавали у залишок та це екстрагували EtOAc (20мл×3). Екстракти поєднували, промивали насиченим водним NaHCO<sub>3</sub> (15мл), водою (20мл×3), розсоллом (15мл), сушили безводним магній сульфатом та випарювали. Залишок очищали хроматографією на колонці (ISOLUTE SI, 20г/70мл), елюючи ДХМ, тоді МеОН/ДХМ (1:99), для отримання заголовної сполуки (1,14г, 57%) як білого твердого продукту. Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 218. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 3,53 (s, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,38 (d, 2H). <sup>13</sup>C ЯМР (100МГц, CD<sub>3</sub>OD): 42,5, 121,9 (q, J=253Гц), 122,1, 131,8, 136,3, 149,4, 176,2.

2-[4-(Трифлуорметокси)феніл]етанамін

2-[4-(Трифлуорметокси)феніл]ацетамід (1,13г, 5,156ммоль) розчиняли у ТГФ (20мл) та реакційну суміш охолоджували у льодяній бані. Комплекс боран-диметилсульфід (6,4мл, 2М у ТГФ) додавали краплями. Після додавання, охолоджувальну баню видаляли та суміш гріли за дефлегмацією протягом 5 годин та охолоджували до кімнатної температури. НСІ (10%, 4мл) додавали, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі та тоді випарювали для видалення ТГФ. Воду (15мл) та діетил-етер (15мл) додавали у залишок. Дві фази розділяли та додавали у водну фазу NaHCO<sub>3</sub> (насич.). Це тоді екстрагували EtOAc (20мл×3). Екстракти поєднували та промивали розсоллом, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) та випарювали. Залишок очищали хроматографією на колонці

(ISOLUTE SI, 20г/70мл), елюючи MeOH/ДХМ (1:99, 2:98, 5:95 тоді 10:90), для отримання 0,2г потрібного продукту та 0,46г суміш. Суміш далі знов очищали хроматографією (ISOLUTE SI, 20г/70мл), елюючи MeOH/EtOAc (2:98, 5:95, 10:90), для отримання ще 0,107г потрібного продукту. Загалом було отримано (0,307г, 29%) заголовної сполуки. Мас-спектр:  $M+H^+$  206.  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  2,95 (t, 2H), 3,12 (t, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,38 (d, 2H).  $^{13}C$  ЯМР (100МГц,  $CD_3OD$ ): 35,3, 42,5, 122,2 (q, J=250Гц), 122,6, 131,7, 136,2, 149,7.

Трет-Бутил-(2-[[5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]окси]-етил)карбамат

Трет-Бутил (2-гідроксietил)карбамат (8,88г, 55,08ммоль) додавали до розчину NaN (55%, 55,08ммоль, промивали двічі петролейним етером) у ДМФ (150мл) при  $-10^\circ C$  та перемішували протягом 10 хвилин. 2-Хлор-5-(трифлуорметил)піридин (10,0г, 55,08ммоль) додавали та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 діб, гріли до  $100^\circ C$  та охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш випарювали, залишок промивали ізопропілетером, та розчин декантували від нерозчинної солі та концентрували. Залишок розчиняли у EtOAc, промивали двічі водою, сушили магній сульфатом та концентрували. Перекристалізація з ізобутилетил-етеру дала заголовну сполуку (6,2г, 37%).  $^1H$ -ЯМР (500МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,46 (s, 9H), 3,56 (br.m, 2H), 4,45 (t, 2H), 6,84 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 8,44 (s, 1H).

2-[[5-(Трифлуорметил)піридин-2-іл]окси]етил)амін гідрохлорид

трет-Бутил-(2-[[5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]окси]-етил)карбамат (6,1г, 19,92ммоль) у EtOAc (насичений HCl) перемішували протягом 2 діб. Реакційну суміш концентрували для осадження заголовної сполуки (4,7г) як HCl-солі,  $^1H$ -ЯМР (300МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  3,39 (t, 2H), 4,64 (t, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,5 (s, 1H).

трет-Бутил (1-піридин-2-ілазетидин-3-іл)карбамат

Заголовну сполуку отримували з 2-хлорпіридину та трет-бутил азетидин-3-ілкарбамату подібно описаному для трет-бутил {1-[3-хлор-5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]азетидин-3-іл}карбамату  $^1H$  ЯМР (500МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,46 (s, 9H), 3,76-3,80 (m, 2H), 5 4,31-4,35 (m, 2H), 4,63 (bs, 1H), 5,10 (bs, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,61-6,64 (m, 1H), 7,43-7,47 (m, 1H), 8,14-8,16 (m, 1H);  $^{13}C$  ЯМР (125МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  28,58, 41,79, 58,58, 80,22, 106,36, 113,48, 137,37, 148,42, 155,24, 160,66; Мас-спектр:  $M+H^+$  250.

1-Піридин-2-ілазетидин-3-амін

Заголовну сполуку отримували з трет-бутил (1-піридин-2-ілазетидин-3-іл)карбамату подібно описаному для 1-[3-хлор-5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]азетидин-3-аміну.  $^1H$  ЯМР (500МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,96 (bs, 2H), 3,59-3,63 (m, 2H), 3,89-3,95 (m, 1H), 4,22-4,27 (m, 2H), 6,26 (d, 1H), 6,55-6,58 (m, 1H), 7,38-7,43 (m, 1H), 8,11 (s, 1H).

2,6-Диметилфеніл 4-[[трет-бутоксикарбоніл)аміно]бутаноат

2,6-Диметилфенол (0,257г, 2,1ммоль) та 4-[[трет-бутоксикарбоніл)аміно]бутанову кислоту (0,427г, 2,1ммоль) розчиняли у ТГФ (10мл, сухий) та додавали DMAP (0,005г, 0,04ммоль). Після охолодження до  $0-2^\circ C$ , додавали порціями в атмосфері азоту EDC (0,483г, 2,52ммоль). Льодяну баню видаляли та перемішування продовжували протягом ночі при кімнатній температурі. Після 17 годин суміш розбавляли ДХМ (50мл) та екстрагували водою (20мл), HCl (2H, 20мл) та знов водою (20мл). Органічний шар сушили безводним магній сульфатом та випарювали. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи ДХМ/MeOH (95:5) як елюент, для отримання заголовної сполуки (0,493г, 76%) як безбарвного твердого продукту.  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,45 (s 9H), 1,94-2,01 (m, 2H), 2,14 (s, 6H), 2,66 (t, 2H), 3,24-3,29 (m, 2H), 4,66 (bs, 1H), 7,05 (s, 3H); Мас-спектр:  $N$ -трет-Bu+ $H^+$  252,1

2,6-Диметилфеніл 4-амінобутаноат гідрохлорид

2,6-Диметилфеніл 4-[[трет-бутоксикарбоніл)аміно]бутаноат (0,49г, 1,594ммоль) розчиняли у ДХМ (20мл) та додавали краплями при  $0^\circ C$  HCl (4M у діоксані, 1,2мл). Суміш перемішували протягом 30 хвилин при  $0-2^\circ C$  перед видаленням льодяної бані та перемішування продовжували при кімнатній температурі. Суміш випарювали у вакуумі для отримання заголовної сполуки (0,371г, 86%) як білого твердого продукту. Це застосовували без наступної очистки.  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  1,88-1,96 (m, 2H), 2,07 (s, 6H), 2,80 (t, 2H), 2,85 (bs, 2H), 7,02-7,11 (m, 3H), 8,10 (bs, 3H).

Феніл N-(трет-бутоксикарбоніл)- $\beta$ -аланінат

Заголовну сполуку отримували з N-(трет-бутоксикарбоніл)- $\beta$ -аланіну та фенолу подібно описаному для 2,6-диметилфеніл 4-[[трет-бутоксикарбоніл)аміно]бутаноату. Мас-спектр ( $M$ -трет-Bu)+ $H^+$  211,09.

Феніл  $\beta$ -аланінат гідрохлорид

Заголовну сполуку отримували з феніл N-(трет-бутоксикарбоніл)- $\beta$ -аланінату подібно описаному для 2,6-диметилфеніл 4-амінобутаноат гідрохлориду.  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,36-7,40 (t, 2H), 7,22-7,25 (t, 1H), 7,12-7,14 (d, 2H), 4,82 (s, 3H), 3,27-3,30 (m, 2H), 2,99-3,03 (t, 2H).

4-(Трифлуорметокси)феніл  $\beta$ -аланінат

Заголовну сполуку отримували з N-(трет-бутоксикарбоніл)- $\beta$ -аланіну та 4-(трифлуорметокси)фенолу подібно описаному для 2,6-диметилфеніл 4-[[трет-бутоксикарбоніл)аміно]бутаноату. Мас-спектр ( $M$ -трет-Bu)+ $H^+$  293,96

4-(Трифлуорметокси)феніл  $\beta$ -аланінат

Заголовну сполуку отримували з 4-(трифлуорметокси)феніл N-{трет-бутоксикарбоніл)- $\beta$ -аланінату подібно описаному для 2,6-диметилфеніл 4-амінобутаноат гідрохлориду. Мас-спектр  $M+H^+$  251,10

1-Метилпіридин-4-іл N-(трет-бутоксикарбоніл)- $\beta$ -аланінат

Заголовну сполуку отримували з 1-метилпіридин-4-олу та N-(трет-бутоксикарбоніл)- $\beta$ -аланіну подібно описаному для

2,6-диметилфеніл 4-[[трет-бутоксикарбоніл)аміно]бутаноату.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $400\text{МГц}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,99 (s, 1H), 4,74-4,79 (m, 1H), 3,32-3,6 (m, 2H), 2,58 (s, 2H), 2,45-2,49 (t, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,16-2,19 (m, 2H), 1,83-1,88 (m, 2H), 1,62-1,71 (m, 2H), 1,34 (s, 9H). L

1-Метилпіперидин-4-іл  $\beta$ -аланінат гідрохлорид  
Заголовну сполуку отримували з 1-метилпіперидин-4-іл N-(трет-бутоксикарбоніл)- $\beta$ -аланінату подібно описаному для 2,6-диметилфеніл 4-амінобутаноат гідрохлориду. Мас-спектр  $\text{M}+\text{H}^+$  188,17.

#### Мезитилацетальдегід

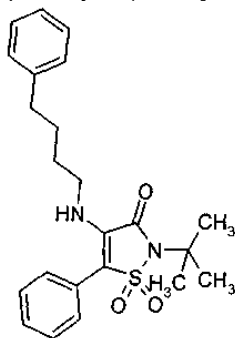
2-Мезитилетанол (0,99г, 6,0ммоль) розчиняли у ДХМ (10,0мл, сухий) та охолоджували до  $0^\circ\text{C}$ . 1,1,1-трис(ацетилокси)-1 $\lambda^5$ ,2-бензйодоксол-3(1H)-он (періодинан Десса-Мартіна) у ДХМ (15мас.%, 2,80г, 6,60ммоль) додавали краплями протягом 20 хвилин. Льодяну баню видаляли та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. NaOH (2N, 5мл) додавали до суміші та розбавляли водою (5мл). Шари розділяли та органічний шар промивали водою, сушили натрій сульфатом, та випарювали. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи гептан та EtOAc як елюант, що дає заголовну сполуку (0,69г, 71%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $400\text{МГц}$ )  $\delta$  9,68-9,65 (m, 1H), 6,94-6,90 (m, 2H), 3,75-3,71 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,27 (s, 6H).

#### 1-Мезитилпропан-2-ол

Мезитилацетальдегід (0,68г, 4,19ммоль) розчиняли у ТГФ (5,0мл, сухий) та додавали повільно при  $0^\circ\text{C}$  MeMgBr у Et<sub>2</sub>O (3,0M, 0,75г, 6,29ммоль). Охолоджувальну баню видаляли та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4,5 години. Суміш охолоджували до  $0^\circ\text{C}$  та надлишок реагенту Гриньяра гідролізували HCl (1H). Суміш розбавляли водою та екстрагували Et<sub>2</sub>O. Органічний шар сушили натрій сульфатом, випарювали та залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи MTBE, гептан та ДХМ як елюант, що дає заголовну сполуку (0,51г, 61%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $500\text{МГц}$ )  $\delta$  6,88-6,85 (m, 2H), 4,08-3,99 (m, 1H), 2,87-2,72 (m, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,26 (s, 3H), 1,29 (d, 3H).

#### Приклад 1

2-трет-Бутил-5-феніл-4-[(4-фенілбутил)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

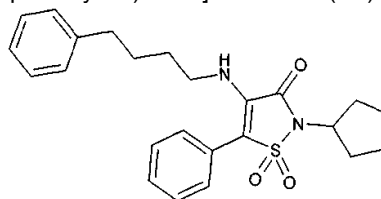


Розчин 2-трет-бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду (0,150г, 0,50ммоль), TEA (0,076г, 0,751ммоль) та 4-фенілбутиламіну (0,097г, 0,65ммоль) у MeCN (3мл) гріли у мікрохвильовому реакторі при  $120^\circ\text{C}$  протягом 10 хвилин. Суміш

випарювали та залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 85:15 суміш гептану та EtOAc як елюант, для отримання заголовної сполуки (0,19г, 92%) як твердого продукту;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $500\text{МГц}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,52-7,47 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 3H), 7,31-7,26 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 1H), 7,08 (d, 2H), 5,26 (t, 1H), 2,88-2,81 (m, 2H), 2,49-7,43 (m, 2H), 1,75 (s, 9H), 1,48-1,36 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $125\text{МГц}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159,9, 141,8, 135,3, 131,9, 129,8, 128,8, 128,6, 128,5, 126,2, 125,3, 107,0, 61,7, 44,1, 35,5, 29,2, 28,4, 27,9; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  413.

#### Приклад 2

2-Циклопентил-5-феніл-4-[(4-фенілбутил)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

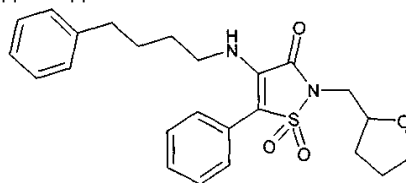


2-трет-Бутил-5-феніл-4-[(4-фенілбутил)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

(приклад 1) (0,150г, 0,364ммоль) розчиняли у ТФК (3мл) та гріли у мікрохвильовому реакторі при  $120^\circ\text{C}$  протягом 20 хвилин. ТФК видаляли у вакуумі та залишок співвипарювали із ДХМ два рази. Залишок розчиняли у MeCN (3мл) та змішували із бромциклопентаном (0,162г, 1,09ммоль) та TEA (0,110г, 1,09ммоль) та суміш гріли у мікрохвильовому реакторі при  $120^\circ\text{C}$  протягом 20 хвилин, при  $160^\circ\text{C}$  протягом 85 хвилин та при  $170^\circ\text{C}$  протягом 20 хвилин. Залишок очищали хроматографією на колонці (Horizons Biotage), застосовуючи 90:10 суміш гексану та EtOAc як елюант, для отримання заголовної сполуки (0,055г, 36%);  $^1\text{H}$  ЯМР ( $500\text{МГц}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,53-7,48 (m, 2H), 7,46-7,41 (m, 3H), 7,31-7,25 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 1H), 7,10-7,06 (m, 2H), 5,30-5,24 (br m, 1H), 4,41-4,35 (m, 1H), 2,90-2,83 (m, 2H), 2,49-2,43 (m, 2H), 2,25-2,17 (m, 2H), 2,18-2,09 (m, 2H), 1,97-1,87 (m, 2H), 1,69-1,60 (m, 2H), 1,44-1,36 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $125\text{МГц}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,0, 141,8, 135,6, 131,8, 129,8, 128,8, 128,6, 128,5, 126,2, 125,3, 106,7, 55,2, 44,2, 35,4, 29,5, 29,2, 28,3, 24,3.

#### Приклад 3

5-Феніл-4-[(4-фенілбутил)аміно]-2-(тетрагідрофуран-2-ілметил)ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид



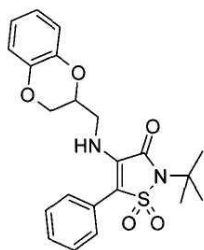
2-трет-Бутил-5-феніл-4-[(4-фенілбутил)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

(приклад 1) (0,150г, 0,364ммоль) розчиняли у ТФК (3мл) та гріли у мікрохвильовому реакторі при  $120^\circ\text{C}$  протягом 20 хвилин. ТФК видаляли у вакуумі та співвипарювали із ДХМ два рази. Залишок розчиняли у MeCN (3мл) та змішували із 2-(бромметил)тетрагідрофураном (0,312г, 1,892ммоль), TEA (0,148г, 1,454ммоль) та  $\text{K}_2\text{CO}_3$

(0,251г, 1,818ммоль) та гріли у мікрохвильовому реакторі при 140°C протягом 15 хвилин та при 160°C протягом 80 хвилин. Залишок очищали хроматографією на колонці (Horizons Biotage), застосовуючи 75:25 суміш гексану та EtOAc як елюант, для отримання заголовної сполуки (0,055г, 36%);  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,53-7,49 (m, 2H), 7,46-7,41 (m, 3H), 7,31-7,25 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 1H), 7,10-7,06 (m, 2H), 5,30-5,24 (br m, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,00-3,95 (m, 1H), 3,86-3,79 (m, 2H), 3,72-3,65 (dd 1H), 2,91-2,83 (m, 2H), 2,49-2,43 (m, 2H), 2,14-2,06 (m, 1H), 2,06-1,89 (dm, 2H), 1,77-1,68 (m, 1H), 1,44-1,36 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,7, 141,7, 135,6, 131,9, 129,9, 128,8, 128,6, 128,5, 126,2, 125,1, 107,0, 68,5, 44,2, 35,4, 29,6, 29,2, 28,3, 25,7; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  425.

#### Приклад 4

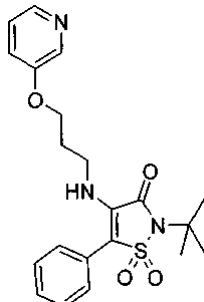
2-трет-Бутил-4-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-2-ілметил)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид



Суміш 2-трет-бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду (0,150г, 0,50ммоль) та (2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-2-ілметил)аміну (0,083г, 0,50ммоль) і TEA (0,07мл, 0,50ммоль) у MeCN (2мл) гріли у мікрохвильовому реакторі при 100°C протягом 45 хвилин. Реакційну суміш випарювали та залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи суміш 15-25% EtOAc у петролейному етері як елюант, для отримання заголовної сполуки (0,139г, 65%) як твердого продукту;  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,54-7,50 (m, 2H), 7,50-7,45 (m, 3H), 6,92-6,82 (m, 4H), 5,65 (t, 1H), 4,12-4,04 (m, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,68 (dd, 1H), 3,17 (t, 2H), 1,75 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,5, 142,9, 142,3, 135,1, 131,7, 130,2, 129,2, 124,8, 122,2, 122,1, 117,7, 117,5, 108,7, 71,4, 65,3, 61,9, 44,1, 27,9; Мас-спектр:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  429.

#### Приклад 5

2-трет-Бутил-5-феніл-4-[[3-(піридин-3-ілокси)пропіл]аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

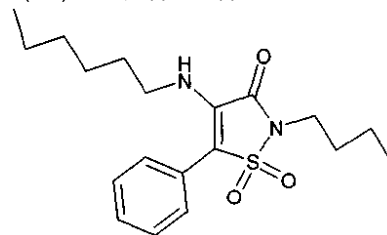


Суміш 4-[(3-бромпропіл)аміно]-2-трет-бутил-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду (0,120г, 0,29ммоль), 3-гідроксипіридину (0,028г, 0,29ммоль) та  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,207г, 1,49ммоль) у MeCN

(2мл) гріли у мікрохвильовому реакторі при 140°C протягом 30 хвилин. Розчинник випарювали та залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи суміш 35-85% EtOAc у гексані як елюант, для отримання заголовної сполуки (0,056г, 45%) як твердого продукту.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,28-8,22 (m, 2H), 7,54-7,50 (m, 2H), 7,50-7,42 (m, 3H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,16-7,12 (m, 1H), 5,68 (t, 1H), 3,92 (t, 2H), 3,14-3,08 (m, 2H), 1,90-1,82 (m, 2H), 1,74 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,8, 154,7, 142,8, 137,9, 135,2, 131,8, 129,9, 128,8, 125,2, 124,1, 121,3, 107,5, 66,3, 61,8, 42,1, 29,0, 27,8; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  416.

#### Приклад 6

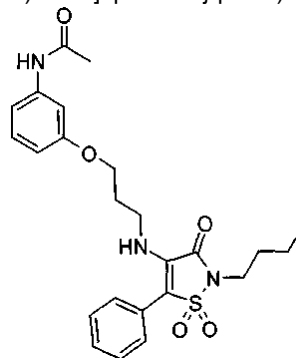
2-Бутил-4-(гексиламіно)-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид



Розчин 2-бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду (0,110г, 0,33ммоль) та гексиламіну (0,100г, 0,984ммоль) у ДМФ (0,5мл) гріли у мікрохвильовому реакторі при 140°C протягом 25 хвилин. Залишок очищали препаративною PXBT (колонка Ace C8, 0,1M  $\text{NH}_4\text{OAc}/\text{MeCN}$ , градієнт) для отримання заголовної сполуки (0,060г, 47%);  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7,49-7,53 (m, 5H), 5,85 (bs, 1H), 3,66 8 (t, 2H), 2,85 (dd, 2H), 1,71-1,80 (m, 2H), 1,37-1,48 (m, 2H), 1,13-1,34 (m, 4H), 0,94-1,09 (m, 7H), 0,82 (t, 3H); Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}$  365.

#### Приклад 7

N-(3-{3-[(2-Бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропокси}феніл)ацетамід

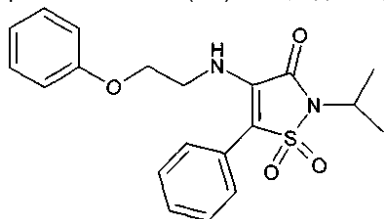


Суміш 2-бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду (0,150г, 0,50ммоль) та 3-(3-амінопропілокси)ацетаніліду (0,208г, 1,00ммоль) у MeCN (2мл) гріли у мікрохвильовому реакторі при 120°C протягом 15 хвилин. Реакційну суміш фільтрували та твердий залишок промивали EtOAc. Фільтрат випарювали та залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи суміш 50-100% EtOAc у гексані як елюант, для отримання заголовної сполуки (0,148г, 63%) як твердого продукту;  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,58-7,52 (m, 2H), 7,50-7,44 (m, 3H), 7,22 (t, 1H), 7,18 (br s, 1H), 6,96 (dd, 1H), 7,64 (dd, 1H), 5,82 (t,

1H), 3,92 (t, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,18-3,06 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,88-1,80 (m, 4H), 1,50-1,40 (m, 2H), 0,98 (t, 3H); <sup>13</sup>C ЯМР (125МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 168,4, 159,2, 159,0, 139,6, 135,8, 131,7, 130,0, 129,0, 128,9, 125,0, 112,4, 110,8, 106,1, 66,2, 42,7, 40,4, 30,5, 28,9, 25,2, 20,3, 13,8; Мас-спектр: [M+H]<sup>+</sup> 472.

#### Приклад 8

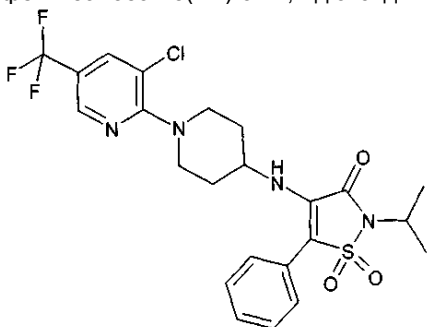
2-Ізопропіл-4-[(2-феноксietiл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид



Розчин 4-хлор-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду (0,200г, 0,700ммоль), ТЕА (0,106г, 1,050ммоль) та 2-феноксietiламіну (0,144г, 1,050ммоль) у MeCN (3мл) гріли при 120°C у мікрохвильовому реакторі протягом 5 хвилин. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (Horizons Biotage), застосовуючи 65:35 суміш гептану та EtOAc як елюант для отримання заголовної сполуки (0,262г, 97%); <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,57-7,54 (m, 2H), 7,49-7,45 (m, 3H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,02-6,97 (m, 1H), 6,86-6,83 (m, 2H), 5,71-5,66 (br m, 1H), 4,46-4,39 (m, 1H), 3,89 (t 2H), 3,27 (q 2H), 1,60 (d 6H); <sup>13</sup>C ЯМР (125МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 158,5, 158,2, 135,6, 131,7, 130,0, 129,8, 129,1, 125,1, 121,8, 114,7, 108,0, 65,8, 47,8, 43,6, 20,4; Мас-спектр: M-H<sup>+</sup> 387.

