



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **87306** (13) **C2**

(51) МПК (2009)

**C07D 401/06** (2006.01)**C07D 401/14** (2006.01)**C07D 409/14** (2006.01)**C07D 417/06** (2006.01)**A61K 31/435****A61K 31/41****A61P 7/00**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

### ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ІМІДАЗОЛУ ЯК ІНГІБІТОРИ TAFIA

1

2

(21) a200612254

(22) 07.04.2005

(24) 10.07.2009

(86) PCT/EP2005/003630, 07.04.2005

(31) 10 2004 020 186.2

(32) 22.04.2004

(33) DE

(46) 10.07.2009, Бюл.№ 13, 2009 р.

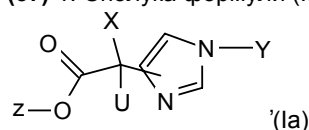
(72) КАЛЛУС КРИСТОФЕР, DE, ХАЙЧ ХОЛЬГЕР,  
DE, ЛІНДЕНШМІДТ АНДРЕАС, DE, ГРЮНЕБЕРГ  
СВЕН, DE, СІЛЛАТ ХАУКЕ, DE

(73) САНОФІ-АВЕНТИС ДОЙЧЛАНД ГМБХ, DE

(56) WO 03013526 A, 20.02.2003

BARROW ET AL.: "Synthesis and Evaluation of  
Imidazole Acetic Acid Inhibitors of Activated  
Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor as Novel  
Antithrombotics" J. MED. CHEM., Bd. 46, 2003,  
Seiten 5294-5297

(57) 1. Сполука формули (Ia):

і/або всі стереоізомерні форми сполуки формули  
(Ia), і/або суміші цих форм у будь-якому співвідно-  
шенні, і/або фізіологічно прийнятна сіль сполуки  
формули (Ia), причому

U означає атом водню;

X означає залишок формули (II):

-(A1)<sub>m</sub>-A2, (II)

де

m означає 1;

A1 означає -CH<sub>2</sub>-;A2 означає амінопіридил, де амінопіридил неза-  
міщений або, незалежно один від одного, одно-  
дво- або трикратно заміщений галогеном або CH<sub>3</sub>;  
Y означає -(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-циклоалкіл, де циклоалкіл не-  
заміщений або, незалежно один від одного, одно-  
дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,  
причому R1 означає:а) феніл, причому феніл незаміщений або одно-,  
дво- або трикратно, незалежно один від одного,  
заміщений -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілом,

b) триазоліл або піридиніл,

c) -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл,d) -(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіл,e) -CF<sub>3</sub>,f) -O-CF<sub>3</sub>,

g) фтор або

h) хлор; і

Z означає:

1) атом водню,

2) -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл,3) -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл-ОН,4) -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіл,5) -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-алкіл-O-C(O)-O-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіл.

2. Сполука за п.1 формули (Ia), де

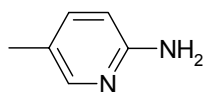
U означає атом водню;

X означає залишок формули (II), де

m означає ціле число 1;

A1 означає -CH<sub>2</sub>-;

A2 означає залишок

який незаміщений або, незалежно один від одного,  
одно-, дво- або трикратно заміщений за допомо-  
гою F, Cl, Br, J або -CH<sub>3</sub>;Y означає -(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-циклоалкіл, де циклоалкіл не-  
заміщений або, незалежно один від одного, одно-,  
дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,  
причому R1 означає:а) феніл, причому феніл незаміщений або одно-,  
дво- або трикратно, незалежно один від одного,  
заміщений -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілом,

b) піридил або тетразоліл,

c) -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл,d) -(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіл,(13) **C2**(11) **87306**(19) **UA**

- e) -CF<sub>3</sub>,  
f) -O-CF<sub>3</sub>,  
g) фтор або  
h) хлор; i

Z означає атом водню.

3. Сполука за п. 1 або 2 формули (Ia), яка **відрізняється** тим, що вона являє собою сполуку:

3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-(1-циклогексил-1Н-імідазол-4-іл)пропіонова кислота;

метилловий ефір 3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-(1-циклогексил-1Н-імідазол-4-іл)пропіонової кислоти;  
ізопропіловий ефір 3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-(1-циклогексил-1Н-імідазол-4-іл)пропіонової кислоти;  
циклопропілметилловий ефір 3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-(1-циклогексил-1Н-імідазол-4-іл)пропіонової кислоти;

2-гідроксietиловий ефір 3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-(1-циклогексил-1Н-імідазол-4-іл)пропіонової кислоти;

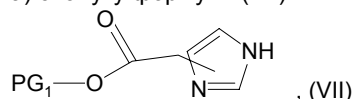
1-циклогексилоксикарбонілоксиетилловий ефір 3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-(1-циклогексил-1Н-імідазол-4-іл)-пропіонової кислоти;

3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-[1-(4,4-диметилциклогексил)-1Н-імідазол-4-іл]пропіонова кислота;

етилловий ефір 3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-(1-циклогексил-1Н-імідазол-4-іл)пропіонової кислоти.

4. Спосіб отримання сполуки формули (Ia) за одним або декількома з пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що

а) сполуку формули (VII):



де PG1 означає карбоксилзахисну групу,

перетворюють на сполуку формули (Ia) за п. 1;

b) отриману за способом а) сполуку формули (Ia), або придатний попередник формули (Ia), яка(ий) на основі своєї хімічної структури утворюється в енантімерних формах, розділяють на чисті енантімери шляхом солеутворення з енантімерно чистими кислотами або основами, шляхом хроматографії при використанні хіральних нерухомих фаз або шляхом дериватизації за допомогою хіральних енантімерно чистих сполук, таких як амінокислоти, з подальшим розділенням отриманих таким чином діастереомерів і відщепленням хіральних допоміжних груп; або

c) отриману за способом а) або b) сполуку формули (Ia) або виділяють у вільній формі, або, у разі наявності кислотних або основних груп, перетворюють на фізіологічно прийнятні солі.

5. Лікарський засіб, який **відрізняється** тим, що містить ефективну кількість щонайменше однієї сполуки формули (Ia) за будь-яким з пп. 1-3 разом з фармацевтично придатним і фізіологічно прийнятним носієм, домішкою і/або іншими біологічно активними і допоміжними речовинами.

Винахід стосується нових сполук формули (I), які інгібують фермент TAFIa (активований інгібітор фібринолізу, що активується тромбіном), способу їх отримання і застосування як лікарського засобу.

Фермент TAFIa утворюється, наприклад, за рахунок активування тромбіну з зимогену інгібітора фібринолізу, що активується тромбіном (TAFI). Фермент TAFI називають також прокарбоксипептидазою B, прокарбоксипептидазою U або прокарбоксипептидазою R плазми і він являє собою подібний до карбоксипептидази B профермент [L. Bajzar, Arterioscler. Thromb. Vase. Biol., 2511-2518(2000)].

Під час утворення згустка тромбін генерується як кінцевий продукт каскаду коагуляцій та індукує перетворення розчинного фібриногену плазми у нерозчинний фібриновий матрикс. Одночасно тромбін активує ендogenousний інгібітор фібринолізу TAFI. Активований TAFI (TAFIa), отже, утворюється під час утворення тромбу та лізису з зимогену TAFI під впливом тромбіну, тромбомодулін у комплексі з тромбіном посилює цей ефект приблизно у 1250 разів. TAFIa розщеплює основні C-кінцеві амінокислоти фібринових фрагментів. Втрата C-кінцевих лізінів як сайтів зв'язування плазміногену призводить тоді до інгібування фібринолізу. Ефективні інгібітори TAFIa запобігають втраті цих високоафінних лізинових сайтів зв'язування плазміногену і, таким чином, сприяють ендogenousному фібринолізу за рахунок плазміну: інгібітори TAFIa діють профібринолітично.

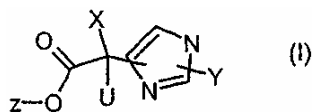
Для підтримання гемостазу у крові виникають механізми, які призводять до згортання крові і розчинення згустків; вони знаходяться у рівновазі. Коли порушена рівновага сприяє коагуляції, утворюється фібрин у набагато більших кількостях, так що патологічні процеси тромбоутворення у людини можуть призводити до важких картин хвороби.

Точно так само, як надмірна коагуляція може призводити до серйозних, тромботично зумовлених картин хвороби, антитромботична обробка пов'язана з ризиком небажаних кровотеч за рахунок порушення утворення необхідної гемостатичної пробки. Інгібування TAFIa посилює, не впливаючи на коагуляцію і агрегацію тромбоцитів, ендogenousний фібриноліз, тобто, порушена рівновага зсувається на користь фібринолізу. Таким чином, можна як протидіяти утворенню клінічно істотного тромбу, так і посилювати лізис вже існуючого згустка. З іншого боку, не погіршується утворення гемостатичної пробки, так що більше не можна очікувати на діатез кровотечі [Bouma та ін., J. Thrombosis and Haemostasis, 1, 1566-1574(2003)].

Інгібітори TAFIa вже описані у Міжнародних заявках WO-03/013526 і WO-03/061653.

Інгібітори TAFIa, що пропонуються згідно з винаходом, придатні для профілактичного, а також терапевтичного застосування відносно людини, яка страждає на захворювання, що протікають з тромбозами, емболіями, гіперкоагулюваністю або фіброзними змінами. Вони придатні як для екстреної, так і також для довготривалої терапії.