#### Приклад 9

4-({1-[3-Хлор-5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл}аміно)-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

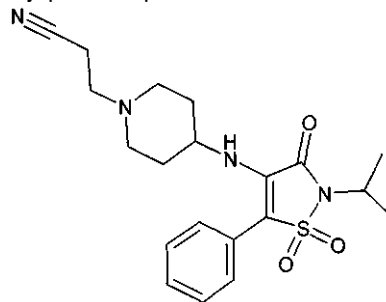


Розчин 4-хлор-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду (0,200г, 0,700ммоль), ТЕА (0,106г, 1,050ммоль) та 1-[3-хлор-5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]піперидин-4-аміну (0,294г, 1,050ммоль) у MeCN (мл) гріли у мікрохвильовому реакторі при 120°C протягом 30 хвилин. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (Horizons Biotage), застосовуючи 1:1 суміш гептану та EtOAc як елюант, для отримання заголовної сполуки (0,344г, 93%); <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,34-8,33 (m, 1H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,57-7,54 (m, 2H), 7,49-7,46 (m, 3H), 5,27 (d, 1H), 4,47-4,39 (m, 1H), 3,85-3,78 (m, 2H), 3,24-3,14 (m, 1H), 2,55-2,48 (m, 2H), 1,82-1,76 (m, 2H), 1,60 (d 6H), 1,56-1,48 (m, 2H); <sup>13</sup>C ЯМР (125МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 160,0, 158,7, 143,1, 136,2, 134,5, 131,8, 130,2,

129,0, 125,3, 121,3, 120,6, 120,3, 107,1, 66,1, 50,3, 47,9, 47,4, 32,4, 20,4; Мас-спектр: MH<sup>+</sup> 529.

#### Приклад 10

3-{4-[(2-Ізопропіл-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]піперидин-1-іл}пропаннітрил



Розчин 4-хлор-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду (0,200г, 0,700ммоль), ТЕА (0,283г, 2,800ммоль) та 3-(4-амінопіперидин-1-іл)пропаннітрилу (0,161г, 1,050ммоль) у ДМФ (3мл) гріли у мікрохвильовому реакторі при 120°C протягом 10 хвилин. Додавали воду та суміш екстрагували EtOAc. Органічну фазу випарювали та залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (Horizons Biotage), застосовуючи суміш гептану та EtOAc (20:80) до 100% EtOAc, тоді суміш MeOH та EtOAc (1:99) як елюант, для отримання заголовної сполуки (0,25г, 89%); <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,54-7,51 (m, 2H), 7,49-7,44 (m, 3H), 5,20 (brd 1H), 4,46-4,38 (m, 1H), 3,01-2,91 (br m, 1H), 2,70-2,65 (br m, 2H), 2,55 (t, 2H), 2,41 (t 2H), 1,74-1,63 (m, 4H), 1,60 (d 6H), 1,44-1,35 (m, 2H); <sup>13</sup>C ЯМР (125МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 158,7, 134,5, 131,8, 130,1, 128,9, 125,3, 118,8, 106,8, 53,3, 51,5, 50,0, 47,8, 32,4, 20,4, 16,4; Мас-спектр: M-H<sup>+</sup> 403.

#### Приклад 11

2-Ізопропіл-5-феніл-4-[(4-фенілбутил)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Розчин 4-хлор-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду (0,150г, 0,521ммоль), ТЕА (0,079г, 0,782ммоль) та 4-фенілбутиламіну (0,117г, 0,782ммоль) у MeCN (3мл) гріли у мікрохвильовому реакторі при 120°C протягом 5 хвилин. Реакційну суміш випарювали та залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (Horizons Biotage), застосовуючи 75:25 суміш гептану та EtOAc як елюант, для отримання заголовної сполуки (0,174г, 84%); <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,52-7,48 (m, 2H), 7,45-7,41 (m, 3H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 1H), 7,10-7,06 (m, 2H), 5,28-5,23 (m, 1H), 4,45-4,38 (m, 1H), 2,89-2,84 (m, 2H), 2,49-2,44 (m, 2H), 1,59 (d, 6H), 1,43-1,38 (m, 4H); <sup>13</sup>C ЯМР (125МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 158,8, 141,8, 135,6, 131,8, 129,8, 128,8, 128,6, 128,5, 126,2, 125,3, 106,8, 47,7, 44,2, 35,4, 29,2, 28,3, 20,4; Мас-спектр: M-H<sup>+</sup> 399.

#### Приклад 12

2-трет-Бутил-4-({3-[3-(гідроксиметил)феноксипропіл]аміно}-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Суміш 3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропіл 4-метилбензолсульфонату (0,120г, 0,244ммоль), 3-(гідроксиметил)фенолу (0,030г, 0,244ммоль) та K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,168г, 1,218ммоль) у MeCN (2мл) гріли у

мікрохвильовому реакторі при 120°C протягом 25 хвилин. Реакційну суміш фільтрували, випарювали та залишок очищали двічі хроматографією на колонці з силікагелем (Horizons Biotage), застосовуючи 50% EtOAc у гексані та тоді 0-10%EtOAc у ДХМ як елюент, для отримання заголовної сполуки (0,049мг, 45%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,54-7,7,46(m, 2H), 7,45-7,40(m, 3H), 7,30-7,24(m, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 5,73 (t, 1H), 4,69(s, 2H), 3,92 (t, 2H), 3,11-3,06(m, 2H), 1,88-1,80(m, 2H), 1,74(s, 9H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,8, 158,8, 142,9, 135,4, 131,8, 129,9, 129,8, 128,8, 125,3, 119,8, 113,9, 112,9, 107,2, 66,0, 65,4, 61,7, 42,4, 28,9, 27,8; Мас-спектр  $\text{M}+\text{H}^+$  445.

#### Приклад 13

2-трет-Бутил-4-[(3-(2-метоксифенокси)пропіл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували, як описано у прикладі 12, з 2-метоксифенолу та 3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропіл 4-метилбензолсульфонату із часом реакції 15 хвилин. Очищали хроматографією на колонці з силікагелем (Horizons Biotage), застосовуючи 15% EtOAc у петролейному етері 40-60°C як елюент, для отримання заголовної сполуки (0,077мг, 72%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,54-7,50(m, 2H), 7,43-7,40(m, 3H), 6,97-6,94(m, 1H), 6,92-6,88(m, 2H), 6,81 (dd, 1H), 5,88 (t, 1H), 3,94 (t, 2H), 3,89(s, 3H), 3,14-3,09(m, 2H), 1,88-1,84(m, 2H), 1,75(s, 9H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,8, 149,9, 148,1, 135,6, 131,8, 129,7, 128,8, 125,5, 121,9, 120,9, 113,8, 111,9, 106,9, 67,5, 61,6, 55,9, 42,6, 29,1, 27,9; Мас-спектр  $\text{M}+\text{H}^+$  445.

#### Приклад 14

2-трет-Бутил-4-[(3-[4-(гідроксиметил)фенокси]пропіл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували, як описано у прикладі 12, з 4-(гідроксиметил)фенолу та 3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропіл 4-метилбензолсульфонату. Очищали хроматографією на колонці з силікагелем (Horizons Biotage), застосовуючи 0-10% EtOAc у ДХМ як елюент, для отримання заголовної сполуки (0,037мг, 34%) як твердого продукту.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,54-7,48(m, 2H), 7,46-7,40(m, 3H), 7,29 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 5,74 (t, 1H), 4,64(s, 2H), 3,90 (t, 2H), 3,11-3,00(m, 2H), 1,87-1,82(m, 2H), 1,75(s, 9H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,8, 158,2, 135,3, 133,8, 131,8, 129,8, 128,9, 128,8, 125,3, 114,7, 107,2, 66,1, 65,2, 61,7, 42,5, 28,9, 27,8; Мас-спектр  $\text{M}+\text{H}^+$  445.

#### Приклад 15

N-(3-{3-[(2-трет-Бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропокси}феніл)ацетамід

Суміш 2-трет-бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду (0,150г, 0,500ммоль) та 3-(3-амінопропілокси)ацетаніліду (0,208г, 1,000ммоль) у MeCN (2мл) гріли у мікрохвильовому реакторі при 120°C протягом 15 хвилин. Суміш випарювали та залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (Horizons Biotage), застосовуючи 50-

65% EtOAc у гексані як елюент, для отримання заголовної сполуки (0,204мг, 87%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,56-7,50(m, 2H), 7,48-7,42(m, 3H), 7,30-7,24(m, 1H), 7,24-7,18(m, 2H), 6,94 (dd, 1H), 6,62 (dd, 1H), 5,69 (t, 1H), 3,88 (t, 2H), 3,12-3,04(m, 2H), 2,18(s, 3H), 1,86-1,80(m, 2H), 1,74(s, 9H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168,4, 160,0, 159,4, 139,8, 135,8, 131,8, 129,9, 129,8, 128,8, 125,6, 112,4, 110,9, 106,1, 66,0, 61,8, 42,3, 28,9, 27,8, 25,2; Мас-спектр  $\text{M}+\text{H}^+$  472.

#### Приклад 16

2-трет-Бутил-4-[(3-(2-флуорфенокси)пропіл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували, як описано у прикладі 12, з 2-флуорфенолу та 3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропіл 4-метилбензолсульфонату із часом реакції 15 хвилин. Реакційну суміш випарювали та залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (Horizons Biotage), застосовуючи 15% EtOAc у петролейному етері 40-60°C як елюент, і розчиняли у EtOAc. Фракції, що містять продукт, випарювали та залишок промивали водним  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2M) та випарювали для отримання заголовної сполуки (0,063г, 62%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,54-7,50(m, 2H), 7,45-7,40(m, 3H), 7,11-7,03(m, 2H), 6,94-6,85(m, 2H), 5,57 (t, 1H), 3,91 (t, 2H), 3,15-3,10(m, 2H), 1,90-1,82(m, 2H), 1,74(s, 9H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,8, 153,9, 152,0, 146,8, 146,7, 135,3, 131,8, 129,8, 128,8, 125,2, 124,6, 124,5, 121,9, 121,8, 116,6, 116,5, 115,5, 107,4, 67,2, 61,7, 41,7, 29,2, 27,8; Мас-спектр  $\text{M}+\text{H}^+$  433.

#### Приклад 17

2-(4-{3-[(2-трет-Бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропокси}феніл)-N,N-диметилацетамід

Заголовну сполуку отримували, як описано у прикладі 12, з 2-(4-гідроксифеніл)-N,N-диметилацетаміду та 3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропіл 4-метилбензолсульфонату. Реакційну суміш випарювали, очищали двічі хроматографією на колонці з силікагелем (Horizons Biotage), застосовуючи 75-85% EtOAc у петролейному етері 40-60°C та тоді 50% ДХМ у EtOAc як елюент, для отримання заголовної сполуки (0,072г, 59%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,54-7,49(m, 2H), 7,46-7,42(m, 3H), 7,18 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 5,76 (t, 1H), 3,87 (t, 2H), 3,66(s, 2H), 3,08(m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,98(s, 3H), 1,83(m, 2H), 1,74(s, 9H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171,5, 159,8, 157,4, 135,3, 131,8, 130,1, 129,7, 128,8, 127,8, 125,3, 114,8, 107,1, 66,1, 61,7, 42,5, 40,3, 37,9, 35,9, 28,9, 27,8; Мас-спектр  $\text{M}+\text{H}^+$  500.

#### Приклад 18

2-трет-Бутил-4-[(3-(2-хлорфенокси)пропіл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували, як описано у прикладі 12, з 2-хлорфенолу та 3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропіл 4-метилбензолсульфонату із часом реакції 15 хвилин. Реакційну суміш випарювали та сирий продукт очищали хроматографією на колон-

ці з силікагелем (Horizons Biotage), застосовуючи 15% EtOAc у петролейному етері 40-60°C як елюент, для отримання заголовної сполуки (0,085г, 77%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,53-7,50(m, 2H), 7,44-7,42(m, 3H), 7,36 (dd, 1H), 7,19(dt, 1H), 7,6,92(dt, 1H), 6,83 (dd, 1H), 5,56 (t, 1H), 3,89 (t, 2H), 3,28(m, 2H), 1,88-1,84(m, 2H), 1,74(s, 9H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,8, 154,2, 135,3, 131,8, 130,6, 129,8, 128,8, 127,9, 125,2, 123,4, 122,1, 113,7, 107,4, 66,7, 61,7, 41,8, 29,2, 27,8; Мас-спектр  $\text{M}+\text{H}^+$  449.

#### Приклад 19

2-трет-Бутил-4-[[3-(3-метоксифенокси)пропіл]аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували, як описано у прикладі 12, з 3-метоксифенолу та 3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропіл 4-метилбензолсульфонату із часом реакції 15 хвилин. Реакційну суміш випарювали та сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем (Horizons Biotage), застосовуючи 15% EtOAc у петролейному етері 40-60°C як елюент, для отримання заголовної сполуки (0,070г, 65%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,54-7,45(m, 2H), 7,45(m, 3H), 7,18 (t, 1H), 6,53 (dd, 1H), 6,48-6,42(m, 2H), 5,79 (t, 1H), 3,89 (t, 2H), 3,82(s, 3H), 3,12-3,06(m, 2H), 1,86-1,82(m, 2H), 1,75(s, 9H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  161,1, 159,8, 159,7, 135,3, 131,8, 130,2, 129,7, 128,8, 125,3, 107,2, 107,1, 106,6, 101,2, 66,2, 61,7, 55,5, 42,6, 28,9, 27,8; Мас-спектр  $\text{M}+\text{H}^+$  445.

#### Приклад 20

(3-{3-[(2-трет-Бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропокси}феніл)оцтова кислота

Суміш метил (3-{3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропокси}феніл)ацетату (приклад 21) (0,087г, 0,179ммоль) та Lil (0,239г, 1,788ммоль) у піридині (2мл) гріли при 120°C протягом 18 годин. EtOAc додавали та суміш промивали 1 Н HCl, випарювали до сухого стану та залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (Horizons Biotage), застосовуючи 0-12% MeOH (+1% AcOH) у EtOAc як елюент, для отримання заголовної сполуки (0,033г, 39%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,54-7,46(m, 2H), 7,45-7,40(m, 3H), 7,25 (t, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,82-6,75(m, 2H), 5,73 (t, 1H), 3,87 (t, 2H), 3,63(s, 2H), 3,10-3,04(m, 2H), 1,87-1,79(m, 2H), 1,74(s, 9H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  176,7, 159,8, 158,7, 135,4, 135,0, 131,8, 129,9, 129,8, 128,8, 125,3, 122,4, 115,7, 113,6, 107,2, 65,9, 61,7, 42,3, 41,2, 29,0, 27,8; Мас-спектр:  $\text{M}2\text{H}^+$  472.

#### Приклад 21

Метил (3-{3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропокси}феніл)ацетат

Заголовну сполуку отримували, як описано у прикладі 12, з метил (3-гідроксифеніл)ацетату та 3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропіл 4-метилбензолсульфонату. Реакційну суміш випа-

рювали та залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (Horizons Biotage), застосовуючи 20-40% EtOAc у петролейному етері 40-60°C як елюент. Фракції, що містять продукт, випарювали та залишок розчиняли у EtOAc, промивали водним  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2М) та випарювали, отримуючи заголовну сполуку (0,097г, 66%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,55-7,48(m, 2H), 7,46-7,40(m, 3H), 7,26 (t, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,82-6,78(m, 2H), 5,76 (t, 1H), 3,90 (t, 2H), 3,72(s, 3H), 3,61(s, 2H), 3,14-3,06(m, 2H), 1,90-1,80(m, 2H), 1,75(s, 9H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172,1, 159,8, 158,7, 135,7, 135,3, 131,8, 129,9, 129,8, 128,8, 125,3, 122,3, 115,5, 113,4, 107,2, 65,9, 61,7, 52,3, 42,4, 41,4, 29,0, 27,8; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  487.

#### Приклад 22

2-трет-Бутил-5-феніл-4-[[3-(піридин-4-ілокси)пропіл]аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували, як описано у прикладі 12, з 4-гідроксипіридину та 3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропіл 4-метилбензолсульфонату із часом реакції 15 хвилин. EtOAc додавали до реакційної суміші та суміш промивали водою, розсолом та випарювали. Залишок очищали двічі хроматографією на колонці з силікагелем (Horizons Biotage), застосовуючи 50-80% EtOAc у гексані, тоді 50% EtOAc у ДХМ як елюент, для отримання заголовної сполуки (0,035г, 35%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,44 (d, 2H), 7,54-7,48(m, 2H), 7,48-7,41 (m, 3H), 6,75 (d, 2H), 5,64 (t, 1H), 3,91 (t, 2H), 3,114-3,08(m, 2H), 1,90-1,82(m, 2H), 1,74(s, 9H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  164,5, 159,8, 151,4, 135,2, 131,8, 129,9, 128,9, 125,2, 110,3, 107,6, 65,7, 61,8, 41,9, 28,8, 27,9; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  416.

#### Приклад 23

4-(Бензиламіно)-2-трет-бутил-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Суміш 2-трет-бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду (0,150г, 0,500ммоль) та бензиламіну (0,110мл, 1,001ммоль) у ДМФ (2мл) гріли у мікрохвильовому реакторі при 120°C протягом 15 хвилин. EtOAc додавали, суміш промивали розсолом та випарювали до сухого стану. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (Horizons Biotage), застосовуючи 15-20% EtOAc у петролейному етері 40-60°C як елюент, для отримання заголовної сполуки (0,095г, 51%) як твердого продукту.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,50-7,38(m, 5H), 7,34-7,25(m, 3H), 7,06-6,98(m, 2H), 5,55(bs, 1H), 4,02 (d, 2H), 1,77(9H, s);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,8, 136,8, 133,0, 131,9, 129,8, 129,0, 128,7, 128,2, 127,6, 124,8, 108,2, 61,6, 48,4, 27,9; Мас-спектр  $\text{M}+\text{H}^+$  371.

#### Приклад 24

2-трет-Бутил-5-феніл-4-[(2-фенілетил)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Суміш 2-трет-бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду (0,150г, 0,500ммоль) та (2-фенілетил)аміну (0,121г, 1,001ммоль) у MeCN (2мл) гріли у мікрохвильовому реакторі при 120°C протягом 15 хвилин. Реакційну суміш випарювали та залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (Horizons Biotage), застосовуючи 15-



20% EtOAc у петролейному етері 40-60°C для отримання заголовної сполуки (0,124г, 65%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,58-7,51(m, 2H), 7,51-7,45(m, 3H), 7,30-7,18(m, 3H), 6,87 (d, 2H), 5,35 (t, 1H), 3,14(q, 2H), 2,62 (t, 2H), 1,73(s, 9H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,8, 137,6, 135,0, 131,8, 129,9, 128,9, 128,7, 127,0, 125,4, 107,5, 61,7, 45,1, 36,0, 27,8; Мас-спектр  $\text{M}+\text{H}^+$  384.

#### Приклад 25

2-трет-Бутил-5-феніл-4-[(3-фенілтіо)пропіл]аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували, як описано у прикладі 12, з 2-трет-бутил-4-[(3-хлорпропіл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду та тіофенолу при 100°C протягом 45 хвилин. Реакційну суміш фільтрували, випарювали до сухого стану та залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (Horizons Biotage), застосовуючи 10-20% EtOAc у гексані як елюент, для отримання заголовної сполуки (0,076г, 65%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,52-7,48 (m, 2H), 7,46-7,38 (m, 3H), 7,32-7,18 (m, 5H), 5,32 (t, 1H), 3,02-2,96 (m, 2H), 2,70 (t, 2H), 1,74(s, 9H), 1,68-1,60 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,8, 135,6, 135,1, 131,8, 129,4, 129,9, 129,3, 128,9, 126,7, 125,1, 107,5, 61,8, 42,8, 31,0, 28,9, 27,9; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  431.

#### Приклад 26

2-трет-Бутил-4-[(3-феноксипропіл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували, як описано у прикладі 24, з (3-феноксипропіл)аміну та 2-трет-бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (Horizons Biotage), застосовуючи 17-20% EtOAc у гексані як елюент, для отримання заголовної сполуки (0,152г, 73%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,52-7,47 (m, 2H), 7,44-7,38 (m, 3H), 7,32-7,24 (m, 2H), 6,95 (t, 1H), 6,84 (d, 2H), 5,74 (t, 1H), 3,87 (t, 2H), 3,12-3,04 (m, 2H), 1,86-1,78 (m, 2H), 1,72(s, 9H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,8, 158,8, 135,3, 131,8, 129,7, 128,7, 125,3, 121,3, 114,6, 107,2, 65,9, 61,7, 42,5, 29,0, 27,8; Мас-спектр  $\text{M}+\text{H}^+$  415.

#### Приклад 27

2-трет-Бутил-4-[(3-(3-хлорфенокси)пропіл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували, як описано у прикладі 12, з 3-хлорфенолу та 3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропіл 4-метилбензолсульфонату із часом реакції 15 хвилин. Реакційну суміш випарювали та очищали хроматографією на колонці з силікагелем (Horizons Biotage), застосовуючи 15% EtOAc у петролейному етері 40-60°C як елюент, для отримання заголовної сполуки (0,079г, 72%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,54-7,50 (m, 2H), 7,46-7,40 (m, 3H), 7,20 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,84(s, 1H), 6,75 (dd, 1H), 5,67 (t, 1H), 3,86 (t, 1H), 3,11-3,04 (m, 2H), 1,86-1,80 (m, 2H), 1,75(s, 9H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,8, 159,3, 135,3, 135,1, 131,8, 130,5, 129,8, 128,8, 125,3, 121,5, 115,0, 113,2, 107,4, 66,2, 61,7, 42,4, 28,9, 27,8; Мас-спектр  $\text{M}+\text{H}^+$  449.

#### Приклад 28

Метил 3-{3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропокси}бензоат

Заголовну сполуку отримували, як описано у прикладі 12, з метил 3-гідроксибензоату та 3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропіл 4-метилбензолсульфонату із часом реакції 15 хвилин. Реакційну суміш випарювали та залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (Horizons Biotage), застосовуючи ДХМ як елюент, для отримання заголовної сполуки (0,077г, 54%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,66 (d, 1H), 7,54-7,48 (m, 3H), 4,47-7,42 (m, 3H), 7,36 (t, 1H), 7,07 (dd, 1H), 5,70 (t, 1H), 3,94-3,90 (m, 5H), 3,13-3,08 (m, 2H), 1,90-1,84 (m, 2H), 1,75(s, 9H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167,1, 159,8, 158,5, 135,3, 131,8, 131,7, 129,8, 129,7, 128,8, 125,3, 122,6, 120,2, 114,6, 107,3, 66,2, 61,7, 52,4, 42,3, 28,9, 27,8; Мас-спектр  $\text{M}+\text{H}^+$  473.

#### Приклад 29

2-Бензил-5-феніл-4-[(4-фенілбутил)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-Бутил-5-феніл-4-[(4-фенілбутил)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид (приклад 1) (0,150г, 0,36ммоль) розчиняли у ТФК (3мл) та гріли у мікrohrвильовому реакторі при 120°C протягом 20 хвилин. Реакційну суміш концентрували та залишок знов розчиняли у ДХМ та випарювали. Сирий продукт розчиняли у сухому MeCN (3мл) та додавали калій карбонат (0,251г, 1,82ммоль) та бензилбромід (0,075г, 0,44ммоль). Реакційну суміш гріли при 120°C протягом 15 хвилин та тоді при 130°C протягом 5 хвилин у мікrohrвильовому реакторі. Реакційну суміш очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 90:10 суміш гексану та EtOAc як елюант, для отримання заголовної сполуки (0,088г, 54%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,55-7,49 (m, 4H), 7,48-7,31 (m, 6H), 7,31-7,25 (m, 2H), 7,23-7,17 (m, 1H), 7,11-7,05 (m, 2H), 5,31-5,25 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 2,90-2,82 (m, 2H), 2,50-2,42 (m, 2H), 1,45-1,33 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,3, 141,7, 135,6, 134,6, 131,8, 130,0, 129,0, 128,9, 128,9, 128,6, 128,5, 128,5, 126,2, 125,1, 107,0, 44,2, 43,8, 35,4, 29,2, 28,3; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  447.