Винахід відноситься, отже, до сполуки формули (I):



і/або усіх стереоізомерних форм сполуки формули (I) і/або сумішей цих форм у будь-якому співвідношенні і/або фізіологічно прийнятної солі сполуки формули (I), причому

U означає 1) атом водню; 2)  $-(C_1-C_6)$ -алкіл; 3)  $-(C_3-C_6)$ -циклоалкіл; 4) фтор; 5)  $-O-CF_3$  або 6)  $-CF_3$ ;

X означає залишок формули (II):

$-(A1)_m-A2$  (II),

де

m означає ціле число нуль або 1;

A1 означає 1)  $-(CH_2)_n$ , де n означає ціле число 1, 2 або 3; або 2)  $-O-(CH_2)_n$ , де n означає ціле число нуль, 1, 2 або 3;

A2 означає

1) 4-15-членний гетероцикл, де гетероцикл містить щонайменше один N-атом і заміщений аміногрупою і додатково, незалежно один від одного, може бути одно-, дво- або трикратно заміщений  $-(C_1-C_3)$ -алкілом, галогеном,  $-CF_3$  або  $O-CF_3$ ;

2)  $-(C_1-C_6)$ -алкіл- $NH_2$  або

3)  $-(C_3-C_8)$ -циклоалкіл- $NH_2$ ;

Y означає 1) залишок формули (III):

$A3-(A4)_O-(A5)_P$  (III),

причому

a) A3 означає  $-(C_3-C_8)$ -циклоалкіл або  $-(C_2-C_6)$ -алкінілен, де циклоалкіл або алкінілен незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою  $-O-R_{10}$  або  $R_1$ ,

A4 означає  $-N(R_2)_2$ , де  $R_2$  має нижчевказане значення і значення обох залишків  $R_2$  є незалежним один від одного,

A5 відсутній, o означає ціле число нуль або 1 і  $R_{10}$  означає атом водню,  $-(C_1-C_6)$ -алкіл або  $-(C_6-C_{14})$ -арил;

b) A3 означає  $-(C_3-C_8)$ -циклоалкіл, де циклоалкіл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою  $-O-R_{10}$  або  $R_1$ ,

A4 означає  $-N(R_2)-i$

A5 означає a)1)  $-C(O)-R_3$ ; a)2)  $-C(O)-N(R_4)-R_5$ ; a)3)  $-(SO_2)-R_6$  або a)4)  $-C(O)-O-R_7$ ;

o означає ціле число 1 і r означає ціле число 1;

c) A3 означає циклічний амін з 3-8 атомами у циклі, де циклічний амін незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою  $R_1$ ,

A4 і A5 мають вказане у п. b) значення, причому

A5 зв'язаний з N-атомом A3,

o означає ціле число нуль і

r означає ціле число нуль або 1; або

d) A3 означає  $-(CH_2)_q-(C_6-C_{14})$ -арил, де арил незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою  $R_1$ ,

A4 і A5 мають вказане у п. b) значення,

o означає ціле число нуль або 1,

r означає ціле число 1 і

q означає ціле число нуль, 1, 2 або 3;

e) A3 означає  $-(CH_2)_r-Het$ , де Het означає 4-15-членний гетероцикл і гетероцикл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою  $=O$  або  $R_1$ ,

A4 і A5 мають вказане у п. b) значення,

o означає ціле число нуль або 1,

r означає ціле число 1 і

r означає ціле число нуль, 1, 2 або 3;

f) A3 означає  $-(CH_2)_q-(C_6-C_{14})$ -арил, де арил незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою  $R_1$ ,

A4 означає  $-O-$ ,

A5 означає  $-(C_6-C_{14})$ -арил, де арил незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою  $R_1$ ,

o і r означають ціле число 1 і

q означає ціле число нуль, 1, 2 або 3;

g)  $-CH(-(C_6-C_{14})-арил)-(C_6-C_{14})-арил$ ;

причому  $R_1$  означає

a)  $-(C_6-C_{14})$ -арил, причому арил незаміщений або одно-, дво- або трикратно, незалежно один від одного, заміщений  $-(C_1-C_6)$ -алкілом,  $-(C_0-C_4)$ -алкіл- $-(C_3-C_8)$ -циклоалкілом,  $-CF_3$ ,  $=O$ ,  $-O-CF_3$  або галогеном,

b) 4-15-членний гетероцикл,

c)  $-(C_1-C_6)$ -алкіл,

d)  $-(C_0-C_4)$ -алкіл- $-(C_3-C_8)$ -циклоалкіл,

e)  $-CF_3$ ,

f)  $-O-CF_3$  або

g) галоген;

причому  $R_2$  означає:

a)  $-(C_6-C_{14})$ -арил, де арил незаміщений або одно-, дво- або трикратно, незалежно один від одного, заміщений за допомогою  $R_1$ ,

b)  $-(C_1-C_6)$ -алкіл, де алкіл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою  $R_1$ ,

c)  $-(C_3-C_8)$ -циклоалкіл, де циклоалкіл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою  $R_1$ ,

d)  $-CF_3$  або

e) атом водню;

причому  $R_3$ ,  $R_6$  і  $R_7$  є однаковими або різними

i,

незалежно один від одного, означають:

a)  $-(C_1-C_6)$ -алкіл, де алкіл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою  $R_1$ ,

b)  $-(C_6-C_{14})$ -арил, де арил незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою  $R_1$ ,

c) 4-15-членний гетероцикл, де гетероцикл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою  $R_1$ ,

d)  $-(C_3-C_8)$ -циклоалкіл, де циклоалкіл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою  $R_1$ ,

е) атом водню;

причому R4 і R5 є однаковими або різними і, незалежно один від одного, означають:

а)  $-(C_1-C_6)$ -алкіл або  $-(C_2-C_{10})$ -алкеніл, де алкіл або алкеніл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

б)  $-(C_6-C_{14})$ -арил, де арил незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

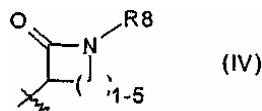
с) 4-15-членний гетероцикл, де гетероцикл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

д)  $-(C_3-C_8)$ -циклоалкіл, де циклоалкіл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1, або

е) атом водню, або

R4 і R5 разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють 3-8-членний цикл, який додатково до атома азоту може містити ще аж до двох додаткових гетероатомів з ряду, що включає кисень, сірку або азот;

Y означає 2) залишок формули (IV):



причому R8 означає

а)  $-(C_1-C_6)$ -алкіл, де алкіл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

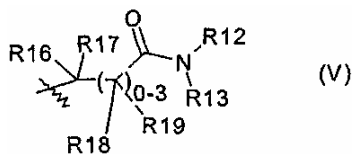
б)  $-(C_6-C_{14})$ -арил, де арил незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

с) 4-15-членний гетероцикл, де гетероцикл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

д)  $-(C_3-C_8)$ -циклоалкіл, де циклоалкіл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1, або

е) атом водню;

Y означає 3) залишок формули (V):



причому у випадку а):

R12 означає

1)  $-(C_1-C_6)$ -алкіл, де алкіл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

2)  $-(C_0-C_3)$ -алкіл- $-(C_3-C_6)$ -циклоалкіл, де циклоалкіл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

3)  $-(C_0-C_3)$ -алкіл- $-(C_6-C_{14})$ -арил, де арил незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1, або

4)  $-(C_0-C_3)$ -алкіл-Het, де Het незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1; і

R13 означає

1)  $-(C_0-C_3)$ -алкіл- $-(C_6-C_{14})$ -арил, де алкіл і арил, відповідно, незаміщені або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщені за допомогою R1, або

2)  $-(C_0-C_3)$ -алкіл-Het, де алкіл і Het, відповідно, незаміщені або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщені за допомогою R1;

причому у випадку б):

R12 означає

1) атом водню,

2)  $-(C_1-C_6)$ -алкіл, де алкіл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

3)  $-(C_0-C_3)$ -алкіл- $-(C_6-C_{14})$ -арил, де арил незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1, або

4)  $-(C_0-C_3)$ -алкіл-Het, де Het незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1; і

R13 означає CH(R8)-R9, причому R8 і R9, незалежно один від одного, означають  $-(C_6-C_{14})$ -арил або Het, де Het і арил, відповідно, незаміщені або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщені  $-O-(C_1-C_4)$ -алкілом або R1, і

R16, R17, R18 і R19 є однаковими або різними і, незалежно один від одного, означають

1) атом водню,

2)  $-(C_1-C_6)$ -алкіл, де алкіл незаміщений або, незалежно один від одного, одно- або двократно заміщений за допомогою R1,

3) галоген,

4) -OH,

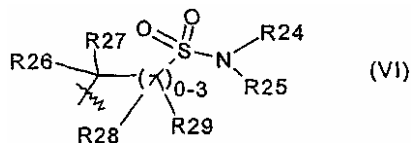
5)  $-NH_2$ ,

6)  $-(C_0-C_3)$ -алкіл- $-(C_6-C_{14})$ -арил, де алкіл і арил, відповідно, незаміщені або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщені за допомогою R1, або

7)  $-(C_0-C_3)$ -алкіл-Het, де алкіл і Het, відповідно, незаміщені або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщені за допомогою R1, або

R16 і R17 або R18 і R19 разом з атомом вуглецю, з яким вони, відповідно, зв'язані, утворюють 3-8-членний цикл; або

Y означає 4) залишок формули (VI):



причому

R24 і R25 є однаковими або різними і, незалежно один від одного, означають

1) атом водню,

2)  $-(C_1-C_6)$ -алкіл, де алкіл незаміщений або, незалежно один від одного, одно- або двократно заміщений за допомогою R1,

3)  $-(C_0-C_3)$ -алкіл- $-(C_6-C_{14})$ -арил, де алкіл і арил, відповідно, незаміщені або, незалежно один від

одного, одно-, дво- або трикратно заміщені за допомогою R1, або

4)  $-(C_0-C_3)$ -алкіл-Het, де алкіл і Het, відповідно, незаміщені або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщені за допомогою R1, або

5)  $-(C_0-C_3)$ -алкіл- $(C_3-C_6)$ -циклоалкіл, або

R24 і R25 разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють 3-8-членний цикл, який додатково до атома азоту може містити ще аж до двох додаткових гетероатомів з ряду, що включає кисень, сірку або азот;

R26, R27, R28 і R29 є однаковими або різними і, незалежно один від одного, означають

1) атом водню,

2)  $-(C_1-C_6)$ -алкіл, де алкіл незаміщений або одно- або двократно заміщений за допомогою R1,

3) галоген,

4) -OH,

5)  $-NH_2$ ,

6)  $-(C_0-C_3)$ -алкіл- $(C_6-C_{14})$ -арил, де алкіл і арил, відповідно, незаміщені або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщені за допомогою R1, або

7)  $-(C_0-C_3)$ -алкіл-Het, де алкіл і Het, відповідно, незаміщені або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщені за допомогою R1, або

R26 і R27 або R28 і R29 разом з атомом вуглецю, з яким вони, відповідно, зв'язані, утворюють 3-8-членний цикл; Z означає

1) атом водню,

2)  $-(C_1-C_6)$ -алкіл,

3)  $-(C_1-C_6)$ -алкіл-OH,

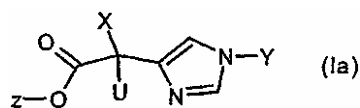
4)  $-(C_0-C_4)$ -алкіл- $(C_3-C_6)$ -циклоалкіл,

5)  $-(C_1-C_{10})$ -алкіл-O-C(O)-O-R1,

6)  $-(CH_2)_n$ -алкіл- $(C_6-C_{14})$ -арил, де арил незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1 і r означає ціле число нуль, 1, 2 або 3, або

7)  $-(CH_2)_s$ -Het, де Het незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1 і s означає ціле число нуль, 1, 2 або 3.

Подальшим об'єктом винаходу є сполука формули (Ia):



причому

U означає 1) атом водню; 2)  $-(C_1-C_6)$ -алкіл; 3)  $-(C_3-C_6)$ -циклоалкіл; 4) фтор; 5)  $-O-CF_3$  або 6)  $CF_3$ ;

X означає залишок формули (II), де

M означає ціле число нуль або 1;

A1 означає 1)  $-(CH_2)_n$ , де n означає ціле число 1, 2 або 3; або 2)  $-(CH_2)_n$ , де n означає ціле число нуль, 1, 2 або 3;

A2 означає

1) 4-15-членний гетероцикл, де гетероцикл вибирають з групи, яка складається з акридинілу, азепінілу, азетидинілу, азиридинілу, бензімідазалинілу, бензімідазолілу, карболінілу, хіназолінілу, хінолінілу, 4H-хінолізинілу, хіноксалинілу, хінуклідинілу, хроманілу, хроменілу, цинолінілу, декагідрохінолінілу, імідазолідинілу, імідазолінілу, іміда-

золілу, 1H-індазолілу, індолінілу, індолізинілу, індолілу, 3H-індолілу, ізобензофуранілу, ізохроманілу, ізоіндазолілу, ізоіндолінілу, ізоіндолілу, ізохінолінілу (бензімідазолілу), ізотіазолідинілу, 2-ізотіазолінілу, ізотіазолілу, ізоксазолілу, ізоксазолідинілу, 2-ізоксазолінілу, морфолінілу, нафтиридинілу, октагідроізохінолінілу, оксадіазолілу, 1,2,3-оксадіазолілу, 1,2,4-оксадіазолілу, 1,2,5-оксадіазолілу, 1,3,4-оксадіазолілу, оксазолідинілу, оксазолілу, піримідинілу, фенантридинілу, фенантролінілу, феназинілу, фенотіазинілу, феноксатінілу, феноксазинілу, фталазинілу, піперазинілу, піперидинілу, птеридинілу, пуринілу, піранілу, піразинілу, піроазолідинілу, піразолінілу, піразолілу, піридазинілу, піридооксазолілу, піридоімідазолілу, піридотіазолілу, піридотіофенілу, піридинілу, піридилу, піримідинілу, піролідинілу, піролінілу, 2H-піролілу, піролілу, тетрагідроізохінолінілу, тетрагідрохінолінілу, тетрагідропіридинілу, 6H-1,2,5-тіадазолілу, 1,2,4-тіадазолілу, 1,2,5-тіадазолілу, 1,3,4-тіадазолілу, тіантренілу, тіазолілу, тієнотіазолілу, тієнооксазолілу, тієноімідазолілу, тієморфолінілу, триазинілу, 1,2,3-триазолілу, 1,2,4-триазолілу, 1,2,5-триазолілу, 1,3,4-триазолілу і ксантенілу, і де гетероцикл заміщений аміногрупою і, незалежно один від одного, може бути додатково одно-, дво- або трикратно заміщений  $-(C_1-C_3)$ -алкілом, галогеном,  $-CF_3$  або  $-O-CF_3$ ;

2)  $-(C_1-C_6)$ -алкіл- $NH_2$  або

3)  $-(C_3-C_8)$ -циклоалкіл- $NH_2$ ;

Y означає 1) залишок формули (III), причому

a) A3 означає  $-(C_3-C_8)$ -циклоалкіл або  $-(C_2-C_6)$ -алкінілен, де циклоалкіл або алкінілен незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

A4 означає  $-N(R_2)_2$ , де R2 має нижчевказане значення і значення обох залишків R2 є незалежним одне від одного,

A5 відсутній і

о означає ціле число нуль або 1;

b) A3 означає  $-(C_3-C_8)$ -циклоалкіл, де циклоалкіл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

A4 означає  $-N(R_2)_2$  і

A5 означає a)1)  $-C(O)-R_3$ ; a)2)  $-C(O)-N(R_4)-R_5$ ; a)3)  $-(SO_2)-R_6$  або a)4)  $-C(O)-O-R_7$ ;

о означає ціле число 1 і

r означає ціле число 1;

c) A3 означає циклічний амін з групи, яка складається з пропіламіну, азетидину, піролідину, піперидину, азепану або азокану, де циклічний амін незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

A4 і A5 мають вказане у п. b) значення, причому

A5 зв'язаний з N-атомом A3,

о означає ціле число нуль і

r означає ціле число нуль або 1; або

d) A3 означає  $-(CH_2)_q$ - $(C_6-C_{14})$ -арил, де арил вибирають з групи, яка складається з фенілу, нафтилу, антрилу або флуоренілу, і незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

A4 і A5 мають вказане у п. b) значення,

о означає ціле число нуль або 1,  
 р означає ціле число 1 і  
 q означає ціле число нуль, 1, 2 або 3;  
 е) АЗ означає  $-(CH_2)_q-Het$ , де Het має вищезгадане значення і незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою =O або R1,

А4 і А5 мають вказане у п. б) значення,  
 о означає ціле число нуль або 1,  
 р означає ціле число 1 і  
 г означає ціле число нуль, 1, 2 або 3;  
 ф) АЗ означає  $-(CH_2)_q-(C_6-C_{14})$ -арил, де арил незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

А4 означає -O-,  
 А5 означає  $-(C_6-C_{14})$ -арил, де арил незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

о і р означають ціле число 1 і  
 q означає ціле число нуль, 1, 2 або 3;  
 г)  $-CH(феніл)феніл$ ;  
 причому R1 означає

а)  $-(C_6-C_{14})$ -арил, де арил має вищезгадане значення і причому арил незаміщений або одно-, дво- або трикратно, незалежно один від одного, заміщений  $-(C_1-C_6)$ -алкілом,  $-(C_0-C_4)$ -алкіл- $(C_3-C_8)$ -циклоалкілом,  $-CF_3$ , =O, -O- $CF_3$  або галогеном,

б) 4-15-членний гетероцикл, де гетероцикл має вищезгадане значення,

с)  $-(C_1-C_6)$ -алкіл,  
 д)  $-(C_3-C_8)$ -циклоалкіл,  
 е)  $-CF_3$ ,  
 ф) -O- $CF_3$  або

г) галоген;  
 причому R2 означає:

а)  $-(C_6-C_{14})$ -арил, де арил має вищезгадане значення і незаміщений або одно-, дво- або трикратно, незалежно один від одного, заміщений за допомогою R1,

б)  $-(C_1-C_6)$ -алкіл, де алкіл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

с)  $-(C_3-C_8)$ -циклоалкіл, де циклоалкіл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

д)  $-CF_3$  або  
 е) атом водню;

причому R3, R6 і R7 є однаковими або різними і,

незалежно один від одного, означають:

а)  $-(C_1-C_6)$ -алкіл, де алкіл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

б)  $-(C_6-C_{14})$ -арил, де арил має вищезгадане значення і незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

с) 4-15-членний гетероцикл, де гетероцикл має вищезгадане значення і незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

д)  $-(C_3-C_8)$ -циклоалкіл, де циклоалкіл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1, або

е) атом водню;

причому R4 і R5 є однаковими або різними і, незалежно один від одного, означають:

а)  $-(C_1-C_6)$ -алкіл або  $-(C_2-C_{10})$ -алкеніл, де алкіл або алкеніл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

б)  $-(C_6-C_{14})$ -арил, де арил має вищезгадане значення і незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

с) 4-15-членний гетероцикл, де гетероцикл має вищезгадане значення і незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

д)  $-(C_3-C_8)$ -циклоалкіл, де циклоалкіл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1, або

е) атом водню, або

R4 і R5 разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють 3-8-членний цикл, вибраний з групи, яка складається з пропіламіну, азетидину, піролідину, піперидину, азепану, азокану, азепіну, діоксазолу, діоксазину, 1,4-діазепану, 1,2-діазепуну, 1,3-діазепіну, 1,4-діазепіну, імідазолу, імідазоліну, імідазолідину, ізотіазолу, ізотіазолідину, ізотіазоліну, ізоксазолу, ізоксазоліну, ізоксазолідину, 2-ізоксазоліну, кетопіперазину, морфоліну, [1,4]оксазепану, оксазолу, піперазину, піразину, піразолу, піразоліну, піразолідину, піридазину, піридину, піримідину, піролу, піролідину, піролідину, тетрагідропіридину, тіазолу, тіадіазолу, тіазолідину, тіазоліну, тіоморфоліну, 1,2,3-тріазину, 1,2,4-тріазину, 1,3,5-тріазину, 1,2,3-тріазолу або 1,2,4-тріазолу;