#### Приклад 30

4-{3-[(2-трет-Бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропокси}феніл)оцтова кислота

Заголовну сполуку отримували, як описано у прикладі 20, з метил 4-{3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропокси}феніл)ацетату (приклад 32). Реакційну суміш випарювали та залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (Horizons Biotage), застосовуючи 5% MeOH (+0,5% AcOH) у EtOAc як елюант, для отримання заголовної сполуки (0,05г, 8%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,52-7,44 (m, 5H), 7,17 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,53(s, 2H), 3,08 (t, 2H), 1,79-1,74 (m, 2H), 1,17(s, 9H); Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  473.

#### Приклад 31

2-трет-Бутил-4-[(3-(3-флуорфенокси)пропіл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували, як описано у прикладі 12, з 3-флуорфенолу та 3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропіл 4-метилбензолсульфонату із часом реакції 15 хвилин. Реакційну суміш випарювали та залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (Horizons Biotage), застосовуючи 15% EtOAc у гексані як елюент, для отримання заголовної сполуки (0,069г, 65%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,54-7,50 (m, 2H), 7,46-7,42 (m, 3H), 7,26-7,20 (m, 1H), 6,70-6,60 (m, 2H), 6,59-6,55 (m, 1H), 5,69 (t, 1H), 3,86 (t, 1H), 3,12-3,07(q, 2H), 1,90-1,82 (m, 2H), 1,75(s, 9H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  164,8, 162,8, 159,9, 159,8, 135,3, 131,8, 130,5, 130,4, 129,8, 128,8, 125,3, 110,4, 108,2, 108,1, 107,3, 102,5, 102,3, 66,3, 61,7, 42,3, 28,9, 27,8; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  433.

#### Приклад 32

Метил 4-[(3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропокси)феніл]ацетат

Заголовну сполуку отримували, як описано у прикладі 12, з метил 4-гідроксифеніл]ацетату та 3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропіл 4-метилбензолсульфонату із часом реакції 30 хвилин. Реакційну суміш випарювали та залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (Horizons Biotage), застосовуючи 25% EtOAc у гексані як елюент, для отримання заголовної сполуки (0,079г, 75%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,52-7,44 (m, 2H), 7,14-7,38 (m, 3H), 7,17 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 5,72 (t, 1H), 3,85 (t, 2H), 3,68(s, 3H), 3,56(s, 2H), 3,10-3,00 (m, 2H), 1,84-1,78 (m, 2H), 1,72(s, 9H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172,5, 159,8, 157,7, 135,3, 131,8, 130,7, 130,5, 129,7, 128,8, 126,8, 125,3, 115,7, 114,7, 107,2, 66,1, 61,7, 52,2, 42,4, 40,5, 28,9, 27,8; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  487.

#### Приклад 33

2-трет-Бутил-4-[(3-(4-флуорфенокси)пропіл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували, як описано у прикладі 5, з 2-трет-бутил-4-[(3-бромпропіл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду та 4-флуорфенолу, застосовуючи 3 еквіваленти  $\text{K}_2\text{CO}_3$  та із нагрівання при 80°C протягом 15 хвилин, 100°C протягом 1 години та 120°C протягом 1 години. Реакційну суміш випарювали до сухого стану та залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (Horizons Biotage), застосовуючи 12-20% EtOAc у петролейному етері 40-60°C як елюент, для отримання заголовної сполуки (0,007г, 31%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,54-7,50 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 3H), 7,00-6,96 (m, 2H), 6,82-6,78 (m, 2H), 5,76 (t, 1H), 3,86 (t, 2H), 3,11-3,02 (m, 2H), 1,88-1,80 (m, 2H), 1,75(s, 9H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,8, 158,1, 154,7, 156,7, 135,3, 131,8, 129,7, 128,8, 125,3, 116,2, 160,0, 115,6, 115,5, 107,2, 66,7, 61,7, 42,5, 28,9, 27,8; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  433.

#### Приклад 34

2-Ізопропіл-5-феніл-4-[(1-(4-(трифлуорметил)піримідин-2-іл)піперидин-4-іл)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

4-Хлор-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид (0,200г, 0,70ммоль), 1-(4-трифлуорметил-піримідин-2-іл)-піперидин-4-іламін (0,190г, 0,77ммоль) та TEA (0,078г, 0,77ммоль) розчиняли у сухому MeCN (3мл) та гріли у мікрохвильовому реакторі при 120°C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 65:35 суміш гептану та EtOAc як елюант, для отримання заголовної сполуки (0,280г, 81%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,45-8,41 (m, 1H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,49-7,42 (m, 3H), 6,74-6,70 (m, 1H), 5,26-5,19 (m, 1H), 4,59-4,51 (m, 2H), 4,41 (гепт, 1H), 3,26-3,16 (m, 1H), 2,58-2,49 (m, 2H), 1,78-1,71 (m, 2H), 1,57 (d, 6H), 1,35-1,24 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  161,2, 160,3, 158,7, 156,6, 156,3, 134,5, 131,9, 130,2, 129,0, 125,3, 121,8, 119,6, 107,2, 104,9, 50,7, 47,9, 42,4, 32,2, 20,4; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  496.

#### Приклад 35

3-[(2-трет-Бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропіл 4-гідроксибензоат

Заголовну сполуку отримували, як описано у прикладі 5, з 2-трет-бутил-4-[(3-бромпропіл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду та 4-гідроксибензойної кислоти із часом реакції 1,5 години. Реакційну суміш підкислювали HCl (1H) та екстрагували EtOAc. Органічні шари поєднували та випарювали до сухого стану. Залишок розтирали на порошок у MeOH, розчинник декантували та залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (Horizons Biotage), застосовуючи 50% EtOAc у петролейному етері 40-60°C як елюент, для отримання заголовної сполуки (0,028г, 21%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7,80 (d, 2H), 7,62(bs, 1H), 7,56-7,48 (m, 2H), 7,56-7,42 (m, 3H), 5,93 (t, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,08-3,03 (m, 2H), 1,76-1,68 (m, 11H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  166,5, 160,6, 159,8, 135,2, 132,2, 131,8, 129,9, 128,9, 125,0, 122,2, 115,5, 107,4, 62,2, 61,1, 41,1, 28,4, 27,1; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  459.

#### Приклад 36

4-(Бензиламіно)-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

4-Хлор-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид (0,200г, 0,70ммоль), бензиламін (0,082г, 0,77ммоль) та TEA (0,078г, 0,77ммоль) розчиняли у MeCN (3мл) та гріли у мікрохвильовому реакторі при 120°C протягом 5 хвилин. Реакційну суміш очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 75:25 суміш гептану та EtOAc як елюант, для отримання заголовної сполуки (0,145г, 58%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,49-7,36 (m, 5H), 7,32-7,26 (m, 3H), 7,05-7,00 (m, 2H), 5,60-5,51 (m, 1H), 4,43 (ep, 1H), 4,08-4,02 (m, 2H), 1,61 (d, 6H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  158,6, 136,5, 135,2, 131,7, 129,8, 129,0, 128,7, 128,1, 127,5, 124,8, 107,9, 48,3, 47,8, 20,3; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  357.

#### Приклад 37

2-[2-(3-Флуорфеніл)етил]-5-феніл-4-[(4-фенілбутил)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-Бутил-5-феніл-4-[(4-фенілбутил)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид (приклад 1) (0,150г, 0,36ммоль) розчиняли у ТФК (3мл) та гріли у мікрохвильовому реакторі при 120°C протягом 20 хвилин. Розчинник випарювали та сирий продукт знов випарювали з ДХМ (2×5мл). Сирий продукт, калій карбонат (0,251г, 1,82ммоль) та 3-флуорфенетилбромід (0,221г, 1,09ммоль) розчиняли у сухому MeCN (3мл) та гріли у мікрохвильовому реакторі при 140°C протягом 10 хвилин. Реакційну суміш очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 85:15 суміш гептану та EtOAc як елюант, для отримання заголовної сполуки (0,113г, 65%). <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,55-7,41 (m, 5H), 7,34-7,25 (m, 3H), 7,23-7,17 (m, 1H), 7,14-7,01 (m, 4H), 7,00-6,93 (m, 1H), 5,28-5,19 (m, 1H), 3,98-3,90 (m, 2H), 3,18-3,10 (m, 2H), 2,91-2,83 (m, 2H), 2,50-2,43 (m, 2H), 1,44-1,36 (m, 4H); <sup>13</sup>C ЯМР (125МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 164,1, 162,2, 159,1, 141,7, 140,3, 140,2, 135,6, 131,8, 130,4, 130,3, 130,0, 128,9, 128,6, 128,5, 126,2, 125,0, 124,8, 116,2, 116,0, 114,1, 113,9, 107,0, 44,2, 41,1, 35,4, 34,4, 29,2, 28,3; Мас-спектр: M-H<sup>+</sup> 479.

#### Приклад 38

4-[(cis-4-Гідроксициклогексил)аміно]-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку виділяли розділенням суміші цис та транс ізомерів 4-[(4-гідроксициклогексил)аміно]-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду (50:50, 130мг) PXBT (C8, 0,05M NH<sub>4</sub>OAc (pH=4,1):MeCN 1:1), що дає заголовну сполуку (52мг). <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,53-7,48 (m, 2H), 7,45-7,41 (m, 3H), 5,32-5,24 (m, 1H), 4,40 (Гей, 1H), 3,78-3,71 (m, 1H), 3,05-2,94 (m, 1H), 1,62-1,40 (m, 6H), 1,58 (d, 6H), 1,32-1,13 (m, 2H); <sup>13</sup>C ЯМР (125МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 158,9, 134,5, 131,9, 129,9, 128,9, 125,5, 106,3, 65,7, 50,5, 47,8, 31,1, 27,4, 20,4; Мас-спектр: M-H<sup>+</sup> 365.

#### Приклад 39

2-трет-Бутил-4-[(4-феноксибутил)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували як описано у прикладі 24 з 1 еквіваленту (4-феноксибутил)аміну, 2-трет-бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду та 1 еквіваленту TEAat 100°C. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (Horizons Biotage), застосовуючи 10-20% EtOAc у гексані як елюант, що дає заголовну сполуку (0,172г, 80%) як твердий продукт. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,54-7,50 (m, 2H), 7,44-7,38 (m, 3H), 7,32-7,25 (m, 2H), 6,96 (t, 1H), 6,83 (d, 2H), 5,34 (t, 1H), 3,81 (t, 2H), 2,98-2,90 (m, 2H), 1,75(s, 9H), 1,64-1,53 (m, 4H); <sup>13</sup>C ЯМР (125МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 159,9, 158,9, 135,2, 131,8, 129,8, 129,7, 128,8, 125,3, 121,0, 114,6, 107,2, 67,1, 61,7, 43,9, 27,9, 26,6, 26,4; Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 429.

#### Приклад 40

2-трет-Бутил-4-[(3-[(1-оксі-1піридин-3-іл)окси]пропіл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-Бутил-5-феніл-4-[(3-(піридин-3-ілокси)пропіл)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид (приклад 5) (0,202г, 0,49ммоль) розчиняли у сухому ДХМ (15мл) та охолоджували до 0°C льодяною

банею. мПХБК (70%) (0,120г, 0,53ммоль) додавали та льодяну баню видаляли та реакційній суміші давали досягти кімнатної температури. Після перемішування протягом 2 годин реакційну суміш екстрагували насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (20мл) та розсоллом (20мл). Органічну фазу сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та випарювали. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 10:90 суміш гептану та EtOAc та тоді ДХМ:MeOH 97:3 як елюант, для отримання заголовної сполуки (0,160г, 76%). <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,90-7,83 (m, 2H), 7,51-7,37 (m, 5H), 7,16-7,09 (m, 1H), 6,80-6,74 (m, 1H), 5,68-5,57 (m, 1H), 3,85-3,76 (m, 2H), 3,09-3,02 (m, 2H), 1,85-1,76 (m, 2H), 1,70 (s, 9H); <sup>13</sup>C ЯМР (125МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 159,8, 157,0, 135,1, 133,0, 131,8, 129,9, 128,9, 128,2, 125,7, 125,2, 113,5, 107,6, 67,0, 61,8, 60,6, 41,7, 32,1, 28,8, 27,8, 22,9; Мас-спектр: M-H<sup>+</sup> 432.

#### Приклад 41

2-трет-Бутил-4-[(2-феноксиетил)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували, як описано у прикладі 24, з (2-феноксиетил)аміну та 2-трет-бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (Horizons Biotage), застосовуючи 15-20% EtOAc у петролейному етері 40-60°C як елюант, для отримання заголовної сполуки (0,026г, 13%). <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,60-7,51 (m, 2H), 4,72-7,42 (m, 2H), 7,29 (t, 2H), 6,99 (t, 1H), 6,84 (d, 2H), 5,67 (t, 1H), 3,89 (t, 2H), 3,25(q, 2H), 1,75(s, 9H); <sup>13</sup>C ЯМР (125МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 159,7, 158,3, 135,2, 131,7, 129,5, 129,8, 129,0, 125,2, 121,7, 114,7, 108,1, 65,9, 61,8, 43,5, 27,8.; Мас-спектр M+H<sup>+</sup> 401.

#### Приклад 42

4-(Бензиламіно)-2-циклопентил-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували з 4-(бензиламіно)-2-трет-бутил-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду (приклад 23) та бромциклопентану подібно описаному у прикладі 2 та 3. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,48-7,36 (m, 5H), 7,31-7,26 (m, 3H), 7,04-6,99 (m, 2H), 5,61-5,53 (m, 1H), 4,39 (p, 1H), 4,05 (d, 2H), 2,27-2,10 (m, 4H), 1,97-1,87 (m, 2H), 1,7-1,6 (m, 2H); <sup>13</sup>C ЯМР (125МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 158,8, 136,5, 135,2, 131,7, 129,8, 128,9, 128,7, 128,1, 127,4, 124,9, 107,9, 55,2, 48,3, 29,4, 24,1; Мас-спектр: M-H<sup>+</sup> 383.

#### Приклад 43

2-трет-Бутил-4-[(3-(4-метоксифенокси)пропіл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували з 4-[(3-бромпропіл)аміно]-2-трет-бутил-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду та 4-метоксифенолу подібно описаному у прикладах 5 та 33 та 35. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,54-7,50 (m, 2H), 7,46-7,42 (m, 3H), 6,86-6,78 (m, 4H), 5,79 (t, 1H), 3,85 (t, 2H), 3,79(s, 3H), 3,12-3,04 (m, 2H), 1,85-1,80 (m, 2H), 1,75(s, 9H); <sup>13</sup>C ЯМР (125МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 159,9, 154,3, 152,7, 135,4, 131,8, 129,7, 128,8, 125,4, 115,5, 114,9, 107,1, 66,8, 61,7, 55,9, 42,6, 29,1, 27,9.; Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 445.

## Приклад 44

4-[(4,4-Дифлуорциклогексил)аміно]-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
4-Хлор-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид (0,155г, 0,54ммоль), 4,4-дифлуорциклогексиламін (0,11г, 0,81ммоль) та ТЕА (0,082г, 0,81ммоль) розчиняли у сухому MeCN (3мл) та гріли у мікрохвильовому реакторі при 130°C протягом 10 хвилин. Реакційну суміш очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 85:15 суміш гексану та EtOAc як елюант, для отримання заголовної сполуки (0,142г, 68%); <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,54-7,49 (m, 2H), 7,49-7,42 (m, 3H), 5,23-5,16 (m, 1H), 4,41 (ep, 1H), 3,10-3,00 (m, 1H), 1,97-1,86 (m, 2H), 1,77-1,68 (m, 2H), 1,57 (d, 6H), 1,49-1,37 (m, 2H), 1,37-1,21 (m, 2H); <sup>13</sup>C ЯМР (125МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 158,6, 134,5, 131,8, 130,3, 129,0, 125,1, 123,9, 122,0, 120,0, 107,3, 49,9, 47,9, 32,1, 31,9, 31,7, 29,0, 28,9, 20,4; Мас-спектр: M-H<sup>+</sup> 385.

## Приклад 45

4-(Бензиламіно)-2-бутил-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
Заголовну сполуку отримували з 2-бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду та бензиламіну подібно описаному у прикладах 6 та 7. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>CN) δ 7,47-7,42 (m, 1H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,23-7,18 (m, 3H), 6,88-6,83 (m, 2H), 6,44-6,35 (m, 1H), 4,16 (d, J=6,6Гц, 2H), 3,68 (t, J=7,3Гц, 2H), 1,82-1,71 (m, 2H), 1,49-1,38 (m, 2H), 0,98 (t, J=7,4Гц, 3H); Мас-спектр: M-H<sup>+</sup> 371.

## Приклад 46

2-Бутил-5-феніл-4-[(2-фенілетил)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
Заголовну сполуку отримували з 2-бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду та 2-фенілетанаміну подібно описаному у прикладах 6 та 7. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,58-7,52 (m, 2H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,30-7,20 (m, 4H), 6,88 (dd, 2H), 5,38 (t, 1H), 3,70 (t, 2H), 3,18(dt, 2H), 2,62 (t, 2H), 1,88-1,78 (m, 2H), 1,50-1,40 (m, 2H), 0,98 (t, 2H); <sup>13</sup>C ЯМР (125МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 159,4, 137,8, 137,5, 131,8, 130,0, 129,0, 128,9, 128,7, 127,1, 125,2, 107,2, 45,1, 40,4, 36,0, 30,4, 20,3, 13,8; Мас-спектр M-H<sup>+</sup> 385.

## Приклад 47

2-Бутил-4-[(4-(дифлуорметокси)бензил)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
Заголовну сполуку отримували з 2-бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду та 1-[4-(дифлуорметокси)феніл]метанаміну, подібно описаному у прикладах 6 та 7. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>CN) δ 7,46-7,41 (m, 1H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,29-7,25 (m, 2H), 6,98-6,93 (m, 2H), 6,86-6,81 (m, 2H), 6,72 (t, J=74,4Гц, 1H), 6,48-6,39 (m, 1H), 4,16 (d, J=6,6Гц, 2H), 3,67 (t, J=7,2Гц, 2H), 1,81-1,72 (m, 2H), 1,49-1,38 (m, 2H), 0,98 (t, J=7,3Гц, 3H); Мас-спектр: M-H<sup>+</sup> 437.

## Приклад 48

4-[(транс-4-Гідроксициклогексил)аміно]-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
Заголовну сполуку виділяли розділенням суміші цис та транс ізомерів 4-[(4-гідроксициклогексил)аміно]-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду (50:50, 130мг)

PXBT (C8, 0,05M NH<sub>4</sub>OAc (pH=4,1):MeCN 1:1), що дає заголовну сполуку (73мг). <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,52-7,48 (m, 2H), 7,46-7,42 (m, 3H), 5,16-5,08 (m, 1H), 4,39 (ep, 1H), 3,52-3,42 (m, 1H), 2,96-2,85 (m, 1H), 1,82-1,70 (m, 4H), 1,57 (d, 6H), 1,16-1,06 (m, 2H), 0,88-0,77 (m, 2H); <sup>13</sup>C ЯМР (125МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 158,8, 134,7, 131,8, 130,1, 128,9, 125,2, 106,5, 69,4, 51,3, 47,8, 33,5, 31,0, 20,4; Мас-спектр: M-H<sup>+</sup> 365.

## Приклад 49

2-трет-Бутил-4-[(3-гідроксипропіл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
Суміш 2-трет-бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду (0,300г, 1,001ммоль), 3-гідроксипропіламіну (0,08мл, 1,001ммоль) та ТЕА (0,14мл, 1,001ммоль) у MeCN (5мл) перемішували при кімнатній температурі. Після 18 годин суміш випарювали до сухого стану та залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (Horizons Biotage), елюючи 33-80% EtOAc (+0,5% TEA) у петролейному етері 40-60°C для отримання заголовної сполуки (0,145г, 43%). <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,55-7,50 (m, 2H), 7,46-7,42 (m, 3H), 5,77 (t, 1H), 3,62 (q, 2H), 3,01 (q, 2H), 1,74 (s, 9H), 1,63 (qt, 2H); Мас-спектр: M-H<sup>+</sup> 337.

## Приклад 50

5-Феніл-4-[(4-фенілбутил)аміно]-2-(піридин-3-ілметил)ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
Заголовну сполуку отримували з 2-трет-бутил-5-феніл-4-[(4-фенілбутил)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду (приклад 1) та 3-(бромметил)піридину подібно описаному у прикладах 2 та 3. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,80-8,76 (m, 1H), 8,62-8,58 (m, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,53-7,41 (m, 5H), 7,34-7,24 (m, 3H), 7,22-7,17 (m, 1H), 7,09-7,04 (m, 2H), 5,31-5,25 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 2,90-2,83 (m, 2H), 2,49-2,42 (m, 2H), 1,44-1,35 (m, 4H); <sup>13</sup>C ЯМР (125МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 159,1, 150,3, 149,8, 141,6, 136,7, 135,5, 131,7, 130,3, 130,0, 128,8, 128,5, 128,4, 126,1, 124,7, 123,7, 107,0, 44,1, 41,1, 35,3, 29,0, 28,2; Мас-спектр: M-H<sup>+</sup> 448.

## Приклад 51

2-Бутил-4-[(4-гідроксициклогексил)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
Заголовну сполуку отримували з 2-бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду та 4-аміноциклогексанолу подібно описаному у прикладах 6 та 7, отримуючи суміш циста транс ізомерів. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CD<sub>3</sub>CN): δ 0,61-0,72 (m, 2H), 0,95-0,99 (m, 6H), 1,02-1,10 (m, 2H), 1,17-1,27 (m, 2H), 1,38-1,60 (m, 12H), 1,64-1,80 (m, 8H), 2,46 (d, 1H), 2,55 (d, 1H), 2,86-3,05 (m, 2H), 3,29-3,38 (m, 1H), 3,60-3,69 (m, 5H), 5,55-5,66 (m, 2H), 7,47-7,57 (m, 10H).

## Приклад 52

4-{3-[(2-трет-Бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропокс}бензойна кислота  
Метил 4-{3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропокс}бензоат (0,90г, 0,19ммоль) та Lil (0,382г, 2,86ммоль) розчиняли у сухому піридині (1мл) та гріли з дефлегмацією протягом 4 годин та тоді залишали при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш очищали флеш-

хроматографією, застосовуючи спершу гексан та EtOAc та тоді EtOAc та MeOH як елюант, що дає заголовну сполуку (0,003г, 3,4%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ): 7,98 (d, 2H), 7,56-7,48 (m, 5H), 6,90 (d, 2H), 6,02 (t, 1H), 3,90 (t, 2H), 3,12-3,08 (m, 2H), 1,82-1,76 (t, 2H), 1,17 (s, 9H); Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  459.

#### Приклад 53

2-трет-Бутил-4-[[3-(4-хлорфенокси)пропіл]аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували з 4-[(3-бромпропіл)аміно]-2-трет-бутил-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду та 4-хлорфенолу подібно описаному у прикладі 5.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,54-7,48 (m, 2H), 7,46-7,40 (m, 3H), 7,26-7,20 (m, 2H), 6,82-6,76 (m, 2H), 5,72 (t, 1H), 3,86 (t, 2H), 3,11-3,06 (m, 2H), 1,88-1,80 (m, 2H), 1,75 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,8, 157,1, 135,3, 131,8, 129,8, 129,6, 128,8, 126,2, 125,3, 115,9, 107,3, 66,4, 61,7, 42,4, 28,9, 27,8; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  449.

#### Приклад 54

5-Феніл-4-[(4-фенілбутил)аміно]-2-(піридин-4-ілметил)ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували з 2-трет-бутил-5-феніл-4-[(4-фенілбутил)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду (приклад 1) та 4-(хлорметил)піридину подібно описаному у прикладах 2 та 3.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,66-8,60 (m, 2H), 7,54-7,38 (m, 7H), 7,31-7,24 (m, 2H), 7,23-7,16 (m, 1H), 7,10-7,04 (m, 2H), 5,34-5,27 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 2,92-2,84 (m, 2H), 2,50-2,42 (m, 2H), 1,45-1,35 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,3, 150,3, 143,4, 141,5, 135,4, 131,7, 130,0, 128,8, 128,5, 128,4, 126,1, 124,7, 123,1, 107,2, 44,1, 42,3, 35,3, 31,5, 29,0, 28,2; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  448.

#### Приклад 55

4-[(1,3-Бензос1іоксол-5-ілметил)аміно]-2-бутил-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували з 2-бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду та 1-(1,3-бензодіоксол-5-іл)метанаміну подібно описаному у прикладах 6 та 7.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  0,97 (t, 3H), 1,39-1,48 (m, 2H), 1,72-1,80 (m, 2H), 3,67 (t, 2H), 4,05 (d, 2H), 5,91 (s, 2H), 6,26-6,34 (m, 2H), 6,64 (d, 1H), 7,32-7,48 (m, 5H).

#### Приклад 56

4-(2,3-Дигідро-1H-інден-2-іламіно)-2-(2-метоксиетил)-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували з 4-хлор-2-(2-метоксиетил)-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду та індан-2-амінеїну подібно описаному у прикладі 1.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7,65-7,60 (m, 2H), 7,55-7,50 (m, 3H), 7,13-7,11 (m, 4H), 5,90 (d, 1H), 4,06-3,98 (m, 1H), 3,83 (t, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,84-2,81 (m, 4H); Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  399.

#### Приклад 57

2-Бутил-4-[(2-морфолін-4-ілетил)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували з 2-бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду та 2-морфолін-4-ілетанаміну подібно описаному у прикладах 6 та 7.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,58-7,50 (m, 2H), 7,50-7,00 (m, 3H), 6,05 (t, 1H), 3,78-3,65 (m,

6H), 2,92-2,88 (m, 2H), 2,46-2,32 (m, 6H), 1,88-1,80 (m, 2H), 1,50-1,42 (m, 2H), 1,00 (t, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,2, 135,9, 131,6, 129,8, 128,9, 125,3, 107,2, 67,1, 56,4, 53,2, 40,3, 40,2, 30,5, 20,3, 13,8; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  394.

#### Приклад 58

2-трет-Бутил-4-[[3-(4-ізопропілфенокси)пропіл]аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували з 3-[(2-трет-Бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропіл 4-метилбензолсульфонату та 4-ізопропілфенолу подібно описаному у прикладі 12.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,56-7,50 (m, 2H), 7,48-7,42 (m, 3H), 7,16 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 5,78 (t, 1H), 3,88 (t, 2H), 3,10-3,05 (m, 2H), 2,92-2,82 (m, 1H), 1,85-1,80 (m, 2H), 1,75 (s, 9H), 1,24 (d, 6H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,8, 156,6, 141,8, 135,4, 131,8, 129,7, 128,8, 127,5, 125,4, 114,4, 107,1, 66,1, 61,7, 42,6, 33,5, 29,0, 27,9, 24,4; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  457.

#### Приклад 59

4-[(3-Бензил(бутил)аміно)пропіл]аміно)-2-трет-бутил-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували з 4-[(3-бромпропіл)аміно]-2-трет-бутил-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду та N-бензилбутан-і-аміну подібно описаному у прикладі 5.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,52-7,44 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 3H), 7,33-7,30 (m, 2H), 7,30-7,24 (m, 3H), 6,36 (t, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,86-2,78 (m, 2H), 2,40-2,12 (m, 4H), 1,76 (s, 9H), 1,56-1,44 (m, 4H), 1,36-1,24 (m, 2H), 0,91 (t, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,8, 139,4, 135,6, 131,8, 129,4, 129,2, 128,9, 128,4, 127,2, 125,7, 106,3, 61,5, 59,2, 54,1, 52,0, 44,3, 29,2, 27,8, 26,3, 20,9, 14,3; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  484.

#### Приклад 60

2-трет-Бутил-4-[[3-(3,5-діпропоксифенокси)пропіл]аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-Бутил-4-[[3-(3,5-діпропоксифенокси)пропіл]аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували з 4-[(3-бромпропіл)аміно]-2-трет-бутил-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду та 3,5-діпропоксифенолу подібно описаному у прикладі 5.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,54-7,50 (m, 2H), 7,46-7,41 (m, 3H), 6,12-6,09 (m, 1H), 6,08-6,06 (m, 2H), 5,89-5,83 (m, 1H), 3,93-3,84 (m, 6H), 3,09-3,03 (m, 2H), 1,87-1,76 (m, 6H), 1,74 (s, 9H), 1,07-1,01 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  161,2, 160,2, 159,9, 135,4, 131,8, 129,7, 128,8, 125,3, 107,1, 94,8, 94,6, 94,4, 94,0, 69,8, 66,4, 61,6, 42,7, 28,8, 27,8, 22,8, 10,8; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  531.

#### Приклад 61

2-трет-Бутил-4-[(2,2-дифенілетил)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували з 2-трет-бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду та 2,2-дифенілетанаміну подібно описаному у прикладі 1.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,59-7,54 (m, 2H), 7,48-7,43 (m, 3H), 7,27 (t, 4H), 7,22 (t, 2H), 6,97 (d, 4H), 5,25 (t, 1H), 3,96 (t, 1H), 3,50 (dd, 2H), 1,70 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,6,

140,8, 135,0, 131,7, 129,9, 129,0, 128,0, 127,3, 125,3, 108,1, 61,7, 50,7, 48,3, 27,8; Мас-спектр:  $M+H^+$  461.

#### Приклад 62

2-Етил-4-[[2-(1H-імідазол-4-іл)етил]аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували з 4-хлор-2-етил-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду та 2-(1H-імідазол-4-іл)етанаміну подібно описаному у прикладі 1.  $^1H$  ЯМР (500МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  7,54-7,42 (m, 6H), 6,51-6,48 (m, 1H), 3,71 (q, 2H), 3,14 (t, 2H), 2,55 (t, 2H), 1,36 (t, 3H);  $^{13}C$  ЯМР (125МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  159,9, 137,3, 136,1, 132,9, 132,3, 130,6, 129,7, 126,9, 117,2, 107,2, 44,6, 36,0, 27,8, 14,0; Мас-спектр:  $M+H^+$  347.

#### Приклад 63

2-Бутил-4-[(4-морфолін-4-ілбензил)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували з 2-бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду та 1-(4-морфолін-4-ілфеніл)метанаміну подібно описаному у прикладах 6 та 7.  $^1H$  ЯМР (500МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,52-7,48 (m, 2H), 7,46-7,40 (m, 3H), 6,94 (d, 2H), 6,81 (d, 2H), 5,47 (t, 1H), 3,95 (d, 2H), 3,87 (t, 4H), 3,72 (t, 2H), 3,15 (t, 4H), 1,88-1,80 (m, 2H), 1,52-1,42 (m, 2H), 0,99 (t, 3H);  $^{13}C$  ЯМР (125МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  159,2, 151,3, 135,8, 131,8, 129,9, 128,9, 128,8, 127,6, 125,1, 115,9, 108,0, 67,0, 49,4, 48,1, 40,4, 30,5, 20,3, 13,8; Мас-спектр:  $M+H^+$  456.

#### Приклад 64

2-Бутил-4-[[3-(2-метоксіетокси)пропіл]аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували з 2-бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду та 3-(2-метоксіетокси)пропан-1-аміну подібно описаному у прикладах 6 та 7.  $^1H$  ЯМР (500МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,58-7,50 (m, 2H), 7,48-7,42 (m, 3H), 6,04 (t, 1H), 3,70 (t, 2H), 3,58(s, 4H), 3,46 (t, 2H), 3,40(s, 3H), 3,04-2,98 (m, 2H), 1,88-1,80 (m, 2H), 1,70-1,66 (m, 2H), 1,50-1,40 (m, 2H), 0,98 (t, 3H);  $^{13}C$  ЯМР (125МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  159,2, 135,9, 131,8, 129,7, 128,8, 125,4, 106,4, 72,1, 70,7, 69,9, 59,3, 43,3, 40,2, 30,5, 28,9, 20,3, 13,8; Мас-спектр:  $M+H^+$  397.

#### Приклад 65

2-Бутил-4-[(3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували з 2-бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду та 3-морфолін-4-ілпропан-1-аміну подібно описаному у прикладах 6 та 7.  $^1H$  ЯМР (500МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,58(bs, 1H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,48-7,40 (m, 3H), 3,84-3,78 (m, 4H), 3,70 (t, 2H), 2,98-2,92 (m, 2H), 2,50-2,38 (m, 6H), 1,86-1,80 (m, 2H), 1,62-1,52 (m, 2H), 1,50-1,40 (m, 2H), 0,98 (t, 3H);  $^{13}C$  ЯМР (125МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  159,3, 136,4, 131,8, 129,5, 128,7, 125,7, 105,9, 66,9, 58,3, 54,0, 45,6, 40,2, 30,5, 24,1, 20,3, 13,8; Мас-спектр:  $M+H^+$  408.

#### Приклад 66

2-Бутил-4-[(2-метоксіетил)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували з 2-бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду та 2-метоксіетанаміну подібно описаному у прикладах 6 та 7.  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CD_3CN$ ):  $\delta$  7,55-7,49 (m, 5H), 5,83 (bs, 1H), 3,67 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,21 (s,

3H), 3,05-3,00 (m, 2H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,48-1,38 (m, 2H), 0,97 (t, 3H); Мас-спектр:  $M+H^+$  339.

#### Приклад 67

2-(2-Метоксіетил)-5-феніл-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували з 4-хлор-2-(2-метоксіетил)-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду та тетрагідро-2H-піран-4-аміну подібно описаному у прикладі 1.  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CD_3CN$ ):  $\delta$  7,58-7,50 (m, 5H), 5,70 (d, 1H), 3,84 (t, 2H), 3,74-3,66 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 3,21-3,10 (m, 1H), 2,86-2,78 (m, 2H), 1,61-1,54 (m, 2H), 1,48-1,36 (m, 2H); Мас-спектр:  $M+H^+$  367.

#### Приклад 68

4-(Гексиламіно)-2-(2-метоксіетил)-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували з 4-хлор-2-(2-метоксіетил)-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду та гексан-1-аміну подібно описаному у прикладі 1.  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CD_3CN$ ):  $\delta$  7,48-7,56 (m, 5H), 5,83-5,99 (m, 1H), 3,83 (t, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,84-2,90 (m, 2H), 1,13-1,32 (m, 4H), 0,92-1,09 (m, 4H), 0,82 (t, 3H); Мас-спектр:  $M+H^+$  365.

#### Приклад 69

4-[(4-Гідроксициклогексил)аміно]-2-(2-метоксіетил)-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували з 4-хлор-2-(2-метоксіетил)-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду та 4-аміноциклогексанолу подібно описаному у прикладі 1.  $^1H$ -ЯМР ( $CD_3CN$ ):  $\delta$  7,58-7,48 (m, 5H), 5,66 (d, J=8,5Гц, 1H), 3,83 (t, J=5,7Гц, 2H), 3,67 (t, J=5,7Гц, 2H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,06-2,95 (m, 1H), 2,49 (d, J=3,5Гц, 1H), 1,62-1,35 (m, 6H), 1,11-0,99 (m, 2H); MS (IEP+) 381,06 ( $M+1H^+$ ).

#### Приклад 70

4-[(1,3-Бензодіоксол-5-ілметил)аміно]-2-(2-метоксіетил)-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували з 4-хлор-2-(2-метоксіетил)-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду та 1-(1,3-бензодіоксол-5-іл)метанаміну подібно описаному у прикладі 1.  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CD_3CN$ ):  $\delta$  7,32-7,49 (m, 5H), 6,64 (d, 1H), 6,31-6,38 (m, 2H), 6,25-6,29 (m, 1H), 5,91 (s, 2H), 4,05 (d, 2H), 3,83 (t, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,35 (s, 3H); Мас-спектр:  $M+H^+$  415.

#### Приклад 71

2-Бутил-4-[(4-метоксибензил)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували з 2-бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду та 1-(4-метоксифеніл)метанаміну подібно описаному у прикладах 6 та 7.  $^1H$  ЯМР ( $CD_3CN$ ):  $\delta$  7,50-7,33 (m, 5H), 6,79-6,74 (m, 4H), 6,34-6,26 (m, 1H), 4,08 (d, J=6,7Гц, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,67 (t, J=7,2Гц, 2H), 1,81-1,71 (m, 2H), 1,49-1,38 (m, 2H), 0,97 (t, J=7,5Гц, 3H); Мас-спектр:  $M+H^+$  399.

#### Приклад 72

5-Феніл-4-[(4-фенілбутил)аміно]-2-(піридин-2-ілметил)ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували з 2-трет-бутил-5-феніл-4-[(4-фенілбутил)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду (приклад 1) та 2-(бромметил)піридину подібно описаному у прикладах 2 та 3  $^1H$  ЯМР

(500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,65-8,60 (m, 1H), 7,74-7,67 (m, 1H), 7,56-7,51 (m, 2H), 7,50-7,41 (m, 4H), 7,31-7,17 (m, 4H), 7,10-7,05 (m, 2H), 5,35-5,28 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 2,94-2,84 (m, 2H), 2,50-2,42 (m, 2H), 1,45-1,35 (m, 4H); <sup>13</sup>C ЯМР (125МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 159,4, 154,4, 149,7, 141,6, 137,1, 135,5, 131,7, 129,9, 128,8, 128,5, 128,4, 126,1, 124,9, 123,0, 121,9, 107,2, 44,9, 44,1, 35,3, 29,1, 28,2; Мас-спектр: M-H<sup>+</sup> 448.

#### Приклад 73

2-трет-Бутил-4-[(3-(3-гидроксифенокси)пропіл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Суміш 3-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропіл 4-метилбензолсульфонату (0,045г, 0,091ммоль), резорцинолу (0,020г, 0,183ммоль) та K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,063г, 0,457ммоль) у MeCN (2мл) гріли у мікрохвильовому реакторі при 120°C протягом 10 хвилин. Реакційну суміш випарювали та залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (Horizons Biotage), застосовуючи 0-50% EtOAc у ДХМ як елюент, для отримання заголовної сполуки (0,016г, 41%) як твердого продукту. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,54-7,48 (m, 2H), 7,46-7,41 (m, 3H), 7,13 (t, 1H), 6,46-6,41 (m, 2H), 6,39-6,36 (m, 1H), 5,75 (t, 1H), 5,14 (s, 1H), 3,86 (t, 2H), 3,11-3,04 (m, 2H), 1,86-1,78 (m, 2H), 1,75 (s, 9H); <sup>13</sup>C ЯМР (125МГц, CDCl<sub>3</sub>): 159,9, 157,1, 135,4, 131,8, 130,4, 129,8, 128,8, 125,3, 108,5, 107,1, 106,9, 102,3, 66,1, 61,8, 42,5, 28,9, 27,8; Мас-спектр: M-H<sup>+</sup> 431.

#### Приклад 74

3-{3-[(2-трет-Бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропокси}бензойна кислота

Заголовну сполуку отримували з 3-[(2-трет-Бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропіл 4-метилбензолсульфонату та 3-гідроксибензойної кислоти подібно описаному у прикладі 12, <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, d8-ТГФ): δ 7,62-7,58 (d, 1H), 7,57-7,51 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,46-7,42 (m, 3H), 7,31 (t, 1H), 7,30 (t, 1H), 6,51 (t, 1H), 3,82 (t, 2H), 3,14-3,08 (m, 2H), 1,83-1,78 (m, 2H), 1,70 (s, 9H); <sup>13</sup>C ЯМР (125МГц, d8-ТГФ): δ 166,7, 159,8, 158,9, 135,5, 132,5, 131,9, 129,2, 129,1, 128,4, 126,4, 122,1, 119,1, 114,9, 106,9, 65,6, 60,4, 41,3, 29,0, 26,9; Мас-спектр: M-H<sup>+</sup> 459.

#### Приклад 75

2-трет-Бутил-5-феніл-4-(піперидин-4-іламіно)ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

ТФК (1мл) додавали до розчину трет-бутил 4-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]піперидин-1-карбоксилату (приклад 86) (2,138г, 4,612ммоль) у ДХМ (20мл) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 80 хвилин. ТФК (1мл) додавали та реакційну суміш перемішували протягом 18 годин. Реакційну суміш підлужували додаванням насиченого водного NaHCO<sub>3</sub>. Органічний шар відділяли та водну фазу екстрагували ДХМ. Комбіновані органічні фази промивали розсоллом, та випарювали для отримання заголовної сполуки (1,630г, 97%) як твердого продукту. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,54-7,50 (m, 2H), 7,50-7,40 (m,

3H), 5,20 (d, 1H), 3,08-2,92 (m, 3H), 2,19 (dt, 2H), 1,74 (s, 9H), 1,72-1,46 (m, 2H), 1,36-1,24 (m, 2H); <sup>13</sup>C ЯМР (125МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 159,9, 134,0, 131,8, 130,1, 128,9, 125,3, 107,1, 61,8, 50,2, 44,7, 33,1, 27,9; Мас-спектр: M-H<sup>+</sup> 364.

#### Приклад 76

2-трет-Бутил-4-[(2-гідроксietил)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували, як описано у прикладі 49, з 2-аміноетанолу та 2-трет-бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (Horizons Biotage), застосовуючи ДХМ як елюент, для отримання заголовної сполуки (1,788г, 55%) як масла. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц): δ 7,50-7,44 (m, 5H), 6,81 (t, 1H), 4,69 (t, 1H), 3,29-3,22 (m, 2H), 3,86-2,80 (m, 2H), 1,64 (s, 9H); <sup>13</sup>C ЯМР (125МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 159,9, 136,1, 132,1, 130,0, 129,2, 125,9, 105,4, 61,2, 59,5, 46,6, 27,8; Мас-спектр: M-H<sup>+</sup> 325.

#### Приклад 77

4-{2-[(2-трет-Бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил}феніл метансульфонат

2-трет-Бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид (0,175г, 0,58ммоль) 4-(2-аміноетил)феніл метансульфонат (0,149г, 0,69ммоль) та TEA (0,23г, 2,31ммоль) розчиняли у сухому ДМФ (3мл) та гріли у мікрохвильовому реакторі при 130°C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш очищали препаративною РХВТ для отримання заголовної сполуки (0,140г, 51%). <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,53-7,49 (m, 2H), 7,48-7,43 (m, 3H), 7,14-7,10 (m, 2H), 6,83-6,78 (m, 2H), 5,43-5,36 (m, 1H), 3,15-3,08 (m, 2H), 2,61-2,55 (m, 2H), 1,71 (s, 9H); <sup>13</sup>C ЯМР (125МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 159,8, 148,2, 137,1, 134,9, 131,9, 130,3, 130,0, 129,0, 125,3, 122,4, 107,7, 61,8, 44,9, 37,6, 35,5, 27,8; Мас-спектр: M-H<sup>+</sup> 479.

#### Приклад 78

4-{2-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил}бензолсульфонамід

2-трет-Бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид (0,175г, 0,58ммоль), 4-(2-аміноетил)бензолсульфонамід (0,139г, 0,69ммоль) та TEA (0,23г, 2,31ммоль) розчиняли у сухому ДМФ (3мл) та гріли у мікрохвильовому реакторі при 130°C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш очищали препаративною РХВТ для отримання заголовної сполуки (0,122г, 45%). <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, d8-ТГФ): δ 7,70-7,65 (m, 2H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,51-7,45 (m, 3H), 6,90-6,84 (m, 2H), 6,53-6,47 (m, 1H), 6,38-6,34 (m, 1H), 3,19-3,12 (m, 2H), 2,64-2,58 (m, 1H), 1,70 (s, 9H); <sup>13</sup>C ЯМР (125МГц, d8-ТГФ): δ 159,7, 143,3, 142,4, 135,2, 132,0, 129,4, 128,8, 128,6, 126,4, 126,3, 107,2, 60,6, 44,7, 35,6, 27,0; Мас-спектр: M-H<sup>+</sup> 464.

#### Приклад 79

2-трет-Бутил-4-[(1-[3-хлор-5-(трифлуорометил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-Бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид (200мг, 0,667ммоль) розчиняли у сухому ДМФ (2мл) в атмосфері азоту. 1-[3-Хлор-5-

(трифлуорметил)піридин-2-іл]піперидин-4-амін (188мг, 0,674ммоль) додавали, а потім ТЕА (68мг, 0,667ммоль) та реакційну суміш гріли у мікрохвильовому реакторі при 120°C протягом 20 хвилин. Реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали насиченим водним NaHCO<sub>3</sub>, сушили натрій сульфатом, фільтрували та випарювали. Сирий продукт очищали на системі Biotage Horizon HPFC, застосовуючи гептан та EtOAc як елюант, отримуючи заголовну сполуку (284мг, 77,6%). <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,46-1,54 (m, 2H), 1,73-1,79 (m, 1H), 2,51 (t, 2H), 3,12-3,19 (m, 1H), 3,79-3,82 (m, 2H), 5,28 (d, 1H), 7,44-7,46 (m, 3H), 7,53-7,55 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 8,33 (s, 1H); <sup>13</sup>C ЯМР (125МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 27,82, 32,36, 47,43, 50,27, 61,80, 107,32, 120,35 (q, J=33,4Гц), 121,28, 123,48 (q, J=271,3Гц), 125,36, 128,94, 130,17, 131,85, 134,16, 136,15, 143,10, 159,87, 160,06; Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 543,1.

#### Приклад 80

трет-Бутил 3-{2-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідрізотіазол-4-іл)аміно]етил}азетидин-1-карбоксилат

2-трет-Бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид (74мг, 0,249ммоль) розчиняли у сухому ДМФ (1мл) в атмосфері азоту. трет-Бутил 3-(2-аміноетил)азетидин-1-карбоксилат (50мг, 0,249ммоль) додавали, а потім ТЕА (25мг, 0,247ммоль) та реакційну суміш гріли у мікрохвильовому реакторі при 120°C протягом 20 хвилин. Реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали насиченим водним NaHCO<sub>3</sub>, сушили натрій сульфатом, фільтрували та випарювали. Сирий продукт очищали препаративною РХВТ, отримуючи заголовну сполуку (33мг, 28,8%). <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,43 (s, 9H), 1,62 (q, 2H), 1,73 (s, 9H), 2,19-2,27 (m, 1H), 2,83 (q, 2H), 3,23-3,26 (m, 2H), 3,84 (t, 2H), 5,25 (t, 1H), 7,42-7,51 (m, 5H); <sup>13</sup>C ЯМР (125МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 26,24, 27,82, 28,61, 34,35, 41,72, 54,06, 61,82, 79,63, 107,55, 125,15, 128,93, 130,09, 131,79, 135,04, 156,38, 159,81; Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 462.

4-{2-[(2-трет-Бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідрізотіазол-4-іл)аміно]етил}бензонітрил

2-трет-Бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид (0,175г, 0,58ммоль), 4-(2-аміноетил)бензонітрил (0,101г, 0,69ммоль) та ТЕА (0,23г, 2,31ммоль) розчиняли у сухому ДМФ (3мл) та гріли у мікрохвильовому реакторі при 130°C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш очищали препаративною РХВТ для отримання заголовної сполуки (0,039г, 16%). <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,53-7,43 (m, 7H), 6,88-6,84 (m, 2H), 5,39-5,33 (m, 1H), 3,17-3,10 (m, 2H), 2,65-2,60 (m, 2H), 1,71 (s, 9H); <sup>13</sup>C ЯМР (125МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 159,7, 143,2, 134,7, 132,7, 131,8, 130,1, 129,5, 129,1, 125,2, 118,8, 111,1, 108,1, 61,9, 44,5, 41,2, 36,2, 27,8; Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 410.

#### Приклад 82

2-трет-Бутил-4-(ізопропіламіно)-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-Бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид (0,175г, 0,58ммоль), ізопропіламін (0,041г, 0,69ммоль) та ТЕА (0,23г, 2,31ммоль) розчиняли у сухому ДМФ (3мл) та гріли у мікрохви-

льовому реакторі при 130°C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш очищали препаративною РХВТ для отримання заголовної сполуки (0,108г, 58%). <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,52-7,46 (m, 2H), 7,44-7,38 (m, 3H), 5,16-5,04 (m, 1H), 3,34-3,22 (m, 1H), 1,71 (s, 9H), 0,94 (d, 6H); <sup>13</sup>C ЯМР (125МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 160,1, 134,2, 131,7, 129,8, 128,9, 125,6, 106,5, 61,6, 44,8, 27,8, 23,0; Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 323.