Y означає 2) залишок формули (IV), причому формулі (IV) відповідає сполука, вибрана з групи, яка складається з азетидин-2-ону, піролідін-2-ону, піперидин-2-ону, азепан-2-ону та азокан-2-ону, і яке у атома азоту, відповідно, заміщено за допомогою R8,

причому R8 означає

а)  $-(C_1-C_6)$ -алкіл, де алкіл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

б)  $-(C_6-C_{14})$ -арил, де арил має вищезгадане значення і незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

с) 4-15-членний гетероцикл, де гетероцикл має вищезгадане значення і незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

д)  $-(C_3-C_8)$ -циклоалкіл, де циклоалкіл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1, або

е) атом водню;

Y означає 3) залишок формули (V), причому у випадку а):

R12 означає

1)  $-(C_1-C_6)$ -алкіл, де алкіл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

2)  $-(C_0-C_3)$ -алкіл- $(C_3-C_6)$ -циклоалкіл, де циклоалкіл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

3)  $-(C_0-C_3)$ -алкіл- $(C_6-C_{14})$ -арил, де арил має вищезгадане значення і незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1, або

4)  $-(C_0-C_3)$ -алкіл-Het, де Het має вищезгадане значення і незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1; і

R13 означає

1)  $-(C_0-C_3)$ -алкіл- $(C_6-C_{14})$ -арил, де алкіл і арил мають вищезгадані значення і, відповідно, незаміщені або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщені за допомогою R1, або

2)  $-(C_0-C_3)$ -алкіл-Het, де алкіл і Het мають вищезгадані значення і, відповідно, незаміщені або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщені за допомогою R1; або

у випадку b):

R12 означає

1) атом водню,

2)  $-(C_1-C_6)$ -алкіл, де алкіл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

3)  $-(C_0-C_3)$ -алкіл- $(C_6-C_{14})$ -арил, де арил незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1, або

4)  $-(C_0-C_3)$ -алкіл-Het, де Het незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1; і

R13 означає  $CH(R_8)-R_9$ , причому R8 і R9, незалежно один від одного, означають  $-(C_6-C_{14})$ -арил або Het, де Het і арил, відповідно, мають вищезгадані значення і незаміщені або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщені  $-O-(C_1-C_4)$ -алкілом або R1, і

R16, R17, R18 і R19 є однаковими або різними і, незалежно один від одного, означають

1) атом водню,

2)  $-(C_1-C_6)$ -алкіл, де алкіл незаміщений або одно- або двократно заміщений за допомогою R1,

3) галоген,

4)  $-OH$ ,

5)  $-NH_2$ ,

6)  $-(C_0-C_3)$ -алкіл- $(C_6-C_{14})$ -арил, де алкіл і арил мають вищезгадані значення і, відповідно, незаміщені або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщені за допомогою R1, або

7)  $-(C_0-C_3)$ -алкіл-Het, де алкіл і Het мають вищезгадані значення і, відповідно, незаміщені або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщені за допомогою R1, або

R16 і R17 або R18 і R19 разом з атомом вуглецю, з яким вони, відповідно, зв'язані, утворюють 3-6-членний цикл, вибраний з групи, яка складається з циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу або циклогексилу; або

Y означає 4) залишок формули (VI), причому

R24 і R25 є однаковими або різними і, незалежно один від одного, означають

1) атом водню,

2)  $-(C_1-C_6)$ -алкіл, де алкіл незаміщений або одно- або двократно заміщений за допомогою R1,

3)  $-(C_0-C_3)$ -алкіл- $(C_6-C_{14})$ -арил, де алкіл і арил мають вищезгадані значення і, відповідно, незамі-

щені або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщені за допомогою R1, або

4)  $-(C_0-C_3)$ -алкіл-Het, де алкіл і Het мають вищезгадані значення і, відповідно, незаміщені або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщені за допомогою R1, або

5)  $-(C_0-C_3)$ -алкіл- $(C_3-C_6)$ -циклоалкіл, або

R24 і R25 разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють 3-8-членний цикл, вибраний з групи, яка складається з пропіламіну, азетидину, піролідину, піперидину, азепану, азокану, азепіну, діоксазолу, діоксазину, 1,4-діазепану, 1,2-діазепіну, 1,3-діазепіну, 1,4-діазепіну, імідазолу, імідазоліну, імідазолідину, ізотіазолу, ізотіазолідину, ізотіазоліну, ізоксазолу, ізоксазоліну, ізоксазолідину, 2-ізоксазоліну, кетопіперазину, морфоліну, [1,4]оксазепану, оксазолу, піперазину, піразину, піразолу, піразоліну, піразолідину, піридазину, піридину, піримідину, піролу, піролідинону, піроліну, тетрагідропіридину, тіазолу, тіадіазолу, тіазолідину, тіазоліну, тіоморфоліну, 1,2,3-тріазину, 1,2,4-тріазину, 1,3,5-тріазину, 1,2,3-тріазолу або 1,2,4-тріазолу;

R26, R27, R28 і R29 є однаковими або різними і, незалежно один від одного, означають

1) атом водню,

2)  $-(C_1-C_6)$ -алкіл, де алкіл незаміщений або одно- або двократно заміщений за допомогою R1,

3) галоген,

4)  $-OH$ ,

5)  $-NH_2$ ,

6)  $-(C_0-C_3)$ -алкіл- $(C_6-C_{14})$ -арил, де алкіл і арил мають вищезгадані значення і, відповідно, незаміщені або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщені за допомогою R1, або

7)  $-(C_0-C_3)$ -алкіл-Het, де алкіл і Het мають вищезгадані значення і, відповідно, незаміщені або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщені за допомогою R1, або

R26 і R27 або R28 і R29 разом з атомом вуглецю, з яким вони, відповідно, зв'язані, утворюють 3-6-членний цикл, вибраний з групи, яка складається з циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу або циклогексану;

Z означає

1) атом водню,

2)  $-(C_1-C_6)$ -алкіл,

3)  $-(C_3-C_6)$ -циклоалкіл,

4)  $-(C_1-C_{10})$ -алкіл- $O-C(O)-O-R1$ ,

5)  $-(CH_2)_r$ -алкіл- $(C_6-C_{14})$ -арил, де арил має вищезгадане значення і незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1 і r означає ціле число нуль, 1, 2 або 3, або

6)  $-(CH_2)_s$ -Het, де Het має вищезгадане значення і незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1 і s означає ціле число нуль, 1, 2 або 3.

Подальшим об'єктом винаходу є сполука формули (Ia), причому

U означає атом водню,  $CF_3$ , фтор або  $CH_3$ ;

X означає залишок формули (II), де

M означає ціле число 1;

A1 означає 1)  $-(CH_2)_n$ , 2)  $-O-(CH_2)_n-$ , де n означає ціле число нуль або 1, або 3) ковалентний зв'язок;

A2 означає

1) амінопіридил, де амінопіридил незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений  $-(C_1-C_3)$ -алкілом, галогеном або  $-CH_3$ ;

2) амінотіазоліл, де амінотіазоліл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений  $-(C_1-C_3)$ -алкілом, галогеном або  $CH_3$ ;

3)  $-(C_1-C_3)$ -алкіл- $NH_2$ , або

4)  $-(C_3-C_6)$ -циклоалкіл- $NH_2$ ;

Y означає 1) залишок формули (III), причому

а) A3 означає  $-(C_3-C_8)$ -циклоалкіл або  $-(C_2-C_6)$ -алкінілен, де циклоалкіл або алкінілен незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою O-R10 або R1,

A4 означає  $-N(R_2)_2$ , де R2 має нижчевказане значення і значення обох залишків R2 є незалежним один від одного,

A5 відсутній, о означає ціле число нуль або 1 і R10 означає атом водню,  $-(C_1-C_6)$ -алкіл або феніл;

б) A3 означає  $-(C_3-C_6)$ -циклоалкіл, де циклоалкіл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою -O-R10 або R1,

A4 означає  $-N(R_2)-$  і

A5 означає а)1)  $-C(O)-R_3$ ; а)2)  $-C(O)-N(R_4)-R_5$ ; а)3)  $-(SO_2)-R_6$  або а)4)  $-C(O)-O-R_7$ ;

о означає ціле число 1 і

р означає ціле число 1;

с) A3 означає циклічний амін з 3-8 атомами у циклі, де циклічний амін незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

A4 і A5 мають вказане у п. б) значення, причому

A5 зв'язаний з N-атомом A3,

о означає ціле число нуль і

р означає ціле число нуль або 1; або

д) A3 означає  $-(CH_2)_q-(C_6-H_{14})$ -арил, де арил незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

A4 і A5 мають вказане у п. б) значення,

о означає ціле число нуль або 1,

р означає ціле число 1 і

q означає ціле число нуль, 1, 2 або 3;

е) A3 означає  $-(CH_2)_r$ -Het, де Het означає піролідін, бензотіофен або піперидин, який незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою =O або R1,

A4 і A5 мають вказане у п. б) значення,

о означає ціле число нуль або 1,

р означає ціле число 1 і

г означає ціле число нуль, 1, 2 або 3;

ф) A3 означає  $-(CH_2)_q$ -феніл, де феніл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

A4 означає -O-,

A5 означає феніл, де феніл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

о і р означають ціле число 1 і

q означає ціле число 1 або 2;