#### Приклад 83

2-трет-Бутил-5-феніл-4-[[3-(піридин-2-ілокси)пропіл]аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували, як описано у прикладі 24, з 1 еквіваленту [3-(піридин-2-ілокси)пропіл]аміну, 2-трет-Бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду та 1 еквіваленту ТЕА із часом реакції 30 хвилин. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (Horizons Biotage), застосовуючи 5:1 петролейний етер 40-60°C у EtOAc як елюант, для отримання заголовної сполуки (0,178г, 65%) як твердого продукту. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,17 (dd, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 3H), 6,91-6,88 (m, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,00 (t, 1H), 4,28 (t, 2H), 3,04 (q, 2H), 1,83 (квінтет, 2H), 1,75 (s, 9H); <sup>13</sup>C ЯМР (125МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 163,8, 159,9, 147,0, 138,9, 135,5, 131,8, 129,7, 128,8, 125,4, 117,3, 111,5, 106,9, 63,6, 61,6, 42,0, 28,9, 27,9; Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 416.

#### Приклад 84

2-трет-Бутил-4-[[1-(5-метилпіридин-2-іл)піперидин-4-іл]аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-Бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид (97мг, 0,324ммоль) розчиняли у сухому ДМФ (1мл) в атмосфері азоту. 1-(5-Метилпіридин-2-іл)піперидин-4-амін дигідрохлорид (86мг, 0,327ммоль) додавали, а потім ТЕА (33г, 0,324ммоль). Реакційну суміш гріли у мікрохвильовому реакторі при 120°C протягом 25 хвилин. Суміш розбавляли EtOAc та промивали насиченим водним NaHCO<sub>3</sub> та водою. Органічну фазу сушили натрій сульфатом, фільтрували та випарювали. Сирий продукт очищали препаративною РХВТ, отримуючи заголовну сполуку (64мг, 43,5%). <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,33-1,41 (m, 2H), 1,71-1,74 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,38-2,43 (m, 2H), 3,08 3,15 (m, 1H), 3,95-3,99 (m, 2H), 5,23 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,43-7,45 (m, 3H), 7,53-7,55 (m, 2H), 7,96 (s, 1H); <sup>13</sup>C ЯМР (125МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 17,51, 27,84, 32,05, 44,64, 50,68, 61,78, 107,10, 107,50, 122,63, 125,39, 128,91, 130,11, 131,90, 134,20, 138,65, 147,86, 157,77, 159,91; Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 455,0.

2-трет-Бутил-4-[[1-(6-хлорпіридазин-3-іл)піперидин-4-іл]аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-Бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид (0,450г, 1,50ммоль), 1-(6-хлорпіридазин-3-іл)піперидин-4-амін (0,487г, 1,95ммоль) та ТЕА (0,456г, 4,50ммоль) розчиняли у сухому MeCN (15мл) та гріли у мікрохвильовому реакторі при 120°C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш випарювали та залишок розбавляли EtOAc (150мл) та промивали водою (500мл). Органічну фазу сушили магній сульфатом, фільтрували та



випарювали. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 60:40→50:50 суміш гептану та EtOAc як елюант, для отримання заголовної сполуки (0,191г, 27%). <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,55-7,50 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 3H), 7,15 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 5,20 (d, 1H), 4,11-4,05 (m, 2H), 3,22-3,13 (m, 1H), 2,60-2,52 (m, 2H), 1,80-1,73 (m, 2H), 1,72 (s, 9H), 1,41-1,32 (m, 2H); <sup>13</sup>C ЯМР (125МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 159,5, 158,6, 147, 133,8, 131,6, 130, 128,8, 128,7, 125, 115,4, 107,3, 61,6, 50, 43,8, 31,6, 27,6.

#### Приклад 86

трет-Бутил 4-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідрізотіазол-4-іл)аміно]піперидин-1-карбоксилат

Суміш 2-трет-бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду (2,000г, 6,672ммоль), трет-бутил 4-амінопіперидин-1-карбоксилату (1,336г, 6,672ммоль) та TEA (0,933мл, 6,672ммоль) у MeCN (20мл) гріли у мікрохвильовому реакторі при 120°C протягом 40 хвилин та 130°C протягом 30 хвилин. трет-Бутил 4-амінопіперидин-1-карбоксилат (0,267мг, 1,334ммоль) та TEA (0,187мл, 1,334ммоль) додавали та утворену суміш гріли у мікрохвильовому реакторі при 120°C протягом 20 хвилин. Реакційну суміш випарювали до сухого стану та залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (Horizons Biotage), елюючи 10% петролейним етером 40-60°C у ДХМ тоді 0-20% EtOAc у ДХМ для отримання заголовної сполуки (2,228г, 72%) як твердого продукту. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,54-7,50 (m, 2H), 7,50-7,44 (m, 3H), 5,17 (d, 1H), 3,88 (bs, 2H), 3,08-3,00 (m, 1H), 2,32 (dt, 2H), 1,74 (s, 9H), 1,68-1,60 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,30-1,17 (m, 2H); <sup>13</sup>C ЯМР (125МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 159,8, 154,7, 134,1, 131,9, 130,2, 128,9, 125,3, 107,3, 80,1, 61,9, 50,4, 42,4, 32,4, 28,6, 27,9; Мас-спектр M+H<sup>+</sup> 464.

#### Приклад 87

2-трет-Бутил-4-[[1-(6-метоксипіридазин-3-іл)піперидин-4-іл]аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-Бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид (0,300г, 1,00ммоль), 1-(6-метоксипіридазин-3-іл)піперидин-4-амін дигідрохлорид (0,349г, 1,24ммоль) та TEA (0,405г, 4,00ммоль) розчиняли у сухому ДМФ (10мл) та гріли у мікрохвильовому реакторі при 120°C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розбавляли водою (200мл) та екстрагували EtOAc (200мл). Органічну фазу сушили магній сульфатом, фільтрували та випарювали. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 55:45 суміш гептану та EtOAc як елюант, для отримання заголовної сполуки (0,232г, 49%). <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,54-7,49 (m, 2H), 7,46-7,41 (m, 3H), 6,92 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,93-3,87 (m, 2H), 3,17-3,08 (m, 1H), 2,53-2,45 (m, 2H), 1,77-1,71 (m, 2H), 1,72 (s, 9H), 1,44-1,35 (m, 2H); <sup>13</sup>C ЯМР (125МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 160,1, 159,6, 157,3, 133,8, 131,6, 129,9, 128,7, 125, 119,4, 119,1, 107, 61,6, 54,3, 50,1, 45,1, 31,6, 27,6; Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 472.

#### Приклад 88

2-трет-Бутил-4-[[1-(6-хлорпіридин-3-іл)піперидин-4-іл]аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-Бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид (0,175г, 0,58ммоль), 1-(6-хлорпіридин-3-іл)піперидин-4-амін дигідрохлорид (0,196г, 0,69ммоль) та TEA (0,23г, 2,31ммоль) розчиняли у сухому ДМФ (3мл) та гріли у мікрохвильовому реакторі при 130°C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш очищали препаративною PXBT, що дає заголовну сполуку (0,022г, 8%). <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,92-7,87 (m, 1H), 7,55-7,48 (m, 2H), 7,48-7,41 (m, 3H), 7,13-7,03 (m, 2H), 5,24-5,18 (m, 1H), 3,45-3,35 (m, 2H), 3,13-3,01 (m, 1H), 2,39-2,29 (m, 2H), 1,82-1,71 (m, 2H), 1,73 (s, 9H), 1,52-1,40 (m, 2H); <sup>13</sup>C ЯМР (125МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 159,8, 145,8, 141,7, 138,0, 134,1, 131,8, 130,2, 129,0, 126,6, 125,3, 124,1, 107,5, 61,9, 49,8, 47,8, 32,0, 27,8; Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 475.

#### Приклад 89

4-[(1-Бензил піперидин-4-іл)аміно]-2-трет-бутил-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували, як описано у прикладі 24, з 1 еквіваленту 1-бензилпіперидин-4-амін, 2-трет-бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду та 1 еквіваленту TEA із часом реакції 30 хвилин. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (Horizons Biotage), застосовуючи 35% EtOAc у петролейному етері 40-60°C як елюант, для отримання заголовної сполуки (0,132г, 58%) як твердого продукту. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,54-7,47 (m, 2H), 7,46-7,42 (m, 3H), 7,31-7,26 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 3H), 5,20 (d, 1H), 3,35 (s, 2H), 2,99-2,90 (m, 1H), 2,67-2,62 (m, 2H), 1,74 (s, 9H), 1,71-1,56 (m, 4H), 1,44-1,33 (m, 2H); <sup>13</sup>C ЯМР (125МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 159,9, 138,5, 134,2, 131,8, 129,9, 129,1, 128,8, 128,4, 127,3, 125,4, 106,7, 62,9, 61,7, 51,9, 50,3, 32,6, 27,8; Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 454.

#### Приклад 90

2-трет-Бутил-4-(етиламіно)-5-феніл ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-Бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид (0,175г, 0,58ммоль), етиламін гідрохлорид (0,056г, 0,69ммоль) та TEA (0,23г, 2,31ммоль) розчиняли у сухому ДМФ (3мл) та гріли у мікрохвильовому реакторі при 130°C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш очищали препаративною PXBT для отримання заголовної сполуки (0,099г, 55%). <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,51-7,46 (m, 2H), 7,43-7,38 (m, 3H), 5,21-5,12 (m, 1H), 2,89-2,80 (m, 2H), 1,72 (s, 9H), 1,01 (t, 3H); <sup>13</sup>C ЯМР (125МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 159,9, 135,2, 131,7, 129,7, 128,7, 125,4, 107,1, 61,7, 39,3, 27,8, 15,0; Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 309.

#### Приклад 91

N-2-(2-трет-Бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідрізотіазол-4-іл)-N-1-[3-(дифлуорметокси)бензил]гліцинамід

2-трет-Бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид (0,175г, 0,58ммоль), N-[3-(дифлуорметокси)бензил]гліцинамід (0,159г, 0,69ммоль) та TEA (0,23г, 2,31ммоль) розчиняли у сухому ДМФ (3мл) та гріли у мікрохвильовому реакторі при 130°C протягом 30 хвилин. Реакційну

суміш очищали препаративною РХВТ для отримання заголовної сполуки (0,118г, 41%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,46-7,35 (m, 5H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,09-7,01 (m, 2H), 6,99-6,94 (m, 1H), 6,50 (t, 1H), 6,02-5,94 (m, 1H), 5,91-5,82 (m, 1H), 4,37-4,31 (m, 2H), 3,53-3,48 (m, 2H), 1,71 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167,3, 159,3, 139,9, 134,9, 131,5, 130,5, 130,2, 129,0, 125,1, 124,5, 119,4, 119,0, 116,0, 113,9, 109,9, 62,0, 46,8, 43,4, 27,8; Мас-спектр:  $\text{M}-\text{H}^+$  494.

#### Приклад 92

2-трет-Бутил-5-феніл-4-[(1-піридин-2-іл)піперидин-4-іл]аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-Бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид (0,175г, 0,58ммоль), 1-піридин-2-ілпіперидин-4-амін дигідрохлорид (0,173г, 0,69ммоль) та ТЕА (0,23г, 2,31ммоль) розчиняли у сухому ДМФ (3мл) та гріли у мікрохвильовому реакторі при  $130^\circ\text{C}$  протягом 30 хвилин. Реакційну суміш очищали препаративною РХВТ для отримання заголовної сполуки (0,175г, 69%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,08-8,03 (m, 1H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,41-7,32 (m, 4H), 6,55-6,47 (m, 2H), 5,28-5,20 (m, 1H), 4,02-3,93 (m, 2H), 3,11-3,00 (m, 1H), 2,41-2,30 (m, 2H), 1,73-1,60 (m, 2H), 1,67 (s, 9H), 1,36-1,24 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,8, 159,1, 148,0, 137,7, 134,2, 131,9, 130,1, 128,9, 125,4, 113,5, 107,5, 107,0, 61,7, 50,7, 44,1, 41,2, 32,0, 27,8; Мас-спектр:  $\text{M}-\text{H}^+$  441.

#### Приклад 93

2-трет-Бутил-5-феніл-4-[(1-піридазин-3-іл)піперидин-4-іл]аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-Бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид (0,240г, 0,80ммоль), 1-піридазин-3-ілпіперидин-4-амін (0,257г, 1,02ммоль) та ТЕА (0,324г, 3,2ммоль) розчиняли у сухому ДМФ (10мл) та гріли у мікрохвильовому реакторі при  $120^\circ\text{C}$  протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розбавляли водою (300мл) та екстрагували  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 150\text{мл}$ ). Комбіновані органічні фази сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та випарювали та залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи  $\text{EtOAc}$  як елюант, для отримання заголовної сполуки (0,110г, 31%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,55-8,52 (m, 1H), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,47-7,42 (m, 3H), 7,19-7,14 (m, 1H), 6,85-6,82 (m, 1H), 5,21 (d, 1H), 4,17-4,11 (m, 2H), 3,22-3,13 (m, 1H), 2,60-2,52 (m, 2H), 1,80-1,73 (m, 2H), 1,72 (s, 9H), 1,42-1,32 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,5, 143,1, 133,8, 131,6, 129,9, 128,7, 127,4, 125, 112,8, 107,2, 61,6, 50,1, 43,6, 31,7, 27,5; Мас-спектр:  $\text{M}-\text{H}^+$  442.

#### Приклад 94

2-трет-Бутил-4-[(1-(5-флуорпіридин-2-іл)піперидин-4-іл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-Бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид (0,175г, 0,58ммоль), 1-(5-флуорпіридин-2-іл)піперидин-4-амін дигідрохлорид (0,155г, 0,58ммоль) та ТЕА (0,23г, 2,31ммоль) розчиняли у сухому ДМФ (3мл) та гріли у мікрохвильовому реакторі при  $130^\circ\text{C}$  протягом 30 хвилин. Реакційну суміш очищали препаративною РХВТ

для отримання заголовної сполуки (0,153г, 58%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,01-7,95 (m, 1H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,48-7,39 (m, 3H), 7,23-7,16 (m, 1H), 6,56-6,48 (m, 1H), 5,25-5,15 (m, 1H), 3,98-3,86 (m, 2H), 3,17-3,04 (m, 1H), 2,47-2,36 (m, 2H), 1,80-1,64 (m, 2H), 1,72 (s, 9H), 1,43-1,30 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,9, 156,1, 154,7, 152,7, 134,8, 134,6, 134,1, 131,9, 130,1, 128,9, 125,3, 108,3, 107,3, 61,8, 50,5, 45,0, 32,0, 27,8; Мас-спектр:  $\text{M}-\text{H}^+$  459.

#### Приклад 95

2-трет-Бутил-4-[(3-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)пропіл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-Бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид (150мг, 0,5ммоль), 3-(3,5-диметил-піразол-1-іл)-пропіламін тартрат (167мг, 0,55ммоль) змішували у  $\text{MeCN}$  (3мл). Триетиламін (0,23мл, 1,65ммоль) додавали та суміш гріли у мікрохвильовому реакторі при  $120^\circ\text{C}$  протягом 15 хвилин. Реакційну суміш випарювали до сухого стану та залишок очищали хроматографією на колонці (ISOLUTE SI, 20г/70мл), елюючи ДХМ та тоді  $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$  (1:99), для отримання заголовної сполуки (195мг, 94%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,70 (s, 9H), 1,72-1,79 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,81-2,86 (m, 2H), 3,79 (t, 2H), 5,71 (bs, 2H), 7,37-7,46 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,8, 13,4, 27,5, 29,2, 41,5, 45,4, 61,3, 105,1, 106,8, 125,0, 128,4, 129,4, 131,4, 135,0, 138,5, 147,7, 159,3; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  417.

#### Приклад 96

2-трет-Бутил-4-[(1-(5-хлорпіридин-2-іл)піперидин-4-іл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-Бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид (0,175г, 0,58ммоль), 1-(5-хлорпіридин-2-іл)піперидин-4-амін дигідрохлорид (0,196г, 0,69ммоль) та ТЕА (0,23г, 2,31ммоль) розчиняли у сухому ДМФ (3мл) та гріли у мікрохвильовому реакторі при  $130^\circ\text{C}$  протягом 30 хвилин. Реакційну суміш очищали препаративною РХВТ для отримання заголовної сполуки (0,124г, 45%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,06-8,02 (m, 1H), 7,55-7,49 (m, 2H), 7,47-7,41 (m, 3H), 7,39-7,33 (m, 1H), 6,52-6,45 (m, 1H), 5,24-5,14 (m, 1H), 4,02-3,93 (m, 1H), 3,18-3,06 (m, 1H), 2,49-2,39 (m, 2H), 1,78-1,66 (m, 2H), 1,72 (s, 9H), 1,39-1,28 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,8, 157,4, 146,3, 137,5, 134,1, 131,9, 130,2, 128,9, 125,3, 120,5, 108,2, 107,3, 61,9, 50,5, 44,3, 32,0, 27,8; Мас-спектр:  $\text{MH}^+$  475.

#### Приклад 97

2-трет-Бутил-5-феніл-4-[(1-[4-(трифлуорметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-трет-Бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид (0,175г, 0,58ммоль), 1-[4-(трифлуорметил)піридин-2-іл]піперидин-4-амін дигідрохлорид (0,220г, 0,69ммоль) та ТЕА (0,23г, 2,31ммоль) розчиняли у сухому ДМФ (3мл) та гріли у мікрохвильовому реакторі при  $130^\circ\text{C}$  протягом 30 хвилин. Реакційну суміш очищали препаративною РХВТ для отримання заголовної сполуки (0,112г, 38%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,28-8,23 (m, 1H), 7,59-7,52 (m, 2H), 7,51-7,44 (m, 3H), 6,79-

6,74 (m, 1H), 6,74-6,70 (m, 1H), 5,27-5,17 (m, 1H), 4,17-4,07 (m, 2H), 3,24-3,13 (m, 1H), 2,57-2,48 (m, 2H), 1,83-1,69 (m, 2H), 1,75 (s, 9H), 1,42-1,31 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,8, 149,3, 134,1, 131,9, 130,2, 129,0, 125,3, 108,5, 107,4, 102,9, 61,9, 50,5, 43,9, 32,0, 27,8; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  509.

#### Приклад 98

2-трет-Бутил-4-(трет-бутиламіно)-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували, як описано у прикладі 24, з трет-бутиламіну та 2-трет-бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду при 140°C протягом 1,5 години. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (Horizons Biotage), застосовуючи 0-5%  $\text{EtOAc}$  у петролейному етері 40-60°C як елюент, для отримання заголовної сполуки (0,029г, 17%) як твердого продукту.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,4-7,50 (m, 2H), 7,48-7,44 (m, 3H), 5,53 (s, 1H), 1,74 (s, 9H), 1,08 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 160,9, 133,8, 133,5, 130,3, 129,1, 126,8, 106,6, 61,8, 52,2, 30,1, 27,8; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  337.

#### Приклад 99

2-{2-[(2-трет-Бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етокси}фенілметансульфонат

2-[(2-трет-Бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил 4-метилбензолсульфонат (150мг, 0,313ммоль) розчиняли у сухому  $\text{MeCN}$  (3мл) в атмосфері азоту. 2-Гідроксифеніл метансульфонат (65мг, 0,345ммоль) додавали, а потім калій карбонат (217мг, 1,567ммоль). Реакційну суміш гріли у мікрохвильовому реакторі при 120°C протягом 15 хвилин. Калій карбонат відфільтровували та реакційну суміш випарювали до сухого стану у вакуумній центрифугі. Сирий продукт очищали препаративною РХВТ, отримуючи заголовну сполуку (94мг, 58,5%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500МГц):  $\delta$  1,71 (s, 9H), 3,19 (s, 3H), 3,26 (q, 2H), 3,92 (t, 2H), 5,86 (t, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,99 (t, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,42-7,45 (m, 3H), 7,49-7,53 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 125МГц):  $\delta$  27,82, 38,53, 43,28, 61,78, 67,18, 108,11, 114,66, 122,30, 124,66, 125,15, 128,54, 129,08, 130,04, 131,69, 135,27, 138,61, 150,49, 159,51; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  494,8.

#### Приклад 100

трет-Бутил 3-{2-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил}тіопіролідін-1-карбоксилат

2-[(2-трет-Бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил 4-метилбензолсульфонат (150мг, 0,313ммоль) розчиняли у сухому  $\text{MeCN}$  (3мл) в атмосфері азоту. трет-Бутил 3-меркаптопіролідін-1-карбоксилат (70мг, 0,345ммоль) додавали, а потім калій карбонат (217мг, 1,567ммоль). Реакційну суміш гріли у мікрохвильовому реакторі при 120°C протягом 15 хвилин. Калій карбонат відфільтровували та реакційну суміш випарювали до сухого стану у вакуумній центрифугі. Сирий продукт очищали препаративною РХВТ, отримуючи заголовну сполуку (134мг, 83,4%). Продукт є сумішшю цис та транс ізомерів.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500МГц):  $\delta$  1,47 (s, 9H),

1,73 (s, 10H), 2,05 (s, 1H), 2,46-2,51 (m, 2H), 2,88 (bs, 1H), 3,01-3,13 (m, 3H), 3,29 (s, 1H), 3,41-3,57 (m, 2H), 5,65 (bs, 1H), 7,43-7,46 (m, 3H), 7,49-7,53 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 125МГц):  $\delta$  27,83, 28,73, 31,29, 32,33, 32,86, 41,74, 42,41, 43,23, 44,86, 45,09, 52,27, 52,53, 61,86, 79,79, 108,04, 125,15, 129,04, 130,04, 131,65, 134,81, 154,41, 159,66; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  509,9.

#### Приклад 101

Метил 2-{2-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етокси}бензоат

2-[(2-трет-Бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил 4-метилбензолсульфонат (150мг, 0,313ммоль) розчиняли у сухому  $\text{MeCN}$  (3мл) в атмосфері азоту. Метилсаліцилат (52мг, 0,345ммоль) додавали, а потім калій карбонат (217мг, 1,567ммоль). Реакційну суміш гріли у мікрохвильовому реакторі при 120°C протягом 20 хвилин. Калій карбонат відфільтровували та реакційну суміш випарювали до сухого стану у вакуумній центрифугі. Сирий продукт очищали препаративною РХВТ, отримуючи заголовну сполуку (9мг, 6%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500МГц):  $\delta$  1,74 (s, 9H), 3,27 (q, 2H), 3,97-4,00 (m, 5H), 6,17 (t, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,44-7,48 (m, 4H), 7,52-7,56 (m, 2H), 7,85 (dd, 1H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 125МГц):  $\delta$  27,85, 43,53, 52,52, 61,69, 67,49, 107,84, 114,40, 121,12, 121,69, 125,42, 129,00, 129,85, 131,69, 132,27, 133,85, 135,56, 158,01, 159,56, 166,79; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  459,0.

#### Приклад 102

2-трет-Бутил-5-феніл-4-{2-(піридин-3-ілокси)етил}аміноізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-[(2-трет-Бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил 4-метилбензолсульфонат (150мг, 0,313ммоль) розчиняли у сухому  $\text{MeCN}$  (3мл) в атмосфері азоту. Піридин-3-ол (33мг, 0,345ммоль) додавали, а потім калій карбонат (217мг, 1,567ммоль). Реакційну суміш гріли у мікрохвильовому реакторі при 120°C протягом 15 хвилин. Калій карбонат відфільтровували та реакційну суміш випарювали до сухого стану у вакуумній центрифугі. Сирий продукт очищали препаративною РХВТ, отримуючи заголовну сполуку (46мг, 35,7%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500МГц):  $\delta$  1,74 (s, 9H), 3,30 (q, 2H), 3,92 (t, 2H), 5,64 (t, 1H), 7,12-7,14 (m, 1H), 7,22-7,24 (m, 1H), 7,46-7,48 (m, 3H), 7,53-7,55 (m, 2H), 8,26-8,28 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 125МГц):  $\delta$  27,84, 43,32, 61,90, 66,37, 108,51, 121,55, 124,15, 125,03, 129,09, 130,10, 131,69, 135,11, 137,90, 143,23, 154,51, 159,64; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  402,1.