причому R1 означає

а) феніл, причому феніл незаміщений або одно-, дво- або трикратно, незалежно один від одного, заміщений  $-(C_1-C_4)$ -алкілом,

б) триазоліл або піридиніл,

с)  $-(C_1-C_4)$ -алкіл,

д)  $-(C_3-C_6)$ -циклоалкіл,

е)  $-CF_3$ ,

ф)  $-O-CF_3$ ,

г) фтор або

х) хлор;

причому R2 означає:

а) феніл, де феніл незаміщений або одно-, дво- або трикратно, незалежно один від одного, заміщений за допомогою R1,

б)  $-(C_1-C_3)$ -алкіл, де алкіл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

с)  $-(C_3-C_8)$ -циклоалкіл, де циклоалкіл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

д)  $-CF_3$  або

е) атом водню;

причому R3, R6 і R7 є однаковими або різними і,

незалежно один від одного, означають:

а)  $-(C_1-C_6)$ -алкіл, де алкіл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

б)  $-(C_6-C_{14})$ -арил, де арил незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

с) 4-15-членний гетероцикл, де гетероцикл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

д)  $-(C_3-C_8)$ -циклоалкіл, де циклоалкіл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1, або

е) атом водню;

причому R4 і R5 є однаковими або різними і, незалежно один від одного, означають:

а)  $-(C_1-C_6)$ -алкіл або  $-(C_2-C_{10})$ -алкеніл, де алкіл або алкеніл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

б)  $-(C_6-C_{14})$ -арил, де арил незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

с) 4-15-членний гетероцикл, де гетероцикл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

д)  $-(C_3-C_8)$ -циклоалкіл, де циклоалкіл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1, або

е) атом водню, або

R4 і R5 разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють цикл, що походить від азетидину, піролідину, піперидину, азепану, азокану, азепіну, діоксазолу, діоксазину, 1,4-діазепану, 1,2-діазепіну, 1,3-діазепіну, 1,4-діазепіну, імідазолу, імідазоліну, імідазолідину, ізотіазолу, ізотіазолідину, ізотіазоліну, ізоксазолу, ізоксазоліну, ізоксазолідину, 2-ізоксазоліну, кетопіперазину, морфоліну, [1,4]оксазепану, оксазолу, піперазину, піразину, піразолу, піразоліну, піразолідину, піридазину, піридину, піримідину, піролу, піролідину, піроліну,



тетрагідропіридину, тіазолу, тіадіазолу, тіазолідину, тіазоліну, тіоморфоліну, 1,2,3-триазину, 1,2,4-триазину, 1,3,5-триазину, 1,2,3-тіазолу або 1,2,4-тіазолу;

Y означає 2) залишок формули (IV), вибраний з групи, яка складається з азетидин-2-ону, піролідин-2-ону або піперидин-2-ону, причому залишок може бути заміщений біля атома азоту за допомогою R8,

причому R8 означає

a)  $-(C_1-C_6)$ -алкіл, де алкіл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

b) феніл, де феніл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

c) атом водню, або

d)  $-(C_3-C_8)$ -циклоалкіл, де циклоалкіл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1;

Y означає 3) залишок формули (V),

причому у випадку a):

R12 означає

1)  $-(C_1-C_6)$ -алкіл, де алкіл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

2)  $-(C_0-C_3)$ -алкіл- $-(C_3-C_6)$ -циклоалкіл, де циклоалкіл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

3)  $-(C_0-C_3)$ -алкілфеніл, де феніл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1; i

R13 означає

1)  $-(C_0-C_3)$ -алкілфеніл, де алкіл і феніл, відповідно, незаміщені або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщені за допомогою R1, або

2)  $-(C_0-C_3)$ -алкілпіридил, де алкіл і піридил, відповідно, незаміщені або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщені за допомогою R1; або

у випадку b):

R12 означає

1) атом водню,

2)  $-(C_1-C_6)$ -алкіл, де алкіл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

3)  $-(C_0-C_3)$ -алкілфеніл, де феніл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1, або

4)  $-(C_0-C_3)$ -алкілпіридил, де алкіл і піридил, відповідно, незаміщені або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщені за допомогою R1; i

R13 означає  $-CH(R_8)-R_9$ , причому R8 і R9, незалежно один від одного, означають феніл або піридил, де феніл або піридил, відповідно, незаміщені або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщені  $-O-(C_1-C_4)$ -алкілом або R1, i

R16, R17, R18 і R19 є однаковими або різними i, незалежно один від одного, означають

1) атом водню,

2)  $-(C_1-C_3)$ -алкіл, де алкіл незаміщений або одно- або двократно заміщений за допомогою R1,

3) фтор,

4)  $-OH$ ,

5)  $-NH_2$  або

6)  $-(C_0-C_3)$ -алкілфеніл, де алкіл і феніл, відповідно, незаміщені або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщені за допомогою R1;

або

Y означає 4) залишок формули (VI), причому R24 і R25 є однаковими або різними i, незалежно один від одного, означають

1) атом водню,

2)  $-(C_1-C_6)$ -алкіл, де алкіл незаміщений або одно- або двократно заміщений за допомогою R1,

3)  $-(C_0-C_3)$ -алкілфеніл, де алкіл і феніл, відповідно, незаміщені або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщені за допомогою R1, або

4)  $-(C_0-C_3)$ -алкіл- $-(C_3-C_6)$ -циклоалкіл, або

R26, R27, R28 і R29 є однаковими або різними i, незалежно один від одного, означають

1) атом водню,

2)  $-(C_1-C_3)$ -алкіл, де алкіл незаміщений або одно- або двократно заміщений за допомогою R1,

3) фтор,

4)  $-OH$ ,

5)  $-NH_2$  або

6)  $-(C_0-C_3)$ -алкілфеніл, де алкіл і феніл, відповідно, незаміщені або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщені за допомогою R1;

i

Z означає атом водню або  $-(C_1-C_4)$ -алкіл.

Подальшим об'єктом винаходу є сполука формули (Ia), причому

U означає атом водню;

X означає залишок формули (II), де

m означає ціле число 1;

A1 означає  $-CH_2-$ ;

A2 означає амінопіридил, де амінопіридил незаміщений або,

незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений галогеном або  $-CH_3$ ;

Y означає 1) залишок формули (III), причому

a) A3 означає  $-(C_3-C_8)$ -циклоалкіл, де циклоалкіл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1, i

A4 і A5 відсутні;

b) A3 означає  $-(C_2-C_4)$ -алкінілен, де алкінілен незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1, i

A4 і A5 відсутні;

c) A3 означає циклічний амін з 3-8 атомами у циклі, де циклічний амін незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1, i

A4 і A5 відсутні;

d) A3 означає  $-(CH_2)_q$ -фешл, де феніл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

A4 означає  $-N(R_2)-$ , де R2 має нижчевказане значення,

A5 означає a)1)  $-C(O)-R_3$ ; a)2)  $-C(O)-N(R_4)-R_5$ ; a)3)  $-(SO_2)-R_6$ ; або a)4)  $-C(O)-O-R_7$ ;

о означає ціле число 1,  
 р означає ціле число 1 і  
 q означає ціле число нуль, 1 або 2;  
 е) АЗ означає  $-(CH_2)_q-Het$ , де Het означає піро-  
 лідин або піперидин, який незаміщений або, неза-  
 лежно один від одного, одно-, дво- або трикратно  
 заміщений за допомогою R1,

А4 відсутній і А5 має вказане у п. d) значення,  
 причому А5 зв'язаний з атомом азоту АЗ,

о означає ціле число 1 і

г означає ціле число нуль, 1, 2 або 3;

ф) АЗ означає  $-CH_2$ -феніл, причому феніл не-  
 заміщений або, незалежно один від одного, одно-,  
 дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

А4 означає -O-,

А5 означає феніл, причому феніл незаміще-  
 ний або, незалежно один від одного, одно-, дво-  
 або трикратно заміщений за допомогою R1,  
 причому R1 означає

а) феніл, причому феніл незаміщений або од-  
 но-, дво- або трикратно, незалежно один від одно-  
 го, заміщений  $-(C_1-C_4)$ -алкілом,

б) триазоліл або піридиніл,

с)  $-(C_1-C_4)$ -алкіл,

д)  $-(C_3-C_6)$ -циклоалкіл,

е)  $-CF_3$ ,

ф)  $-O-CF_3$ ,

г) фтор або

h) хлор;

причому R2 означає атом водню або  $-(C_1-C_3)$ -  
 алкіл, де алкіл незаміщений або, незалежно один  
 від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений  
 за допомогою R1;

причому R3, R6 і R7 є однаковими або різними  
 і,

незалежно один від одного, означають:

а)  $-(C_1-C_6)$ -алкіл, де алкіл незаміщений або,  
 незалежно один від одного, одно-, дво- або три-  
 кратно заміщений за допомогою R1,

б) феніл, де феніл незаміщений або, незалеж-  
 но один від одного, одно-, дво- або трикратно за-  
 міщений за допомогою R1,

с) атом водню, або

д)  $-(C_3-C_6)$ -циклоалкіл, де циклоалкіл незамі-  
 щений або, незалежно один від одного, одно-, дво-  
 або трикратно заміщений за допомогою R1;

причому R4 і R5 є однаковими або різними і,  
 незалежно один від одного, означають:

а)  $-(C_1-C_6)$ -алкіл або  $-(C_2-C_{10})$ -алкеніл, де алкіл  
 або алкеніл незаміщений або, незалежно один від  
 одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за  
 допомогою R1,

б) феніл, де феніл незаміщений або, незалеж-  
 но один від одного, одно-, дво- або трикратно за-  
 міщений за допомогою R1,

с) атом водню, або

д)  $-(C_3-C_6)$ -циклоалкіл, де циклоалкіл незамі-  
 щений або, незалежно один від одного, одно-, дво-  
 або трикратно заміщений за допомогою R1;