#### Приклад 103

4-{2-[(2-трет-Бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етокси}феніл метансульфонат

2-[(2-трет-Бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил 4-метилбензолсульфонат (150мг, 0,313ммоль) розчиняли у сухому  $\text{MeCN}$  (3мл) в атмосфері азоту. 4-Гідроксифеніл метансульфонат (65мг, 0,345ммоль) додавали, а потім калій карбонат (217мг, 1,567ммоль). Реакційну суміш гріли у мікрохвильовому реакторі при 120°C протягом 15

хвилин. Калій карбонат відфільтровували та реакційну суміш випарювали до сухого стану у вакуумній центрифугі. Сирий продукт очищали препаративною РХВТ, отримуючи заголовну сполуку (61мг, 38,5%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500МГц):  $\delta$  1,73 (s, 9H), 3,11 (s, 3H), 3,23-3,27 (m, 2H), 3,83-3,86 (m, 2H), 5,65 (bs, 1H), 6,83 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,43-7,46 (m, 3H), 7,50-7,54 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 125МГц):  $\delta$  27,83, 37,34, 43,30, 61,85, 66,50, 108,27, 115,77, 123,48, 125,07, 129,07, 130,06, 131,68, 135,18, 143,35, 157,21, 159,65; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{NH}_4^+$  511,8.

#### Приклад 104

4-({4-[(2-трет-Бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]піперидин-1-іл}метил)бензонітрил

Суміш 2-трет-бутил-5-феніл-4-(піперидин-4-іламіно)ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду (приклад 75) (0,100г, 0,275ммоль), 4-(бромметил)бензонітрилу (0,054г, 0,275ммоль), 1-бензил-1,3,4,6,7,8-гексагідро-2H-піримідо[1,2-а]піримідину на полістиролі (0,055г, 0,413ммоль) у ДМФ (2мл) гріли у мікрохвильовому реакторі при 150°C протягом 7 хвилин. Реакційну суміш фільтрували, випарювали до сухого стану та залишок очищали препаративною РХВТ для отримання заголовної сполуки (0,040г, 30%);  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,59 (d, 2H), 7,52-7,49 (m, 2H), 7,48-7,42 (m, 3H), 7,37 (d, 2H), 5,21 (d, 1H), 3,41 (s, 2H), 3,01-2,90 (m, 1H), 2,65-2,56 (m, 2H), 1,74 (s, 9H), 1,69-1,60 (m, 4H), 1,44-1,34 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,9, 144,5, 134,2, 132,3, 131,9, 129,9, 129,4, 128,9, 125,4, 119,1, 111,1, 106,9, 62,3, 61,8, 51,9, 50,1, 32,5, 27,8; Мас-спектр  $\text{M}+\text{H}^+$  479.

#### Приклад 105

2-трет-Бутил-5-феніл-4-({1-[2-(трифлуорметил)бензоїл]піперидин-4-іл}аміно)ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Суміш 2-трет-бутил-5-феніл-4-(піперидин-4-іламіно)ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду (приклад 75) (0,100г, 0,275ммоль), 2-(трифлуорметил)бензоїлхлориду (0,049мл, 0,330ммоль) та 2-трет-бутиліміно-2-діетиламіно-1,3-диметил-пергідро-1,3,2-діазафосфорину на полістиролі (0,600г, 1,376ммоль) у ДХМ (2мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 17 годин. Суміш фільтрували, випарювали до сухого стану та залишок очищали препаративною РХВТ для отримання заголовної сполуки (0,053г, 36%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,68 (t, 1H), 7,61-7,42 (m, 6H), 7,26 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,21 (d, 1H), 4,61-4,46 (m, 1H), 3,24-3,10 (m, 2H), 2,54-2,38 (m, 2H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,76-1,48 (10H), 1,44-1,32 (m, 1H), 1,26-1,10 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167,4, 167,3, 159,8, 159,7, 134,8, 133,9, 133,8, 132,5, 132,3, 131,9, 131,7, 130,4, 130,2, 129,5, 129,0, 128,9, 127,3, 127,0, 126,9, 125,3, 125,1, 107,8, 107,5, 61,9, 50,3, 50,1, 45,7, 45,5, 41,2, 40,3, 40,1, 32,5, 32,1, 31,9, 31,8, 27,8; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  534

#### Приклад 106

Метил 3-({4-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]піперидин-1-іл}метил)бензоат

Заголовну сполуку отримували, як описано у прикладі 104, з метил 3-(бромметил)бензоату та 2-трет-бутил-5-феніл-4-(піперидин-4-іламіно)ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду (приклад 75) для отримання заголовної сполуки (0,101г, 48%) як твердого продукту.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,95-7,87 (m, 2H), 7,54-7,32 (m, 7H), 5,20 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,38 (s, 2H), 3,00-2,80 (m, 1H), 2,66-2,58 (m, 2H), 1,80-1,54 (m, 13H), 1,42-1,30 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167,4, 159,9, 139,1, 134,3, 133,6, 131,8, 130,4, 130,2, 129,9, 128,8, 128,6, 125,4, 106,8, 62,5, 61,8, 52,3, 51,9, 50,2, 32,5, 27,8; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  512.

#### Приклад 107

2-трет-Бутил-4-({1-[(2-хлорпіридин-3-іл)карбоніл]піперидин-4-іл}аміно)-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували, як описано у прикладі 105, з 2-хлорнікотинілхлориду та 2-трет-бутил-5-феніл-4-(піперидин-4-іламіно)ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду (приклад 75) для отримання заголовної сполуки (0,030г, 22%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,46-8,42 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,58-7,44 (m, 5H), 7,37-7,26 (m, 1H), 7,52 (dd, 1H), 3,30-3,10 (m, 2H), 2,73-2,40 (m, 5H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,74 (s, 9H), 1,68-1,58 (m, 2H), 1,54-1,10 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165,2, 165,1, 159,7, 159,6, 150,5, 150,3, 147,3, 137,0, 136,9, 133,9, 133,8, 132,3, 132,1, 131,9, 131,7, 130,4, 130,2, 129,1, 128,9, 125,3, 125,0, 123,0, 122,9, 108,1, 107,7, 61,9, 50,3, 49,9, 45,7, 44,9, 40,4, 40,2, 32,8, 32,7, 32,0, 31,9, 27,8; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  503.

#### Приклад 108

2-трет-Бутил-4-({1-[(5-метилізоксазол-3-іл)метил]піперидин-4-іл}аміно)-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували, як описано у прикладі 104, з 3-(бромметил)-5-метилізооксазолу та 2-трет-бутил-5-феніл-4-(піперидин-4-іламіно)ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду (приклад 75) для отримання заголовної сполуки (0,021г, 17%) як твердого продукту.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,52-7,48 (m, 2H), 7,48-7,42 (m, 3H), 5,92 (s, 1H), 5,18 (d, 1H), 3,40 (s, 2H), 2,98-2,88 (m, 1H), 2,70-2,62 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,74 (m, 9H), 1,79-1,60 (m, 4H), 1,42-1,32 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169,7, 161,7, 159,9, 134,2, 131,8, 130,1, 128,9, 125,3, 106,9, 101,8, 61,8, 53,4, 52,0, 50,1, 32,5, 27,8, 12,5; Мас-спектр  $\text{M}+\text{H}^+$  459.

#### Приклад 109

4-[(1-Бензоїлпіперидин-4-іл)аміно]-2-трет-бутил-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Суміш 2-трет-бутил-5-феніл-4-(піперидин-4-іламіно)ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду (приклад 75) (0,150г, 0,413ммоль), бензойної кислоти (0,055г, 0,454ммоль), EDC (0,087г, 0,454ммоль),  $\text{NObt}$  (0,061г, 0,454ммоль) та TEA (0,120мл, 0,825ммоль) у ТГФ (3мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3,5 години. Реакційну суміш випарювали та залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (Horizons Biotage), застосовуючи 50% EtOAc у петролейному етері 40-60°C як елюент, для отримання заголовної сполуки (0,136г, 71%) як твердого продукту.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,54-7,50 (m, 2H), 7,50-

7,42 (m, 5H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,32-7,29 (m, 1H), 5,21 (d, 1H), 4,48 (bs, 1H), 3,56 (bs, 1H), 3,24-3,12 (m, 1H), 2,58-2,44 (m, 2H), 1,90-1,64 (bs, 2H), 1,74 (s, 9H), 1,48-1,16 (bs, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170,6, 159,7, 135,7, 133,9, 131,8, 130,2, 130,0, 128,9, 128,7, 126,9, 125,2, 107,7, 61,9, 50,4, 27,8; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  468.

#### Приклад 110

2-трет-Бутил-5-феніл-4-([1-(фенілацетил)піперидин-4-іл]аміно)ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували, як описано у прикладі 105, з фенілоцтового хлорангідриду та 2-трет-бутил-5-феніл-4-(піперидин-4-іламіно)ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид (приклад 75) для отримання заголовної сполуки (0,103г, 78%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,54-7,47 (m, 2H), 7,47-7,41 (m, 3H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,18 (d, 2H), 5,12 (d, 1H), 4,43-4,26 (m, 1H), 3,70-3,61 (m, 3H), 3,11-3,02 (m, 1H), 2,55-2,47 (m, 1H), 2,28-2,20 (m, 1H), 1,90-1,65 (m, 11H), 1,54-1,47 (m, 1H), 1,19 (dq, 1H), 0,91 (dq, 1H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 169,5, 159,7, 135,0, 133,9, 131,8, 130,2, 129,0, 128,9, 128,6, 127,2, 125,2, 107,5, 61,9, 50,2, 44,6, 41,3, 41,2, 40,4, 32,6, 32,1, 27,8; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  482.

#### Приклад 111

2-трет-Бутил-4-([1-(2-хлор-6-метилізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

метилізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид)піперидин-4-іл]аміно)-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували, як описано у прикладі 105, з 2-хлорид-6-метилізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду та 2-трет-бутил-5-феніл-4-(піперидин-4-іламіно)ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду (приклад 75), застосовуючи DMAP як каталізатор та ДМФ як розчинник. EtOAc додавали до реакційної суміші та промивали розсоллом, випарювали та залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (Horizons Biotage), застосовуючи 50% EtOAc у петролейному етері 40-60°C як елюент, для отримання заголовної сполуки (0,037г, 26%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,54-7,50 (m, 2H), 7,50-7,43 (m, 3H), 7,02 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,21 (d, 1H), 4,48-4,38 (m, 1H), 3,46-3,36 (m, 1H), 3,24-3,14 (m, 1H), 2,62-2,40 (m, 5H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,74 (s, 9H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,44-1,32 (m, 1H), 1,30-1,18 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166,7, 160,7, 159,7, 151,3, 146,6, 133,9, 131,8, 130,3, 129,0, 125,2, 119,3, 118,6, 107,9, 61,9, 50,1, 45,8, 41,1, 40,7, 32,9, 31,9, 27,8, 24,5; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  517.

#### Приклад 112

4-([4-([2-трет-Бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл]аміно)піперидин-1-іл]карбоніл)бензонітрил

Заголовну сполуку отримували, як описано у прикладі 105, з 4-ціанобензоїлхлориду та 2-трет-бутил-5-феніл-4-(піперидин-4-іламіно)ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду (приклад 75), застосовуючи ДМФ як розчинник. Реакційну суміш випарювали та залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (Horizons Biotage), застосовуючи 50% EtOAc у петролейному етері 40-60°C як елюент. Фракції, що містять продукт, випарювали, розчиняли у ДХМ, промивали через катіонообмінну ко-

лонку та випарювали для отримання заголовної сполуки (0,015г, 11%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,70 (d, 1H), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,49-7,40 (m, 5H), 5,21 (d, 1H), 4,52-4,40 (m, 1H), 3,50-3,36 (m, 1H), 3,24-3,14 (m, 2H), 2,62-2,44 (m, 2H), 1,92-1,78 (m, 1H), 1,74 (s, 9H), 1,67-1,54 (m, 2H), 1,48-1,16 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168,5, 159,7, 140,1, 133,9, 132,7, 131,8, 130,3, 129,0, 127,7, 125,2, 118,2, 113,9, 107,9, 61,9, 50,1, 46,0, 40,9, 32,9, 32,1, 27,8;  $\text{M}+\text{H}^+$  493.

#### Приклад 113

2-трет-Бутил-4-([1-(3,4-дифлуорбензоїл)піперидин-4-іл]аміно)-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували, як описано у прикладі 105, з 3,4-дифлуорбензоїлхлориду та 2-трет-бутил-5-феніл-4-(піперидин-4-іламіно)ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду (приклад 75) для отримання заголовної сполуки (0,033г, 24%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,54-7,50 (m, 2H), 7,48-7,42 (m, 3H), 7,22-7,14 (m, 2H), 7,10-7,04 (m, 1H), 5,23 (d, 1H), 4,40 (bs, 1H), 3,58 (bs, 1H), 3,22-3,12 (m, 1H), 2,58-2,46 (m, 2H), 1,80-1,60 (m, 11H), 1,42-1,14 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168,3, 159,7, 152,6, 152,4, 151,6, 151,4, 150,6, 150,4, 149,6, 149,4, 133,9, 132,5, 131,8, 130,3, 129,0, 125,2, 123,7, 117,9, 117,8, 116,9, 116,8, 107,8, 61,9, 50,2, 46,0, 32,5, 27,8; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  502.

#### Приклад 114

4-{2-[(2-Ізопропіл-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил}феніл метансульфонат

Суміш 4-хлор-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду (0,15г, 0,52ммоль), 4-(2-аміноетил)феніл метансульфонату (0,14г, 0,63ммоль) та TEA (0,07г, 0,68ммоль) у MeCN (1,5мл) гріли у мікрохвильовому реакторі при 120°C протягом 35 хвилин. 4-(2-Аміноетил)феніл метансульфонат (0,07г) додавали до суміші, та гріли у мікрохвильовому реакторі при 120°C протягом 20 хвилин. Реакційну суміш випарювали та сирий продукт очищали флеш-хроматографією на колонці, застосовуючи гексан та EtOAc, 80:20-30:70, як елюант для отримання заголовної сполуки (0,21г, 85%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,57-1,59 (m, 6H), 2,50-2,61 (m, 2H), 3,12-3,16 (m, 5H), 4,39-4,42 (m, 1H), 5,23 (brn, 1H), 6,80-6,83 (m, 2H), 7,12-7,15 (m, 2H), 7,48-7,54 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14,4, 20,4, 35,5, 37,6, 45,0, 47,8, 107,8, 122,4, 125,2, 129,1, 130,1, 130,3, 131,8, 135,2, 137,0, 148,2, 158,6; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  463.

#### Приклад 115

4-{2-[(2-Ізопропіл-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил}бензолсульфонамід

Суміш 4-хлор-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду (0,16г, 0,56ммоль), 4-(2-аміноетил)бензолсульфонамиду (0,14г, 0,67ммоль) та TEA (0,07г, 0,73ммоль) у MeCN (1,5мл) гріли у мікрохвильовому реакторі при 120°C протягом 15 хвилин. Реакційну суміш випарювали та додавали до залишку ТГФ. Суміш фільтрували та елюант концентрували. Залишок перекристалізовували з ТГФ та гексану для отримання заголовної сполуки (0,19г, 74%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц, ТГФ):  $\delta$  1,53 (d, 6H),

2,62 (t, 2H), 3,16-3,20 (m, 2H), 4,30-4,38 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,63 (t, 1H), 6,87 (d, 2H), 7,48-7,51 (m, 3H), 7,56-7,58 (m, 2H), 7,68 (d, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц, ТГФ):  $\delta$  19,4, 35,6, 44,7, 47,0, 106,9, 126,3, 126,5, 128,6, 128,8, 129,4, 132,0, 135,6, 142,3, 143,3, 158,5; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  450.

#### Приклад 116

4-{2-[(2-Ізопропіл-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил}бензонітрил  
Суміш 4-хлор-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду (0,15г, 0,52ммоль), 4-(2-аміноетил)бензонітрилу (0,09г, 0,63ммоль) та ТЕА (0,07г, 0,68ммоль) у MeCN (1,5мл) гріли у мікрохвильовому реакторі при 120°C протягом 35 хвилин. 4-(2-Аміноетил)бензонітрил (0,04г) додавали до реакційної суміші, та гріли у мікрохвильовому реакторі при 120°C протягом 20 хвилин. Реакційну суміш випарювали та сирий продукт очищали флеш-хроматографією на колонці, застосовуючи гексан та EtOAc, 80:20-50:50, як елюант, для отримання заголовної сполуки (0,14г, 67%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,57 (d, 6H), 2,63 (t, 2H), 3,15-3,19 (m, 2H), 4,37-4,43 (m, 1H), 5,46 (brm, 1H), 6,86 (d, 2H), 7,45-5,55 (m, 7H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20,4, 36,2, 44,5, 47,9, 107,8, 111,0, 118,9, 125,2, 129,1, 129,5, 130,1, 131,8, 132,7, 135,1, 143,1, 158,6; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  394.

#### Приклад 117

3-{2-[(2-Ізопропіл-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил}бензонітрил  
4-Хлор-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид (150мг, 0,525ммоль) розчиняли у сухому ДМФ (1мл) в атмосфері азоту. 3-(2-Аміноетил)бензонітрил (78мг, 0,530ммоль) додавали, а потім ТЕА (53мг, 0,525ммоль) та реакційну суміш гріли у мікрохвильовому реакторі при 120°C протягом 20 хвилин. Суміш розбавляли EtOAc, промивали насиченим водним  $\text{NaHCO}_3$ , сушили натрій сульфатом, фільтрували та випарювали. Сирий продукт очищали на системі Biotage Horizon HPFC, застосовуючи гептан та EtOAc як елюант, отримуючи заголовну сполуку (118мг, 56,3%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,59 (d, 6H), 2,60 (t, 2H), 3,17 (q, 2H), 4,37-4,46 (m, 1H), 5,49 (bs, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,30-7,34 (m, 1H), 7,47-7,57 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20,38, 35,75, 44,70, 47,90, 107,72, 113,00, 118,70, 125,17, 129,19, 129,67, 130,36, 130,77, 131,95, 132,20, 133,23, 135,11, 139,03, 158,60; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  396,1.

#### Приклад 118

4-{[1-[3-Хлор-5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]азетидин-3-іл]аміно}-2-ізопропіл-5-феніл ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

4-Хлор-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид (150мг, 0,525ммоль) розчиняли у сухому ДМФ (1мл) в атмосфері азоту. 1-[3-Хлор-5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]азетидин-3-амін (133мг, 0,530ммоль) додавали, а потім ТЕА (53мг, 0,525ммоль) та реакційну суміш гріли у мікрохвильовому реакторі при 120°C протягом 20 хвилин. Суміш розбавляли EtOAc, промивали насиченим водним  $\text{NaHCO}_3$ , сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали. Сирий продукт очищали на системі Biotage Horizon HPFC, застосовуючи гептан та EtOAc як елюант, отримуючи заголовну сполуку

(223г, 84,0%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,60 (d, 6H), 4,01-4,06 (m, 3H), 4,10-4,15 (m, 2H), 4,40-4,48 (m, 1H), 5,62 (bs, 1H), 7,51 (s, 5H), 7,59 (s, 1H), 8,25 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20,38, 44,61, 48,06, 59,87, 109,52, 115,56, 117,98 (q,  $\text{JC}_\text{F}$ =33,6Гц), 124,42, 124,75, 129,29, 130,48, 131,49, 134,49, 135,16, 143,70, 156,92, 158,26; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  501,1.

#### Приклад 119

2-трет-Бутил-4-[(2-{[3-хлор-5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]аміно}етил)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид  
4-{(2-Аміноетил)аміно}-2-трет-бутил-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид (0,088г, 0,27ммоль), 2,3-дихлор-5-(трифлуорметил)піридин (0,065г, 0,30ммоль) та ТЕА (0,055г, 0,54ммоль) розчиняли у сухому ДМФ (3мл) та гріли у мікрохвильовому реакторі при 120°C протягом 25 хвилин. Реакційну суміш екстрагували EtOAc (75мл) та органічні фази промивали водою (3×50мл), сушили магній сульфатом, фільтрували та випарювали. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи петролейний етер та EtOAc (85:15) як елюант, для отримання заголовної сполуки (0,052г, 38%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,3-8,25 (m, 1H), 7,67-7,62 (m, 2H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,43-7,35 (m, 3H), 6,47-6,41 (m, 1H), 5,47-5,41 (m, 1H), 3,52 (q, 2H), 3,09 (q, 2H), 1,7 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,4, 155,7, 143,7, 143,6, 135,5, 133,2, 133,1, 131,5, 129,4, 128,5, 125, 124,6, 122,4, 116,8, 116,6, 115, 107,1, 61,4, 45,4, 40,9, 27,5; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  503.

#### Приклад 120

2-{2-[(2-Ізопропіл-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етокси}фенілметансульфонат  
2-[(2-Ізопропіл-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил 4-метилбензолсульфонат (200мг, 0,431ммоль) розчиняли у сухому MeCN (4мл) в атмосфері азоту. 2-Гідроксифеніл метансульфонат (89мг, 0,474ммоль) додавали, а потім калій карбонат (297мг, 2,152ммоль). Реакційну суміш гріли у мікрохвильовому реакторі протягом 15 хвилин при 120°C. Калій карбонат відфільтровували та реакційну суміш концентрували та знов розчиняли у EtOAc. Суміш промивали  $\text{NaHCO}_3$ , сушили натрій сульфатом, фільтрували та випарювали. Залишок очищали на флеш системі Horizon TM, застосовуючи гептан та EtOAc як елюант та ТЕА як добавку та тоді очищали хроматографією на колонці (ISOLUTE SI, (5г)), застосовуючи ДХМ як елюант для отримання заголовної сполуки (31мг, 15%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500МГц):  $\delta$  1,59 (d, 6H), 3,22 (s, 3H), 3,31 (q, 2H), 3,96 (t, 2H), 4,38-4,46 (m, 1H), 5,88 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,02 (t, 1H), 7,23-7,30 (m, 2H), 7,46-7,48 (m, 3H), 7,53-7,56 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 125МГц):  $\delta$  20,38, 38,57, 43,36, 47,85, 67,23, 108,08, 114,71, 122,38, 124,59, 125,14, 128,55, 129,15, 130,09, 131,63, 135,62, 138,64, 150,55, 158,40; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  481,1.

Приклади 121 до 139 отримували з 2-трет-бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду та прийнятого аміну аналогічно описаному у прикладах 1,4, 15, 23, 24, 49, 76-82, 84-88,

90-97. Вихідний матеріал комерційно доступний або його можна отримувати, як описано або аналогічно способам, описаними у розділі стосовно синтезу вихідного матеріалу та інтермедіатів або способами, відомими спеціалісту.

Приклад 121

2-трет-Бутил-5-феніл-4-((2-[2-(трифлуорметокси)феніл]етил)аміно)ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Комерційно доступний 2-[2-(трифлуорметокси)феніл]етанамін також було застосовано як вихідний матеріал для отримання заголовної сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,56-7,50 (m, 2H), 7,49-7,43 (m, 3H), 7,29-7,12 (m, 3H), 6,77-6,73 (m, 1H), 5,40-5,33 (m, 1H), 3,19-3,11 (m, 2H), 2,72-2,65 (m, 2H), 1,74 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,6, 147,8, 134,8, 131,7, 130,9, 130,0, 129,8, 128,8, 128,5, 127,0, 125,1, 120,7, 107,7, 61,6, 43,6, 30,1, 27,7; Мас-спектр:  $\text{M}-\text{H}^+$  469.

Приклад 122

4-[(1-Бензилпіролідін-3-іл)аміно]-2-трет-бутил-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Комерційно доступний 1-бензилпіролідін-3-амін також було застосовано як вихідний матеріал для отримання заголовної сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,50-7,46 (m, 2H), 7,46-7,40 (m, 3H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,30-7,24 (m, 3H), 5,53 (d, 1H), 3,68-3,60 (m, 1H), 3,52 (dd, 2H), 2,74-2,68 (m, 1H), 2,45 (dd, 1H), 2,30-2,22 (m, 1H), 2,22-2,14 (m, 1H), 1,80-1,64 (m, юн), 1,60-1,52 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,9, 138,5, 134,5, 131,9, 129,8, 128,9, 128,6, 127,4, 125,2, 107,1, 61,7, 60,8, 59,9, 52,7, 52,4, 33,1, 27,8; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  440.