У означає 2) залишок піролідин-2-ону, причому  
 залишок заміщений біля атома азоту, відповідно,  
 за допомогою R8,

причому R8 означає

а)  $-(C_1-C_6)$ -алкіл, де алкіл незаміщений або,  
 незалежно один від одного, одно-, дво- або три-  
 кратно заміщений за допомогою R1,

б) феніл, де феніл незаміщений або, незалеж-  
 но один від одного, одно-, дво- або трикратно за-  
 міщений за допомогою R1, або

с)  $-(C_3-C_6)$ -циклоалкіл, де циклоалкіл незамі-  
 щений або, незалежно один від одного, одно-, дво-  
 або трикратно заміщений за допомогою R1;

У означає 3) залишок формули (V), причому

R12 означає атом водню або  $-(C_1-C_6)$ -алкіл, де  
 алкіл незаміщений або, незалежно один від одно-  
 го, одно-, дво- або трикратно заміщений за допо-  
 могою R1, і

R13 означає  $-CH(R_8)-R_9$ , причому R8 і R9, не-  
 залежно один від одного, означають феніл або  
 піридил, де піридил і феніл, відповідно, незаміщені  
 або, незалежно один від одного, одно-, дво- або  
 трикратно заміщені за допомогою R1, і

R16, R17, R18 і R19 є однаковими або різними  
 і, незалежно один від одного, означають

1) атом водню,

2)  $-(C_1-C_3)$ -алкіл, де алкіл незаміщений або  
 одно- або двократно заміщений за допомогою R1,  
 або

3)  $-(C_0-C_3)$ -алкілфеніл, де алкіл і феніл, відпо-  
 відно, незаміщені або, незалежно один від одного,  
 одно-, дво- або трикратно заміщені за допомогою  
 R1; і

Z означає

1) атом водню,

2)  $-(C_1-C_6)$ -алкіл,

3)  $-(C_1-C_6)$ -алкіл-OH,

4)  $-(C_0-C_4)$ -алкіл- $-(C_3-C_6)$ -циклоалкіл,

5)  $-(C_1-C_{10})$ -алкіл-O-C(O)-O- $-(C_3-C_6)$ -циклоалкіл.

Подальшим об'єктом винаходу є сполука фо-  
 рмули (Ia), причому

U означає атом водню;

X означає залишок формули (II), де

M означає ціле число 1;

A1 означає  $-CH_2-$ ;

A2 означає залишок (відсутня формула, с.35),  
 який незаміщений або, незалежно один від одного,  
 одно-, дво- або трикратно заміщений за допомо-  
 гою F, Cl, Br, J або  $-CH_3$ ;

У означає 1) залишок формули (III). причому

а) АЗ означає  $-(C_3-C_8)$ -циклоалкіл, де циклоал-  
 кіл незаміщений або, незалежно один від одного,  
 одно-, дво- або трикратно заміщений за допомо-  
 гою R1, і

А4 і А5 відсутні;

б) АЗ означає  $-(C_2-C_4)$ -алкінілен, де алкінілен  
 незаміщений або, незалежно один від одного, од-  
 но-, дво- або трикратно заміщений за допомогою  
 R1,

А4 і А5 відсутні;

с) АЗ означає циклічний амін з 3-6 атомами у  
 циклі, де циклічний амін незаміщений або, неза-  
 лежно один від одного, одно-, дво- або трикратно  
 заміщений за допомогою R1,

А4 і А5 відсутні;

д) АЗ означає  $-(CH_2)_q$ -феніл, де феніл незамі-  
 щений або, незалежно один від одного, одно-, дво-  
 або трикратно заміщений за допомогою R1,

А4 означає  $-N(R_2)-$ , де R2 має нижчевказане  
 значення,

А5 означає а)1)  $-C(O)-R_3$ ; а)2)  $-C(O)-N(R_4)-R_5$ ;  
 а)3)  $-(SO_2)-R_6$  або а)4)  $-C(O)-O-R_7$ ;

о означає ціле число 1,

р означає ціле число 1 і

q означає ціле число нуль, 1 або 2;

е) А3 означає  $-(CH_2)_r-Het$ , де Het означає піролідин або піперидин, який незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

А4 відсутній і А5 має вказане у п. d) значення, причому А5 сполучений з атомом азоту А3,

р означає ціле число 1 і

г означає ціле число нуль, 1, 2 або 3;

ф) А3 означає  $-CH_2$ -феніл, причому феніл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

А4 означає  $-O-$ ,

А5 означає феніл, причому феніл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1;

причому R1 означає

а) феніл, причому феніл незаміщений або одно-, дво- або трикратно, незалежно один від одного, заміщений  $-(C_1-C_4)$ -алкілом,

б) піридил або тетразоліл.

с)  $-(C_1-C_4)$ -алкіл,

д)  $-(C_3-C_6)$ -циклоалкіл,

е)  $-CF_3$ ,

ф)  $-O-CF_3$ ,

г) фтор або

х) хлор;

причому R2 означає атом водню або  $-(C_1-C_3)$ -алкіл, де алкіл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1;

причому R3, R6 і R7 є однаковими або різними і, незалежно один від одного, означають

а)  $-(C_1-C_6)$ -алкіл, де алкіл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

б) феніл, де феніл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

д)  $-(C_3-C_6)$ -циклоалкіл, де циклоалкіл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1;

причому R4 і R5 є однаковими або різними і, незалежно один від одного, означають:

а)  $-(C_1-C_6)$ -алкіл, де алкіл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

б) феніл, де феніл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1,

с) атом водню, або

д)  $-(C_3-C_8)$ -циклоалкіл, де циклоалкіл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1;

Y означає 2) залишок піролідин-2-ону, причому залишок біля атома азоту, відповідно, заміщений за допомогою R8,

причому R8 означає феніл, де феніл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1;

Y означає 3) залишок формули (V), причому

R12 означає атом водню або  $-(C_1-C_6)$ -алкіл, де алкіл незаміщений або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщений за допомогою R1; і

R13 означає  $-CH(R_8)-R_9$ , причому R8 і R9, незалежно один від одного, означають феніл або піридил, де піридил і феніл, відповідно, незаміщені або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщені за допомогою R1;

R16, R17, R18 і R19 є однаковими або різними і, незалежно один від одного, означають

1) атом водню,

2)  $-(C_1-C_3)$ -алкіл, де алкіл незаміщений або одно- або двократно заміщений за допомогою R1, або

3)  $-(C_0-C_3)$ -алкілфеніл, де алкіл і феніл, відповідно, незаміщені або, незалежно один від одного, одно-, дво- або трикратно заміщені за допомогою R1; і

Z означає атом водню.

Подальшим об'єктом винаходу є сполуки формули (Ia) з ряду:

3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-(1-циклогексил-1Н-імідазол-4-іл)пропіонова кислота;

метиловий ефір 3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-(1-циклогексил-1Н-імідазол-4-іл)пропіонової кислоти;

ізопропіловий ефір 3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-(1-циклогексил-1Н-імідазол-4-іл)пропіонової кислоти;

циклопропілметиловий ефір 3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-(1-циклогексил-1Н-імідазол-4-іл)пропіонової кислоти;

2-гідроксietиловий ефір 3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-(1-циклогексил-1Н-імідазол-4-іл)пропіонової кислоти;

1-циклогексиксикарбонілоксietиловий ефір 3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-(1-циклогексил-1Н-імідазол-4-іл)пропіонової кислоти;

3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-(1-циклопентил-1Н-імідазол-4-іл)пропіонова кислота;

3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-(1-піперидин-4-іл-1Н-імідазол-4-іл)пропіонова кислота;

3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-[1-(2-оксо-1-фенілпіролідин-3-іл)-1Н-імідазол-4-іл]пропіонова кислота;

3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-[1-[(бензгідрилкарбамоїл)метил]-1Н-імідазол-4-іл]пропіонова кислота;

ізопропіловий ефір 3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-{1-[(бензгідрилкарбамоїл)метил]-1Н-імідазол-4-іл}пропіонової кислоти;

3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-[1-(3-фенілуреїдо)феніл]-1Н-імідазол-4-іл]пропіонова кислота;

3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-[1-[2-(1-дифенілацетилпіперидин-4-іл)етил]-1Н-імідазол-4-іл]пропіонова кислота;

3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-[1-[2-(1-бензоїлпіперидин-4-іл)етил]-1Н-імідазол-4-іл]пропіонова кислота;

3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-[1-(1-бензоїлпіперидин-2-ілметил)-1Н-імідазол-4-іл]пропіонова кислота;

3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-(1-[2-[1-(3-фенілпропіоніл)-піперидин-3-іл]етил]-1Н-імідазол-4-іл)пропіонова кислота;

3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-[1-(1-дифенілацетилпіперидин-3-ілметил)-1Н-імідазол-4-іл]пропіонова кислота;

3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-(1-{2-[1-(3-феніліпропіоніл)-піперидин-4-іл]етил}-1H-імідазол-4-іл)пропіонова кислота;

3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-{1-[2-(1-фенілацетилпіперидин-3-іл)етил]-1H-імідазол-4-іл}пропіонова кислота;

3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-{1-[2-(1-фенілацетилпіперидин-4-іл)етил]-1H-імідазол-4-іл}пропіонова кислота;

3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-{1-[1-(4'-метилбіфеніл-3-карбоніл)піперидин-4-ілметил]-1H-імідазол-4-іл}пропіонова кислота;

3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-[1-(1-бензоїлпіперидин-4-ілметил)-1H-імідазол-4-іл]пропіонова кислота;

3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-(1-бензгідріл-1H-імідазол-4-іл)пропіонова кислота;

3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-[1-(4-[1,2,4]триазол-1-ілбензил)-1H-імідазол-4-іл]пропіонова кислота;

3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-[1-(4-трифторметоксибензил)-1H-імідазол-4-іл]пропіонова кислота;