Приклад 123

$\text{N}^1$ -Бензил- $\text{N}^2$ -(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)гліцинамід

$\text{N}^1$ -Бензилгліцинамід також було застосовано як вихідний матеріал для отримання заголовної сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,48-7,22 (m, 10H), 6,04-5,97 (m, 1H), 5,78-5,71 (m, 1H), 4,39 (d, 2H), 3,52 (d, 2H), 1,74 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166,9, 159,2, 137,4, 134,9, 131,4, 130,0, 129,0, 128,9, 128,2, 128,1, 124,5, 109,7, 61,8, 46,7, 43,9, 41,0, 27,7; Мас-спектр:  $\text{M}-\text{H}^+$  428.

Приклад 124

2-трет-Бутил-5-феніл-4-[(2-піридин-2-ілетил)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Комерційно доступний 2-піридин-2-ілетанамін також було застосовано як вихідний матеріал для отримання заголовної сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,57-8,50 (m, 1H), 7,61-7,48 (m, 3H), 7,47-7,38 (m, 3H), 7,18-7,10 (m, 1H), 6,95-6,88 (m, 1H), 6,32-6,22 (m, 1H), 3,30-3,21 (m, 2H), 2,84-2,77 (m, 2H), 1,72 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,7, 158,3, 149,5, 136,8, 135,3, 131,6, 129,5, 128,7, 125,4, 123,3, 121,9, 106,8, 61,4, 43,4, 36,7, 27,7; Мас-спектр:  $\text{M}-\text{H}^+$  386.

Приклад 125

2-трет-Бутил-4-[(2-(2-хлорфеніл)етил)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Комерційно доступний 2-(2-хлорфеніл)етанамін також було застосовано як вихідний матеріал для отримання заголовної сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,55-7,49 (m, 2H),

7,49-7,43 (m, 3H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,20-7,10 (m, 2H), 6,78-6,74 (m, 1H), 5,42-5,35 (m, 1H), 3,23-3,15 (m, 2H), 2,79-2,71 (m, 2H), 1,74 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,7, 135,3, 134,9, 134,1, 131,6, 130,8, 129,8, 129,8, 128,8, 128,5, 127,1, 125,2, 107,6, 61,6, 43,3, 41,0, 33,7, 27,7; Мас-спектр:  $\text{M}-\text{H}^+$  419.

Приклад 126

2-трет-Бутил-5-феніл-4-((2-[3-(трифлуорметил)феніл]етил)аміно)ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Комерційно доступний 2-[3-(трифлуорметил)феніл]етанамін також було застосовано як вихідний матеріал для отримання заголовної сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,55-7,40 (m, 6H), 7,33-7,27 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 6,91-6,88 (m, 1H), 5,62-5,55 (m, 1H), 3,16-3,10 (m, 2H), 2,62-2,56 (m, 2H), 1,72 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,8, 138,6, 134,9, 132,2, 131,9, 131,2, 130,9, 130,2, 130,0, 129,2, 129,0, 125,4, 125,4, 125,2, 123,8, 123,8, 123,1, 107,5, 61,8, 44,8, 41,1, 36,0, 27,8; Мас-спектр:  $\text{M}-\text{H}^+$  453.

Приклад 127

2-трет-Бутил-5-феніл-4-[(4-[(4-(трифлуорметил)феніл]тіо)циклогексил)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

4-[(4-(Трифлуорметил)феніл]тіо)циклогексанамін також було застосовано як вихідний матеріал для отримання заголовної сполуки як суміші цис та транс ізомерів.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,87-0,95 (m, 2H), 1,12-1,20 (m, 2H), 1,42-1,92 (m, 30H), 2,00 (s, 2H), 2,88-3,09 (m, 3H), 3,37-3,40 (m, 1H), 5,15 (d, 1H), 5,31 (d, 1H), 7,35-7,38 (m, 4H), 7,42-7,52 (m, 14H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  27,83, 28,65, 31,43, 33,02, 43,22, 44,30, 50,35, 51,25, 61,79, 106,92, 124,28 (q,  $\text{J}(\text{C}-\text{F})=272,2\text{Гц}$ ), 125,26, 125,44, 125,97, 128,84, 128,90, 129,94, 130,13, 130,18, 130,57, 131,85, 131,89, 134,09, 134,19, 140,20, 140,67, 159,96; Мас-спектр:  $\text{M}-\text{H}^+$  536,9.

Приклад 128

2-трет-Бутил-5-феніл-4-((1-[5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл)аміно)ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

1-[5-(Трифлуорметил)піридин-2-іл]піперидин-4-амін також було застосовано як вихідний матеріал для отримання заголовної сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,38-8,32 (m, 1H), 7,63-7,51 (m, 3H), 7,51-7,43 (m, 3H), 6,62-6,54 (m, 1H), 5,21 (d, 1H), 4,21-4,14 (m, 2H), 3,25-3,15 (m, 1H), 2,60-2,50 (m, 2H), 1,82-1,70 (m, 2H), 1,74 (s, 9H), 1,4-1,29 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,7, 145,6, 134,8, 134,0, 131,8, 130,1, 128,9, 125,2, 107,4, 105,9, 61,8, 50,3, 43,5, 31,9, 27,7; Мас-спектр:  $\text{M}-\text{H}^+$  509.

Приклад 129

трет-Бутил 3-{2-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етокси}азетидин-1-карбоксилат

трет-Бутил 3-(2-аміноетокси)азетидин-1-карбоксилат також було застосовано як вихідний матеріал для отримання заголовної сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,53-7,48 (m, 2H), 7,47-7,42 (m, 3H), 5,57-5,51 (m, 1H), 4,16-4,10 (m, 1H),

4,07-4,00 (m, 2H), 3,80-3,74 (m, 2H), 3,31-3,26 (m, 2H), 3,06-3,00 (m, 2H), 1,74 (s, 9H), 1,45 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,6, 156,3, 135,1, 131,6, 129,8, 128,8, 125,0, 107,9, 79,8, 68,2, 66,5, 61,7, 56,4, 43,6, 28,5, 27,7; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  480.

#### Приклад 130

2-трет-Бутил-4-[(2,2-диметилпропіл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Комерційно доступний 2,2-диметилпропан-1-амін також було застосовано як вихідний матеріал для отримання заголовної сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,51-7,46 (m, 2H), 7,46-7,41 (m, 3H), 5,34-5,26 (m, 1H), 2,62 (d, 2H), 1,75 (s, 9H), 0,81 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,9, 135,5, 131,8, 129,6, 128,7, 125,3, 106,6, 61,6, 55,3, 31,9, 27,7, 27,0; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  351.

#### Приклад 131

Метил {[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-3,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]ацетил}аміноацетат

Комерційно доступний метилгліцилгліцинат також було застосовано як вихідний матеріал для отримання заголовної сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,54-7,48 (m, 2H), 7,48-7,44 (m, 3H), 6,03 (t, 1H), 5,98 (t, 1H), 4,00 (d, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,56 (d, 2H), 1,74 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170,1, 167,5, 159,3, 134,9, 131,6, 130,2, 129,1, 124,5, 109,9, 61,9, 52,8, 46,7, 41,4, 27,8; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  410.

#### Приклад 132

2-трет-Бутил-4-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Комерційно доступний 1-метилпіперидин-4-амін також було застосовано як вихідний матеріал для отримання заголовної сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,54-7,50 (m, 2H), 7,50-7,42 (m, 3H), 5,19 (d, 1H), 2,96-2,86 (m, 1H), 2,63-2,58 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,74 (s, 9H), 1,68-1,52 (m, 4H), 1,44-1,34 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,9, 134,3, 131,9, 129,9, 128,9, 125,4, 106,8, 61,8, 54,1, 49,8, 46,2, 32,6, 27,8; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  378.

#### Приклад 133

2-трет-Бутил-4-[(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)метил]аміно-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Комерційно доступний 1-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)метанамін також було застосовано як вихідний матеріал для отримання заголовної сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,53-7,46 (m, 7H), 7,43-7,38 (m, 3H), 5,08 (t, 1H), 3,86 (d, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,71 (s, 9);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168,6, 162,2, 159,2, 134,5, 131,4, 130,2, 130,1, 129,3, 128,9, 128,7, 128,1, 124,9, 109,6, 109,4, 61,9, 37,8, 27,8, 11,4; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  452.

#### Приклад 134

2-трет-Бутил-5-феніл-4-[(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-іл)метил]аміноізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Комерційно доступний 1-(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-іл)метанамін також було застосовано як вихідний матеріал для отримання заголовної сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,61-7,56 (m, 2H), 7,49-7,43 (m, 3H), 4,96 (t, 1H), 3,68 (s, 5H), 2,11 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,73 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,6, 146,3, 137,9, 134,9, 131,8, 129,8,

128,8, 125,4, 111,8, 107,8, 61,8, 38,8, 36,1, 27,8, 11,8, 9,8.; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  403.

#### Приклад 135

2-лірет-Бутил-5-феніл-4-[(2-[(5-іл)окси]етил)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-[(5-(трифлуорметил)піридин-2-іл)окси]етанамін також було застосовано як вихідний матеріал для отримання заголовної сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,43-8,39 (m, 1H), 7,83-7,78 (m, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,47-7,40 (m, 3H), 6,87-6,81 (m, 1H), 5,93 (brs, 1H), 4,37-4,32 (m, 2H), 3,29-3,23 (m, 2H), 1,73 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165,4, 159,7, 145,0, 145,0, 136,4, 136,3, 135,3, 131,7, 129,9, 129,0, 125,1, 123,0, 121,1, 120,8, 111,6, 108,0, 64,7, 61,8, 43,8, 27,8; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  470.

#### Приклад 136

2-трет-Бутил-5-феніл-4-[(2-[4-(трифлуорметокси)феніл]етил)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

2-[4-(Трифлуорметокси)феніл]етанамін також було застосовано як вихідний матеріал для отримання заголовної сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,54-7,49 (m, 2H), 7,49-7,41 (m, 3H), 7,07-7,02 (m, 2H), 6,80-6,75 (m, 2H), 5,48-5,42 (m, 1H), 3,14-3,06 (m, 2H), 2,59-2,52 (m, 2H), 1,71 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,8, 148,2, 136,4, 135,0, 131,9, 130,0, 130,0, 129,0, 125,3, 121,4, 107,6, 61,8, 45,0, 41,1, 35,4, 27,8; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  469.

#### Приклад 137

2-трет-Бутил-5-феніл-4-[(2,2,2-трифлуоретил)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Комерційно доступний 2,2,2-трифлуоретанамін також було застосовано як вихідний матеріал для отримання заголовної сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,52-7,45 (m, 5H), 5,42-5,36 (m, 1H), 3,52-3,45 (m, 2H), 1,73 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  158,9, 133,8, 131,3, 130,5, 129,2, 124,5, 123,5, 122,3, 111,0, 61,9, 44,8, 44,5, 44,3, 44,0, 27,5; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  363.

#### Приклад 138

2-трет-Бутил-4-[(2,3-дигідроксипропіл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Комерційно доступний 3-амінопропан-1,2-діол також було застосовано як вихідний матеріал для отримання заголовної сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,51-7,45 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 3H), 5,75 (brs, 1H), 3,65-3,58 (m, 1H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,32-3,24 (m, 1H), 3,02-2,85 (m, 2H), 2,11 (brs, 2H), 1,72 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,8, 135,5, 131,8, 130,0, 129,0, 125,1, 107,7, 70,2, 64,3, 61,9, 46,3, 27,8; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  355.

#### Приклад 139

3-[(2-трет-Бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]пропаннітрил

$^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,52-7,42 (m, 5H), 5,63-5,56 (m, 1H), 3,22-3,13 (m, 2H), 2,25-2,17 (m, 2H), 1,71 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,3, 134,5, 131,6, 130,6, 129,3, 124,4, 117,1, 109,4, 62,1, 39,5, 27,8, 18,5; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  334. Комерційно доступний 3-амінопропаннітрил також було застосовано як вихідний матеріал для отримання заголовної сполуки.



Приклади 140-143 отримували з 2-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил 4-метилбензолсульфонату та прийнятого фенолу або тіофенолу аналогічно описаному у прикладах 99 та 101-103. Вихідний матеріал комерційно доступний або його можна отримувати, як описано або аналогічно способам, описаними у розділі стосовно синтезу вихідного матеріалу та інтермедіатів або способами, відомими спеціалісту.

#### Приклад 140

2-трет-Бутил-5-феніл-4-[(2-[(3-(трифлуорметокси)феніл)тіо]етил)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Комерційно доступний 3-(трифлуорметокси)бензолтіол також було застосовано як вихідний матеріал для отримання заголовної сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,73 (s, 9H), 2,84 (t, 2H), 3,10 (q, 2H), 5,59 (bs, 1H), 7,07-7,09 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,38-7,46 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  27,82, 33,62, 42,54, 61,86, 108,39, 119,41, 120,59 (q, J=258,1Гц), 122,37, 124,90, 128,26, 128,99, 130,05, 130,57, 131,53, 134,81, 136,94, 149,74, 159,59; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{NH}_4^+$  517,7.

#### Приклад 141

2-трет-Бутил-4-[(2-(4-хлорфенокси)етил)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Комерційно доступний 4-хлорфенол також було застосовано як вихідний матеріал для отримання заголовної сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,55-7,50 (m, 2H), 7,50-7,42 (m, 3H), 7,24 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), 5,62 (t, 1H), 3,84 (t, 2H), 3,28-3,22 (m, 2H), 1,74 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 159,6, 156,9, 135,2, 131,7, 130,0, 129,7, 129,0, 126,7, 125,1, 115,9, 108,3, 66,3, 61,9, 43,4, 27,8; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  435.

#### Приклад 142

2-трет-Бутил-5-феніл-4-[(2-[3-(трифлуорметокси)фенокси]етил)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Комерційно доступний 3-(трифлуорметокси)фенол також було застосовано як вихідний матеріал для отримання заголовної сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,75 (s, 9H), 3,27 (q, 2H), 3,87 (t, 2H), 5,63 (t, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,46-7,48 (m, 3H), 7,53-7,55 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  27,84, 43,28, 61,88, 66,34, 107,90, 108,41, 113,03, 113,92, 120,64 (q, J=256,2Гц), 125,06, 129,06, 130,07, 130,61, 131,70, 135,14, 150,36, 159,29, 159,65; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{NH}_4^+$  501,8.

#### Приклад 143

4-[(2-(Віфеніл-2-ілтіо)етил)аміно]-2-трет-бутил-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Комерційно доступний бісфеніл-2-тіол також було застосовано як вихідний матеріал для отримання заголовної сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500МГц):  $\delta$  1,72 (s, 9H), 2,56 (t, 2H), 2,87 (q, 2H), 5,39 (bs, 1H), 7,26-7,44 (m, 14H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 125МГц):  $\delta$  27,84, 33,78, 42,49, 61,67, 107,71, 125,02, 127,42, 127,78, 128,34, 128,88, 129,61, 129,84, 130,94, 131,25, 131,57, 132,58, 134,86, 140,70, 144,20, 159,46; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  492,9.

Приклади 144 та 145 отримували з 2-трет-бутил-5-феніл-4-(піперидин-4-іламіно)ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду (приклад 75) та прийнятого ацилгалогеніду аналогічно описаному у прикладах 105, 111 та 112. Вихідний матеріал комерційно доступний або його можна отримувати, як описано або аналогічно способам, описаними у розділі стосовно синтезу вихідного матеріалу та інтермедіатів або способами, відомими спеціалісту.

#### Приклад 144

4-[(1-Ацетилпіперидин-4-іл)аміно]-2-трет-бутил-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Комерційно доступний ацетилхлорид також було застосовано як вихідний матеріал для отримання заголовної сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,55-7,50 (m, 2H), 7,49-7,43 (m, 3H), 5,20 (d, 1H), 4,39-4,33 (d, 1H), 3,63-3,57 (m, 1H), 3,16-3,08 (m, 1H), 2,58 (ddd, 1H), 2,24 (ddd, 1H), 1,86-1,64 (m, 11H), 1,28-1,19 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169,0, 159,7, 133,9, 131,9, 130,2, 128,9, 125,2, 107,6, 61,9, 50,3, 44,8, 40,1, 32,9, 32,1, 27,8, 21,6; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  404

#### Приклад 145

2-трет-Бутил-4-[(1-ізобутирилпіперидин-4-іл)аміно]-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Комерційно доступний 2-метилпропанойлхлорид також було застосовано як вихідний матеріал для отримання заголовної сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,56-7,50 (m, 2H), 7,44-7,40 (m, 3H), 5,18 (d, 1H), 4,42-4,27 (m, 2H), 3,79-3,74 (m, 1H), 3,19-3,09 (m, 1H), 2,69 (sp, 1H), 2,62-2,52 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 1,78-1,66 (m, 11H), 1,29-1,17 (m, 2H), 1,12-1,02 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 175,5, 159,8, 133,9, 131,8, 130,2, 128,9, 125,3, 107,5, 61,9, 50,4, 43,7, 40,3, 33,2, 32,2, 30,2, 27,8, 19,7, 19,5; Мас-спектр:  $\text{MH}^+$  432.

#### Приклад 146

2-трет-Бутил-5-феніл-4-[(1-(2-фенілетил)піперидин-4-іл)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували з 2-трет-бутил-5-феніл-4-(піперидин-4-іламіно)ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду (приклад 75) та (2-брометил)бензолу подібно описаному наприклад 104.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,64-7,50 (m, 2H), 7,48-7,45 (m, 3H), 7,30-7,25 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 1H), 7,16-7,12 (m, 2H), 5,22 (d, 1H), 3,00-2,90 (m, 1H), 2,81-2,74 (m, 2H), 2,73-2,67 (m, 2H), 2,50-2,43 (m, 2H), 1,82-1,60 (m, 13H), 1,46-1,36 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,9, 140,2, 134,3, 131,9, 130,0, 128,9, 128,6, 126,3, 125,4, 106,9, 61,8, 60,2, 51,8, 50,2, 33,8, 32,4, 27,9; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  468

#### Приклад 147

2-трет-Бутил-5-феніл-4-[(2-(піролідин-3-ілтіо)етил)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували з прикладу 100 аналогічно 2-трет-бутил-5-феніл-4-(піперидин-4-іламіно)ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду (приклад 75).  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,68-1,75 (m, 10H), 1,98 (s, 4H), 2,12-2,19 (m, 1H), 2,49 (t, 2H), 2,83-2,86 (m, 1H), 3,06-3,14 (m, 4H), 3,20-3,25 (m, 1H), 3,31-3,35 (m, 1H), 5,71 (t, 1H), 7,44-7,46 (m, 3H), 7,50-7,52 (m, 2H), 8,02 (bs, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  23,12, 27,82, 31,51, 32,59, 41,96, 43,05,

44,42, 51,25, 61,87, 108,12, 125,11, 129,06, 130,08, 131,65, 134,85, 159,64; Мас-спектр:  $M+H^+$  410,1.

Приклад 148

2-трет-Бутил-4-[(5-метилізоксазол-3-іл)метил]-аміно-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували, як описано у прикладі 24, з 1 еквіваленту [(5-метилізоксазол-3-іл)метил]-аміно, 2-трет-бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду та 1 еквіваленту ТЕА із часом реакції 45 хвилин. Суміш випарювали та очищали хроматографією на колонці з силікагелем (Horizons Biotage), застосовуючи 35% EtOAc у пентані як елюент, для отримання заголовної сполуки (0,070г, 56%).  $^1H$  ЯМР (500МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,52-7,48 (m, 2H), 7,46-7,41 (m, 3H), 5,73 (s, 1H), 5,66 (t, 1H), 5,07 (d, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,74 (s, 9H);  $^{13}C$  ЯМР (125МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  170,7, 159,9, 159,4, 134,8, 131,6, 130,1, 128,9, 124,7, 109,3, 100,4, 61,9, 40,4, 27,8, 12,5; Мас-спектр:  $M+H^+$  376

Приклад 149

4-[(2-(3,4-Диметоксифеніл)етил)аміно]-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували з 2-трет-бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду та [2-(3,4-диметоксифеніл)етил]аміну подібно описаному у прикладі 24.  $^1H$  ЯМР (500МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,58-7,52 (m, 2H), 7,50-7,46 (m, 3H), 6,76 (d, 1H), 6,46 (dd, 1H), 6,36 (d, 1H), 5,40 (t, 1H), 4,41 (септ, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,13 (q, 2H), 2,57 (t, 2H), 1,59 (d, 6H);  $^{13}C$  ЯМР (125МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  158,7, 149,3, 148,1, 135,4, 131,7, 130,0, 129,9, 128,8, 125,4, 120,8, 111,8, 111,7, 107,2, 56,1, 47,8, 45,3, 35,6, 20,3; Мас-спектр  $M+H^+$  431.

Приклад 150

4-[(2-(3-Хлор-4-метоксифеніл)етил)аміно]-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували з 2-трет-бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду та [2-(3-хлор-4-метоксифеніл)етил]аміну подібно описаному у прикладі 24.  $^1H$  ЯМР (500МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  7,55-7,47 (m, 5H), 7,34 (t, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,61 (d, 1H), 4,32 (qt, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,03-2,96 (m, 2H), 2,43-2,37 (m, 2H), 1,46 (d, 6H);  $^{13}C$  ЯМР (125МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  158,7, 153,7, 136,1, 132,4, 131,9, 130,3, 129,4, 128,8, 126,1, 121,3, 113,3, 105,0, 56,7, 47,3, 45,0, 34,4, 20,5; Мас-спектр  $M+H^+$  435.

Приклад 151

4-{2-[(2-Ізобутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил}феніл метансульфонат

Суміш 4-{2-[1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил}феніл метансульфонату (0,096г, 0,227ммоль), 1-бром-2-метилпропану (0,050г, 0,364ммоль) та ТЕА (0,041мл, 0,295ммоль) у  $DMCO$  гріли у мікрохвильовці при 100°C протягом 40 хвилин та при 130°C протягом 1 години. Реакційну суміш випарювали до сухого стану та залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (Horizons Biotage), застосовуючи 15-100% EtOAc у пентані як елюент, для отримання заголовної сполуки (0,047г, 43%) як твердого продукту;  $^1H$  ЯМР (500МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,58-7,46 (m, 5H), 7,15 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 5,43 (t,

1H), 3,52 (d, 2H), 3,21-3,15 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,64-2,58 (m, 2H), 2,32-2,23 (m, 1H), 1,02 (d, 6H);  $^{13}C$  ЯМР (125МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  159,6, 148,2, 136,9, 135,2, 131,8, 130,3, 130,2, 129,1, 125,2, 122,5, 107,8, 47,9, 44,9, 37,6, 35,5, 27,8, 20,3; Мас-спектр:  $M+H^+$  479.

Приклад 152

2-Ізопропіл-5-феніл-4-[(1-піридин-2-ілпіперидин-4-іл)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували з 4-Хлор-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду та 1-піридин-2-ілпіперидин-4-аміно дигідрохлориду подібно описаному у прикладі 24 із ТЕА як основою.  $^1H$  ЯМР (500МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,14 (dd, 1H), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,48-7,41 (m, 4H), 6,62-6,55 (m, 2H), 5,23 (d, 1H), 4,42 (септ, 1H), 4,10-4,02 (m, 2H), 3,22-3,12 (m, 1H), 2,49-2,41 (m, 2H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,59 (d, 6H), 1,42-1,33 (m, 2H);  $^{13}C$  ЯМР (125МГц,  $CDCl_3$ ): 159,2, 158,7, 148,1, 137,7, 134,5, 131,9, 130,2, 128,9, 125,3, 113,6, 107,5, 106,9, 50,8, 47,8, 44,1, 32,1, 20,4; Мас-спектр:  $M+H^+$  427

Приклад 153

4-{2-[(2-(4-Флуорбензил)-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил}феніл метансульфонат

Заголовну сполуку отримували з 4-{2-[1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил}феніл метансульфонату та 1-(бромметил)-4-флуорбензолу подібно описаному у прикладі 151.  $^1H$  ЯМР (500МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,56-7,46 (m, 7H), 7,14 (d, 2H), 7,06 (t, 2H), 6,83 (d, 2H), 5,39 (t, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,19-3,14 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,61 (t, 2H);  $^{13}C$  ЯМР (125МГц,  $CDCl_3$ ): 163,9, 161,9, 159,0, 148,2, 136,8, 135,2, 131,8, 131,1, 131,0, 130,3, 129,2, 124,9, 122,5, 115,9, 115,7, 107,9, 44,9, 43,1, 37,7, 35,5; Мас-спектр:  $M+H^+$  531.