3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-[1-(1,1-діоксо-1H-1,6-бензо-[b]тіофен-2-ілметил)-1H-імідазол-4-іл]пропіонова кислота;

3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-[1-(5-хлорбензо[b]тіофен-3-ілметил)-1H-імідазол-4-іл]пропіонова кислота;

3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-{1-[3-(4-фторфенокси)бензил]-1H-імідазол-4-іл}пропіонова кислота;

3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-[1-(2-феноксibenзил)-1H-імідазол-4-іл]пропіонова кислота;

3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-[1-(4-феноксibenзил)-1H-імідазол-4-іл]пропіонова кислота;

3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-(1-проп-2-ініл-1H-імідазол-4-іл)пропіонова кислота;

3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-(1-бут-2-ініл-1H-імідазол-4-іл)пропіонова кислота;

3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-[1-(4,4-диметилциклогексил)-1H-імідазол-4-іл]пропіонова кислота;

3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-{1-[(бензгідрілметилкарбамоїл)-метил]-1H-імідазол-4-іл}пропіонова кислота;

3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-[1-({(4-хлорфеніл)фенілметил}-карбамоїл)метил]-1H-імідазол-4-іл]пропіонова кислота;

3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-[1-({[біс(4-метоксифеніл)метил]-карбамоїл)метил]-1H-імідазол-4-іл]пропіонова кислота;

3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-{1-[4-(3-пропілуреїдо)феніл]-1H-імідазол-4-іл}пропіонова кислота;

3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-{1-[4-(толуол-4-сульфоніламіно)-феніл]-1H-імідазол-4-іл}пропіонова кислота;

3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-{1-[3-(3-пропілуреїдо)бензил]-1H-імідазол-4-іл}пропіонова кислота;

3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-{1-[3-(3-фенетилуреїдо)бензил]-1H-імідазол-4-іл}пропіонова кислота;

3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-{1-[3-(3-бензилуреїдо)бензил]-1H-імідазол-4-іл}пропіонова кислота;

3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-{1-[3-(3-вінілуреїдо)бензил]-1H-імідазол-4-іл}пропіонова кислота;

3-(2-амінотіазол-4-іл)-2-{1-[(бензгідрілкарбамоїл)метил]-1H-імідазол-4-іл}пропіонова кислота;

3-(2-амінотіазол-4-іл)-2-[1-({(4-хлорфеніл)фенілметил}-карбамоїл)метил]-1H-імідазол-4-іл]пропіонова кислота;

3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-{1-[4-(3-трет-бутилуреїдо)-феніл]-1H-імідазол-4-іл}пропіонова кислота;

3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-{1-[4-(3-бензилуреїдо)феніл]-1H-імідазол-4-іл}пропіонова кислота; або

етиловий ефір 3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-(1-циклогексил-1H-імідазол-4-іл)пропіонової кислоти.

Під поняттям «(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл» або «(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-алкіл» розуміють вуглеводневі залишки, вуглецевий ланцюг яких є лінійним або розгалуженим і містить 1-6 атомів вуглецю або 1-10 атомів вуглецю, наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, трет-бутил, пентил, ізопентил, неопентил, гексил, 2,3-диметилбутан, неогексил, гептил, октаніл, нонаніл або деканіл.

Під поняттям «-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілен» розуміють вуглеводневі залишки, вуглецевий ланцюг яких є лінійним або розгалуженим і містить 1-4 атоми вуглецю, наприклад, метилен, етилен, пропілен, ізопропілен, ізобутилен, бутилен або трет-бутилен. «C<sub>0</sub>-алкілен» означає ковалентний зв'язок.

Під поняттям «(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-алкіл» також розуміють вуглеводневі залишки, як «-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-алкенілен», вуглецевий ланцюг яких є лінійним або розгалуженим і містить 2-10 атомів вуглецю і в яких, залежно від довжини ланцюга, є 1, 2 або 3 подвійні зв'язки, як, наприклад, етилен, пропенілен, ізопропенілен, ізобутенілен або бутенілен; замісники у подвійного зв'язку, якщо існує принципова можливість, можуть бути розташовані у E- або Z-положенні.

Під поняттям «(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-алкіл» також розуміють вуглеводневі залишки, як «-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-алкінілен», вуглецевий ланцюг яких є лінійним або розгалуженим і містить 2-10 атомів вуглецю і в яких, залежно від довжини ланцюга, є 1, 2 або 3 подвійні зв'язки, як, наприклад, етинілен, пропінілен, ізопропінілен, ізобутинілен, бутинілен, пентинілен або ізомери пентинілену або гексинілену або ізомери гексинілену.

Під поняттям «(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-циклоалкіл» розуміють залишки, як такі, що походять від 3-8-членних моноциклів, як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил або циклооктаніл.

Під поняттям «циклічний амін з 3-8 атомами у циклі» розуміють залишки, які походять від пропіламіну, азетидину, піролідину, піперидину, азепану або азокану.

Під поняттям «-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-, де n, q або r означає ціле число нуль, 1, 2 або 3» розуміють залишки, як метилен, етилен або пропілен. У випадку, в якому n, q або r означає ціле число нуль, залишок має значення ковалентного зв'язку.

Під поняттям «R16 і R17 або R18 і R19 разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють 3-6-членний цикл» розуміють залишки, які походять від циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу або циклогексилу.

Під поняттями «R4 і R5 разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють 3-8-членний цикл, який додатково до атома азоту може містити ще аж до двох додаткових гетероатомів з ряду, що включає кисень, сірку або азот» або «R24 і R25 разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють 3-8-членний цикл, який додатково до атома азоту може містити ще аж до двох додаткових гетероатомів з ряду, що включає кисень, сірку або азот» розуміють залишки, які походять від пропіламіну, азетидину, піролідину, піперидину, азепану, азокану, азепіну, діоксазину, 1,4-діазепану, 1,2-діазепіну, 1,3-діазепіну, 1,4-діазепіну, імідазолу, імідазоліну, імідазолідину, ізотіазолідину, ізотіазоліну, ізоксазоліну, ізоксазолідину, 2-ізоксазоліну, кетопіперазину, морфоліну, [1,4]оксазепану, піперазину, піразину, піразоліну, піразолідину, піридазину, піролідинону, піроліну, тетрагідропіридину, тіазолідину, тіазоліну або тіоморфоліну.

Під поняттям «залишок формули (IV)» розуміють замісники, які походять від азетидин-2-ону, піролідин-2-ону, піперидин-2-ону, азепан-2-ону і азокан-2-ону і заміщені біля атома азоту, відповідно, за допомогою R8.

Під фрагментом (відсутня формула, с.44) з формули (V) у випадку, коли одно-, дво- або трикратно є місце розгалуження, розуміють залишки, як метилен, етилен або пропілен, які, відповідно, заміщені залишками R18 і R19. У випадку, коли немає місця розгалуження, є ковалентний зв'язок.

Під фрагментом (відсутня формула, с.44) з формули (VI) у випадку, коли одно-, дво- або трикратно є місце розгалуження, розуміють залишки, як метилен, етилен або пропілен, які, відповідно, заміщені залишками R28 і R29. У випадку, коли немає місця розгалуження, є ковалентний зв'язок.

Відносно фрагмента (III) треба брати до уваги, що зв'язування з 1H-імідазолом відбувається через A3, а не через A5.

Під поняттям «-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-арил» розуміють ароматичні вуглеводневі залишки з 6-14 атомами вуглецю у циклі. -(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-арильними залишками є, наприклад, феніл, нафтил, як, наприклад, 1-нафтил, 2-нафтил, антріл або флуореніл. Переважними арильними залишками є нафтильні залишки і, особливо, фенільні залишки.

Під поняттям «4-15-членний гетероцикл» або «Het» розуміють циклічні системи з 4-15 атомами вуглецю, які знаходяться у вигляді однієї, двох або трьох, зв'язаних одна з одною циклічних систем і які містять один, два, три або чотири однакових або різних гетероатомів з ряду, що включає кисень, азот або сірку. Прикладами цих циклічних систем є залишки: акридиніл, азепініл, азетидиніл, азиридиніл, бензімідазалініл, бензімідазоліл, бензофураніл, бензотіофураніл, бензотіофеніл, бензоксазоліл, бензтіазоліл, бензтріазоліл, бензтетразоліл, бензизоксазоліл, бензизотіазоліл, карбазоліл, 4aH-карбазоліл, карболініл, хіназолініл, хінолініл, 4H-хінолізиніл, хіноксалініл, хінуклідиніл, хроманіл, хроменіл, цинолініл, декагідрохі-

нолініл, дибензофураніл, дибензотіофеніл, дигідрофуран[2,3-b]тетрагідрофураніл, дигідрофураніл, діоксоліл, діоксаніл, 2H,6H-1,5,2-дитіазиніл, фураніл, фуразаніл, імідазолідиніл, імідазолініл, імідазоліл, 1H-індазоліл, індолініл, індолізініл, індоліл, 3H-індоліл, ізобензофураніл, ізохроманіл, ізоіндазоліл, ізоіндолініл, ізоіндоліл, ізохінолініл (бензімідазоліл), ізотіазолідиніл, 2-ізотіазолініл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, ізоксазолідиніл, 2-ізоксазолініл, морфолініл, нафтиридиніл, октагідроізохінолініл, оксадіазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, оксазолідиніл, оксазоліл, оксотіоланіл, піримидиніл, фенантридиніл, фенантролініл, феназиніл, фенотіазиніл, феноксатилініл, феноксазиніл, фталазиніл, піперазиніл, піперидиніл, птеридиніл, пуриніл, піраніл, піразиніл, піроазолідиніл, піразолініл, піразоліл, піридазиніл, піридооксазоліл, піридоімідазоліл, піридотіазоліл, піридотіофеніл, піридиніл, піридил, піримідиніл, піролідиніл, піролініл, 2H-піроліл, піроліл, тетрагідрофураніл, тетрагідроізохінолініл, тетрагідрохінолініл, тетрагідропіридиніл, 6H-1,2,5-тіадазиніл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,2,5-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, тіантреніл, тіазоліл, тіеніл, тіенотіазоліл, тіенооксазоліл, тіеноімідазоліл, тіоморфолініл, тіофеніл, триазиніл, 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл, 1,2,5-триазоліл, 1,3,4-триазоліл і ксантеніл.