Приклад 154

2-Ізопропіл-4-(ізопропіламіно)-5-феніл ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували з 4-хлор-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду та ізопропіламіну подібно описаному у прикладі 24.  $^1H$  ЯМР (500МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,56-7,51 (m, 2H), 7,48-7,43 (m, 3H), 5,14 (d, 1H), 4,42 (септ, 1H), 3,40-3,30 (m, 1H), 1,60 (d, 6H), 1,00 (d, 6H);  $^{13}C$  ЯМР (125МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  158,9, 134,6, 131,7, 129,9, 128,9, 125,5, 106,3, 47,8, 44,9, 23,0, 20,4; Мас-спектр:  $M+H^+$  309.

Приклад 155

2-Ізопропіл-5-феніл-4-[(1-піридин-2-ілазетидин-3-іл)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували з 4-хлор-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду та 1-піридин-2-ілазетидин-3-аміну подібно описаному у прикладі 118.  $^1H$  ЯМР (500МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,57 (d, 6H), 3,71-3,75 (m, 2H), 3,84 (t, 2H), 4,04-4,10 (m, 1H), 4,37-4,45 (m, 1H), 5,71-5,76 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 6,60-6,64 (m, 1H), 7,40-7,44 (m, 1H), 7,46-7,52 (m, 5H), 8,10-8,12 (m, 1H);  $^{13}C$  ЯМР (125МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  20,36, 44,88, 48,00, 58,15, 106,25, 109,08, 113,90, 124,58, 129,24, 130,35, 131,46, 134,60, 137,46, 148,39, 158,35, 160,10; Мас-спектр:  $M+H^+$  399.

## Приклад 156

4-[[2-(4-Гідрокси-3,5-диметоксифеніл)етил]аміно]-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували з 4-хлор-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду та 4-(2-аміноетил)-2,6-диметоксифенолу подібно описаному у прикладі 118.  $^1\text{H}$  ЯМР (ТГФ- $d_6$ , 500МГц):  $\delta$  1,53 (d, 6H), 2,45 (t, 2H), 3,11 (q, 2H), 3,73 (s, 6H), 4,31-4,39 (m, 1H), 6,03 (s, 2H), 6,47 (t, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,46-7,50 (m, 3H), 7,55-7,57 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц, ТГФ- $d_8$ ):  $\delta$  19,57, 35,92, 45,47, 46,98, 55,93, 106,13, 106,56, 126,64, 127,87, 128,56, 129,34, 131,86, 135,49, 135,64, 148,12, 158,61; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  447.

## Приклад 157

4-[[2-(2-Амінопіридин-4-іл)етил]аміно]-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували двома етапами. трет-Бутил 4-{2-[(2-ізопропіл-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил}піридин-2-іл)карбамат отримували з 4-хлор-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду та трет-бутил [4-(2-аміноетил)піридин-2-іл]карбамату подібно описаному у прикладі 118. Зняття захисту трет-бутил з 4-{2-[(2-ізопропіл-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил}піридин-2-іл)карбамату подібно описаному для 1-[3-хлор-5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]азетидин-3-аміну дало заголовну сполуку.

## Приклад 158

2-Ізопропіл-5-феніл-4-[(2-піридин-4-ілетил)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували з 4-хлор-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду та (2-піридин-4-ілетил)аміну подібно описаному у прикладі 118.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,59 (d, 6H), 2,58 (t, 2H), 3,18 (q, 2H), 4,37-4,45 (m, 1H), 5,44 (t, 1H), 6,71-6,73 (m, 2H), 7,46-7,57 (m, 5H), 8,44-8,46 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20,37, 35,42, 44,14, 47,90, 107,90, 123,96, 125,15, 129,14, 130,19, 131,83, 135,12, 146,48, 150,27, 158,57; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  372.

## Приклад 159

2-Ізопропіл-5-феніл-4-[(2-піридин-3-ілетил)аміно]ізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували з 4-хлор-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду та (2-піридин-3-ілетил)аміну подібно описаному у прикладі 118.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,59 (d, 6H), 2,59 (t, 2H), 3,17 (q, 2H), 4,37-4,45 (m, 1H), 5,47 (t, 1H), 7,06-7,09 (m, 1H), 7,14-7,17 (m, 1H), 7,46-7,55 (m, 5H), 8,07 (s, 1H), 8,44-8,46 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20,38, 33,39, 44,78, 47,88, 107,76, 123,70, 125,15, 129,13, 130,20, 131,84, 133,02, 135,16, 136,13, 148,57, 150,06, 158,61; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  372.

## Приклад 160

4-[2-[(2-[(Метилтіо)метил]-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил]феніл метансульфонат

Заголовну сполуку отримували з 4-[2-[1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил]феніл метансульфонату та 1,1,1-трифлуор-2-йодетану подібно описаному у при-

кладі 151;  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,58-7,48 (m, 5H), 7,16 (d, 1H), 6,85 (d, 2H), 5,41 (t, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,21-3,15 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,63 (t, 2H), 2,38 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,1, 148,2, 136,8, 135,2, 131,8, 130,4, 130,3, 129,2, 124,8, 122,5, 108,2, 45,0, 44,5, 37,7, 35,5, 16,8; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  483.

## Приклад 161

4-[[2-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)етил]аміно]-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували з 4-хлор-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду та [2-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)етил]аміну подібно описаному у прикладі 24.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,54-7,50 (m, 2H), 7,49-7,45 (m, 3H), 5,32 (t, 1H), 4,47 (септ, 1H), 3,04 (q, 2H), 2,33 (t, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,59 (d, 6H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166,1, 159,4, 158,6, 134,9, 131,4, 130,2, 129,2, 125,1, 109,7, 107,9, 47,9, 43,3, 23,0, 20,4, 11,1, 10,2; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  390.

## Приклад 162

4-[[2-(3,5-Диметил-1H-піразол-4-іл)етил]аміно]-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид

Заголовну сполуку отримували з 4-хлор-2-ізопропіл-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду та [2-(3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)етил]аміну дигідрохлориду подібно описаному у прикладі 24 із ТЕА як основ.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,53-7,48 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 3H), 5,34 (t, 1H), 4,41 (септ, 1H), 3,01 (q, 2H), 2,41 (t, 2H), 2,05 (s, 6H), 1,58 (d, 6H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  158,8, 135,3, 131,5, 129,9, 129,0, 125,3, 111,2, 107,2, 47,8, 43,9, 23,7, 20,4, 10,9; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  389

## Приклад 163

4-[2-[(2-[(5-Метилізоксазол-3-іл)метил]-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил]феніл метансульфонат

Заголовну сполуку отримували з 4-{2-[1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил}феніл метансульфонату та 3-(бромметил)-5-метилізоксазолу подібно описаному у прикладі 151;  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,57-7,46 (m, 5H), 7,13 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,43 (t, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,22-3,08 (m, 5H), 2,61 (t, 3H), 2,41 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170,8, 158,9, 158,6, 148,2, 136,8, 135,2, 131,8, 130,4, 130,3, 129,2, 124,7, 122,5, 108,1, 101,8, 45,0, 37,7, 35,5, 35,1; Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+$  518.

## Приклад 164

2,6-Диметилфеніл 4-[(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]бутаноат

2,6-Диметилфеніл 4-амінобутаноат гідрохлорид (80,4мг, 0,33ммоль) та 2-трет-бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксид (89,9мг, 0,91ммоль) розчиняли у суміші  $\text{MeCN}/\text{DMF}$  (4:1, 5мл, сухий). ТЕА (0,134мл) додавали та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Діетил-етер (30мл) додавали та утворену суміш екстрагували водою (2x 10мл). Органічний шар сушили безводним магній сульфатом, випарювали та залишок очищали хроматографією на колонці на силіцій діоксиді, застосовуючи  $n$ -гептан/ $\text{EtOAc}$  (7:3) як елюент. Отриманий продукт далі знов очищали хроматографією, за-

стосовуючи такі ж умови як перед тим, для отримання заголовної сполуки (17мг, 11%) як безбарвного масла, котре тверднуло при стоянні.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,73 (s, 9H), 1,78-1,85 (m, 2H), 2,06 (s, 6H), 2,38 (t, 2H), 2,96-3,01 (m, 2H), 5,37 (bt, 1H), 7,04 (s, 3H), 7,42-7,44 (m, 3H), 7,50-7,52 (m, 2H).

#### Приклад 165

2-Мезитилетил N-(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)гліцинат

Заголовну сполуку отримували з [(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]оцтової кислоти та метилгліцинат гідрохлориду. Мас-спектр:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 485,21$ ,  $[\text{M}-\text{H}] 483,28$ .

#### Приклад 166

2-[(2-трет-Бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]етил (2,6-диметилфеніл)ацетат

Заголовну сполуку отримували з прикладу 76 та (2,6-диметилфеніл)оцтової кислоти. Мас-спектр:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 471,21$ ,  $[\text{M}-\text{H}] 469,34$ .

#### Приклад 167

Феніл N-(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)-бета-аланінат

Заголовну сполуку отримували з 2-трет-бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду та феніл  $\beta$ -аланінату гідрохлорид подібно описаному у прикладі 164. Мас-спектр:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 429,11$ ,  $[\text{M}-\text{H}] 427,14$ .

#### Приклад 168

4-(Трифлуорметокси)феніл N-(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)-бета-аланінат

Заголовну сполуку отримували з 2-трет-бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду та 4-(трифлуорметокси)феніл  $\beta$ -аланінату подібно описаному у прикладі 164. Мас-спектр:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 513,12$ ,  $[\text{M}-\text{H}] 511,16$ .

#### Приклад 169

1-Метил піперидин-4-іл N-(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)-бета-аланінат

Заголовну сполуку отримували з 2-трет-бутил-4-хлор-5-фенілізотіазол-3(2H)-он 1,1-діоксиду та 1-метилпіперидин-4-іл  $\beta$ -аланінат гідрохлориду подібно описаному у прикладі 164. Мас-спектр:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 450,12$ ,  $[\text{M}-\text{H}] 448,23$ .

#### Приклад 170

2-Мезитил-1-метилетил [(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]ацетат

Заголовну сполуку отримували з [(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]оцтової кислоти та 1-мезитилпропан-2-олу. Мас-спектр:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 499,15$ ,  $[\text{M}-\text{H}] 497,98$ .

#### Приклад 171

4-Метоксибензил N-(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)гліцинат

[(2-трет-Бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]оцтову кислоту (100мг, 0,30ммоль), (4-метоксифеніл)метанол (204мг, 1,48ммоль), TEA (123мкл) та DMAP (9мг,

0,074ммоль) розчиняли у ДХМ (10мл). ДМФ 81мл) та додавали EDC (113мг, 0,59ммоль) і розчин перемішували при 40°C протягом ночі. Водний  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1 M, 50мл) додавали та реакційну суміш екстрагували ДХМ. Органічні фази поєднували, сушили магній сульфатом, фільтрували та випарювали. Залишок очищали препаративною РХВТ, отримуючи заголовну сполуку (23мг, 17%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц)  $\delta$  1,69 (s, 9H), 3,54 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,98 (s, 2H), 5,79 (t, 1H), 6,83 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,32-7,40 (m, 5H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 100МГц)  $\delta$  27,7, 45,4, 55,5, 61,8, 67,6, 109,6, 114,2, 124,4, 127,0, 128,9, 130,1, 130,7, 131,5, 134,8, 159,2, 160,2, 168,7.

#### Приклад 172

4-Метоксифеніл N-(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)гліцинат

Заголовну сполуку отримували з [(2-трет-бутил-1,1-діоксидо-3-оксо-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-4-іл)аміно]оцтової кислоти та 4-метоксифенолу як описано у прикладі 171, отримуючи заголовну сполуку (28мг, 21%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц)  $\delta$  1,71 (s, 9H), 3,77 (s, 3H), 3,81 (d, 2H), 5,78 (t, 1H), 6,85 (dd, 4H), 7,44-7,51 (m, 5H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 100МГц)  $\delta$  27,8, 45,6, 55,8, 61,9, 110,1, 114,7, 122,0, 124,5, 129,1, 130,2, 131,6, 134,8, 143,6, 157,8, 159,2, 167,8.

#### Біологічна активність

##### Аналіз рекрутменту співактиватору

Домен зв'язування ліганду (LBD) людини X-РП-альфа (амінокислота 205-447) та X-РП-бета (амінокислота 216-461) отримували рекомбінантною технікою з E coli. Фрагмент стероїдного рецептору співактиватору-1 (SRC-1) людини отримували як синтетичний пептид. Антитіло проти 6xHis, сполучене з європієм ( $\text{Eu}^{3+}$ ), застосовували для впізнання His-мітки на X-РП-LBD та алофікоціанін (APC), сполучений зі стрептавідином, застосовували для впізнання біотинізованого SRC-1. Зв'язування агоністу з X-РП-альфа або X-РП-бета підсилює спорідненість X-РП до SRC-1, а таким чином, сильно зближує  $\text{Eu}^{3+}$  та APC.  $\text{Eu}^{3+}$  збуджується при 337нм та випромінює світло при 620нм. Ця емісія при сильному зближенні збуджує APC з випромінюванням світла при 665нм.

Сполуки (10ммоль) в ДМСО розбавляли (1/3) в ДМСО до 10 концентрацій. Ці планшети з розбавленнями потім розбавляли буфером {20ммоль [трис(гідроксиметил)амінометан] pH7,5, 0,125% CHAPS {3-[(3-холамідопропіл)диметиламоній]-1-пропансульфонат}, 2ммоль DTT (дитіотреїтол) та 0,05% BSA (альбумін бичачої сироватки)} для зменшення концентрації ДМСО до 0,5-13,5мкл. До цього додавали 6мкл суміші для аналізу, що дало максимальну аналітичну концентрацію 83мкмоль, і планшети (384-лункові V-заглиблені планшети) інкубували при кімнатній температурі протягом 60-80хвил. Суміш для аналізу має наступні кінцеві концентрації; суміш X-РП-альфа: 0,06мкг/мл  $\text{Eu}$ -міченого анти-6xHis Ab, 1,15мкг/мл стрептавідину APC, 30нмоль пептиду SRC-1 та 0,9мкг/мл X-РП-альфа в буфері та суміш X-РП-бета; 0,06мкг/мл  $\text{Eu}$ -міченого анти-6xHis Ab, 1,15мкг/мл стрептавідину APC, 90нмоль пептиду SRC-1 та 0,2мкг/мл X-РП-бета в буфері. Зчитування розділеної у часі

флуоресценції робили на зчитувачі Wallac Victor при 665нм, а потім - зчитуванням при 615нм. Ліганд Х-РП, 22-Р гідроксихолестерин або внутрішню сполуку при 50мкмоль застосовували як 100% контроль.

#### Трансактиваційний аналіз

Вектори експресії отримували вставкою кДНК домену зв'язування ліганду (комплементарна ДНК) Х-РП-альфа (амінокислота 205-447) та Х-РП-бета (амінокислота 216-461) людини у рамці з, 3' відносно транскрипційного фактору GAL4 дріжджів доменом зв'язування ДНК та сигналом ядерної локалізації від Т-антигену вірусу поліоми у евкаріотному векторі експресії pSG5 (Stratagene). Отримані вектори експресії pSGGAL-Х-РП-альфа та pSGGAL-Х-РП-бета застосовували в експериментах співтрансфекції разом із люциферазного репортерною плазмідною рGL3, що містить мінімальний SN/40-промотор (Promega) та п'ять копій сайту розпізнавання UAS GAL4-. 2,5мкг pSGGAL-Х-РП-альфа або бета змішували з 25мкг рGL3 5хUAS та 22,5мкг рBluscript (Stratagene) в 0,95мл охолодженого льодом PBS, що містить прибіл. 4-9 мілі. клітин остеосаркоми U2/OS. Після п'яти хвилин інкубації на льоду суміш клітини/ДНК електропорували в 0,4см кюветах при 960 мкФ, 230V, застосовуючи електропоратор BioRad та розбавляли до 0,32 мілі клітин/мл у повному DMEM [модифіковане Дульбекко середовище Ігла без фенол-червоного, (Gibco 11880-028), що містить 10% CET (сироватка ембріона теляти), 1% PEST (пеніцилін стрептоміцин), 20ммоль Гепес, 2ммоль L-глутаміну та 0,36% глюкози Gibco 31966-021]. Клітини принаймні із двох електропорацій поєднували для того, щоб уникати варіацій між різними електропораціями. 25мкл електропорованих розбавлених клітин засівали у 384-лункові планшети (0,8×10<sup>4</sup>клітин/лунку) та клітинам дозволяли злипатися протягом 2год. при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в інкубаторі культури клітин. Сполуки (10ммоль) в ДМСО розбавляли (1/3) в ДМСО в 10 концентрацій. Ці розбавлені планшети потім розбавляли у повному DMEM без фенол-червоного (2,5мкл-97,5мкл) для того, щоб зменшити концентрацію ДМСО. 7мкл цього додавали до електропорованих клітин в 384-лункові планшети та продовжували інкубацію протягом 48год. в інкубаторі культури клітин, після чого клітини лізували додаванням 32мкл/лунку люциферазного субстрату LucLite. Активність люцифери вимірювали як люмінесценцію в зчитувачі Wallac Victor після 15хвил. інкубації при кімнатній температурі. Х-РП-ліганд, Tularik T0901317, або внутрішній стандарт, при 1мкмоль застосовували як 100% контроль.

#### Аналіз in vivo

Розділення бажаної антиатерогенної та небажаної ліпогенної дії Х-РП-лігандів тестували на звичайних мишах C57 BL6, де тест-агенти застосовували протягом трьох діб (4 дози) у різних або фіксованих пероральних дозах. Уведення через шлунковий зонд робили один раз на добу приблизно опівдні, за винятком останньої дози, яку давали о 0700 годинах, за 3 години перед анестезією. У кожному скринінгу застосовували 30 мишей та їх розподіляли на п'ять груп по шість тварин у кожній.

Одна група була контрольною групою, а інші 4 групи обробляли тест-агентами у фіксованих або різних дозах. Тест-агенти надавали через шлунковий зонд один раз на добу протягом трьох діб загальною по чотири дози.

Тоді під анестезією отримували зразки крові для визначення рівнів TG у плазмі. Видаляли печінку для визначення маси печінки та вмісту TG. 20-50мг тканин печінки або кишечника (перші 2-3см дистальної частини шлунку) миттєво заморожували в рідкому азоті при аутопсії для пізнішого аналізу будь-якого регулювання з підвищенням цільових генів Х-РП, головним чином, ABCA1, ABCG1, SREBP1c та FAS. Тканини зберігали у морозильнику при -80°C до аналізу.

Кульки з нержавіючої сталі (Cat. No.69989, QIAGEN) додавали до сукупності мікротуб, одна кулька на тубу, (Cat. No, 19560, QIAGEN), тримаючи туби на сухому льоді Тканини переносили у сукупність мікротуб, після чого додавали 750мкл QIAzol (Cat. No,79306, QIAGEN) і тоді туби розміщували в Mixer Mill та гомогенізували протягом 2×5 хвилин при 25Гц. Після гомогенізації 96-лунковий планшет центрифугували при 6000×g протягом однієї хвилини при 4°C в центрифугі Sigma 4K-15C. До всіх зразків додавали 150мкл хлороформу, їх енергійно струшували протягом 15 секунд та інкубували при кімнатній температурі протягом 2-3 хвилин та центрифугували знов при 6000×g протягом 15 хвилин. 200 мкл верхньої водної фази переносили до квадратно-лункових туб (Cat. No, 19573, QIAGEN) та додавали один об'єм 70% етанолу та змішували, піднімаючи піпетку доверху, опускаючи донизу. Після 10 хвилин інкубації на льоду зразки по 250мкл завантажували у лунки 96-лункового культурального багатолункового планшета (Cat. No. 3595, Corning Incorporated).

РНК очищали, застосовуючи ДВІ Prism 6700 або ДВІ Prism 6100 згідно з рекомендаціями виробників. РНК елювали в 150мкл з концентрацією 50-200нг/мкл, та 10мкл цього аналізували електрофорезом у гелі агарози (неденатурований 1% TBE-гель) для перевірки якості РНК. Синтез кДНК виконували, застосовуючи комплект High-Capacity Archive (Cat. No 4322171, Applied Biosystems) згідно з рекомендаціями виробників, довільними праймерами, в загальному реакційному об'ємі 50мкл/зразок.

Рівні експресії генами мРНК визначали PCR (полімеразно-ланцюговою реакцією) у реальному часі (система 7500 Real-time PCR, Applied Biosystems). Суміш Taqman universal PCR master (Cat.No. 4305719, Applied Biosystems) застосовували в 25мкл реакційної суміші, що містить 400нмоль кожного цільового праймеру, 100нмоль кожного з контрольних праймерів (36B4), 200нмоль цільового зонду, 100нмоль контрольного зонду (36B4) та 2,5-10нг зразку кДНК. Визначали порогові цикли (Ct) для контрольного ендогенного гену 36B4 та цільових генів та розраховували відносні рівні мРНК, застосовуючи порівняльний Ct-спосіб, та виражали як кратність індукції.

Застосовували наступні праймер та зонди:  
 прямий ABCA1; 5'-  
 AAGGGTTTCTTTGCTCAGATTGTC-3', зворотний  
 ABCA1; 5'-TGCCAAAGGGTGGCACA-3', зонд AB-  
 CAI;

5'-FAM-CCAGCTGTCTTTGTTTGCATTGCCC -  
 TAMRA-3', Прямий ABCG1; 5'-  
 CCATGAATGCCAGCAGCTACT-3', зворотний  
 ABCG1; 5'-CACTGACACGCACACGGACT-3', зонд  
 ABCG1;

5'-FAM-TGCCGCAATGACGGAGCCC-TAMRA-  
 3',  
 прямий FAS; 5'-GGCATCATTGGGCACTCCTT-  
 3',

зворотний FAS; 5'-  
 GCTGCAAGCACAGCCTCTCT-3',

зонд FAS; 5'-FAM-  
 CCATCTGCATAGCCACAGGCAACCTC-TAMRA-3',

прямий SREBP1c; 5'-  
 GGAGCCATGGATTGCACATT-3',

зворотний SREBP1c; 5'-  
 CCTGTCTCACCCCCAGCATA-3',

зонд SREBP1c; 5'-FAM-  
 CAGCTCATCAACAACCAAGACAGTGACTTCC-  
 TAMRA-3',

прямий 36B4; 5'-  
 GAGGAATCAGATGAGGATATGGGA-3',  
 зворотний 36B4; 5'-  
 AAGCAGGCTGACTTGGTTGC-3',  
 зонд 36B4; 5'-VIC-  
 TCGGTCTCTCGACTAATCCCCGCCAA-TAMRA-3'.

За співвідношенням доза-реакція визначали значення селективності (відносні потужності) для диференціації між первинним інтенстинальним регулюванням з підвищенням цільових генів Х-РП= та небажаним підвищенням TG у плазмі та печінці, відповідно.

Сполуки формули I мають  $EK_{50}$  менше 50мкмол/л для Х-РП-α та/або β в аналізах рекрутменту коактиватору та/або аналізах репортерного гену. Наприклад, сполуки прикладу 6 та прикладу 10 мають  $EK_{50}$  стосовно Х-РП-α 0,58мкмол/л та 1,42мкмол/л в аналізах рекрутменту коактиватору, відповідно, а сполуки прикладу 2 та прикладу 7 мають  $EK_{50}$  для Х-РП-α 1,36мкмол/л та 0,27мкмол/л в аналізі репортерного гену, відповідно.

Додатково, сполуки заявленого винаходу виявляють сприятливу фармакологічну дію in vivo.

Сполуки заявленого винаходу також мають багатобічний токсикологічний профіль.