Переважаючими гетероциклами є залишки: бензофураніл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензотіазоліл, бензотіофеніл, 1,3-бензодіоксоліл, хіназолініл, хінолініл, хіноксалініл, хроманіл, цинолініл, фураніл, як 2-фураніл і 3-фураніл; імідазоліл, індоліл, індазоліл. ізохінолініл, ізохроманіл, ізоіндоліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, оксазоліл, фталазиніл, птеридиніл, піразиніл, піразоліл, піридазиніл, піридоімідазоліл, піридопіридиніл, піридопіримідиніл, піридил, як 2-піридил, 3-піридил або 4-піридил; піримідиніл, піроліл, як 2-піроліл і 3-піроліл; пуриніл, тіазоліл, тетразоліл або тіеніл, як 2-тіеніл і 3-тіеніл.

Під поняттям «галоген» розуміють фтор, хлор, бром або йод.

Під поняттям «=O» розуміють оксо-залишок або карбоніл(-C(O)-) або нітросо-залишок (-N=O).

Сполуки, що пропонуються згідно з винаходом, можна отримувати загальновідомими способами або описаними у даному контексті способами.

Функціональні групи проміжних продуктів, що використовуються, наприклад, аміногрупи або карбоксильні групи, при цьому можна захищати за допомогою придатних захисних груп. Придатними захисними групами для аміногруп є, наприклад, трет-бутоксикарбонільна група, бензілоксикарбонільна група або фталоїльна група, а також тритильна або тозилільна захисна група. Придатними захисними групами для карбоксильної групи є, наприклад, складний алкільний, арильний або арилалкільний ефір. Захисні групи можна вводити і видаляти загальновідомими або описаними у даному контексті способами [див. Green T.W., Wutz P.G.M., "Protective Groups in Organic Synthesis" (1991), друге видання, Wiley-

Interscience, або Kocienski P., "Protecting Groups" (1994), Thieme].

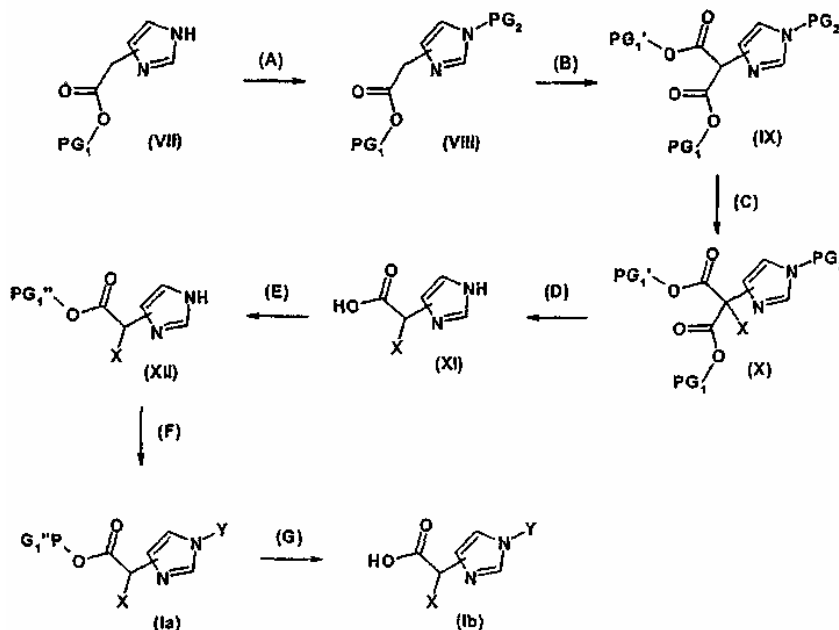
Поняття «захисна група» може включати також відповідні полімерзв'язані захисні групи. Також роду захищені сполуки формули (Ia), де функціональні групи залишку X, у разі необхідності, також можуть бути захищені, можуть бути, хоча, у разі необхідності, навіть фармакологічно неактивно, у разі необхідності, після введення ссавцям шляхом метаболізації перетворюватися на фармакологіч-

но активні сполуки, що пропонуються згідно з винаходом.

Винахід відноситься, далі, до способу отримання сполуки формули (I) і/або стереоізомерної форми сполуки формули (I) і/або фізіологічно прийнятної солі сполуки формули (I), яка відрізняється тим, що

а) сполуку формули (I) отримують згідно зі схемою 1, причому X і Y мають, відповідно, вказані вище значення:

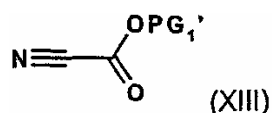
Схема 1



Сполуки формули (VII) можна отримувати звичайними способами, наприклад, з гідрохлориду 4-імідазолецтової кислоти шляхом перетворення у нижчих спиртах в присутності тіонілхлориду, причому PG<sub>1</sub> означає придатну карбоксилзахисну групу.

На стадії способу (A) згідно зі стандартними способами вводять придатну захисну групу PG<sub>2</sub>.

Отримувати сполуки формули (VIII) на стадії способу (B) у присутності основи і в інертному розчиннику при температурах від -90°C до 50°C вводять у взаємодію зі сполукою формули (XIII):



з отриманням сполук формули (IX), причому PG<sub>1</sub>' означає придатну карбоксилзахисну групу.

Зі сполук формули (IX) на стадії способу (C) у присутності сильної основи в інертному розчиннику при температурах від -90°C до +50°C шляхом введення у взаємодію зі сполуками формули (XIV):



отримують сполуки формули (X), причому ті, що містяться у (X) функціональні групи можуть

бути захищені придатними захисними групами і LG означає придатну активуючу групу, як, наприклад, хлор, бром, йод, мезилат, тозилат або трифлат.

На стадії способу (D) сполуки формули (X) перетворюють на сполуки формули (XI) тим, що згідно зі стандартними способами видаляють захисні групи PG<sub>1</sub>, PG<sub>1</sub>' і PG<sub>2</sub>, а також, у разі необхідності, захисну групу, що міститься в (X), і обробляють, у разі необхідності, у водно-кислотних умовах при температурах від кімнатної температури до 100°C.

Сполуки формули (XII) можна отримувати зі сполук формули (XI) на стадії (E) шляхом введення у стандартних умовах придатної карбоксилзахисної групи PG<sub>1</sub>'.

На стадії (F) можна отримувати сполуки формули (Ia) шляхом взаємодії сполук формули (XII) у присутності основи при температурах від -90°C до +60°C в інертному розчиннику зі сполуками формули (XV):



причому LG означає придатну активуючу групу, як хлор, бром, йод, мезилат, тозилат або трифлат, і Y має вищезгадані значення.

Альтернативно, сполуки формули (Ia) можна отримувати шляхом взаємодії сполук формули (XII) в умовах реакції Міцунобу зі сполуками формули (XVI):

Y-OH

(XVI)

де Y має вищезгадані значення.

Альтернативно, сполуки формули (Ia) можна отримувати тим, що сполуки формули (XII) у присутності основи при температурах від  $-90^{\circ}\text{C}$  до  $+60^{\circ}\text{C}$  в інертному розчиннику вводять у взаємодію з шестичленними 2-фторнітроароматичними сполуками або шестичленними 4-фторнітроароматичними сполуками. Потім нітрогрупу відновлюють до аміногрупи згідно зі стандартними способами, наприклад, при кімнатній температурі у нижчих спиртах за допомогою водню в присутності каталізатора на основі перехідного металу або в інертних розчинниках у присутності дигідрату хлориду олова-(II), і ацилюють згідно зі стандартними способами.

Сполуки формули (Ib) отримують на стадії (G) шляхом видалення у стандартних умовах захисної групи PG1" і, у разі необхідності, захисної групи, що міститься в (X).

Сполуки формул (XIII), (XIV), (XV) і (XVI) комерційно доступні, відомі з літератури або можуть бути отримані відомими з літератури способами.

Перетворення можна здійснювати при нормальному, підвищеному або при пониженому тиску. Загалом, працюють при нормальному тиску.

Як розчинники для стадій способу (B), (C) і (F) придатні інертні органічні розчинники. До них відносяться, наприклад, простий ефір, як діоксан, тетрагідрофуран або 1,2-диметоксіетан; вуглеводні, як циклогексан, бензол, толуол або ксилол; нітроароматичні сполуки, як нітробензол; амідні карбонових кислот, як диметилформамід або диметилацетамід; алкілсульфоксиди, як диметилсульфоксид; аліфатичні нітрили, як ацетонітрил, або інші розчинники, як N-метилпіролідінон. Також можна використовувати суміші вказаних розчинників.

Як основи для стадій способу (B), (C) і (F) придатні звичайні неорганічні і органічні основи. До них відносяться переважно карбонати лужних і лужноземельних металів, як карбонат натрію, калію або кальцію; гідриди лужних металів, як гідрид натрію; амідні, як біс(триметилсиліл)амід літію або діізопропіламід літію; органічні аміни, як піридин, 4-N,N-диметиламінопіридин, триетиламін, етилдіізопропіламін, N-метилморфолін, N-метилпіперидин, 1,5-дізабіцикло[4,3,0]нон-5-ен (DBU) або 1,8-дізабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (DBU); або металоорганічні сполуки, як бутилітій або фенілітій. Особливо переважні гідрид натрію, біс(триметилсиліл)амід літію і триетилакс.

Під умовами реакції Міцонобу, загалом, розуміють використання інертних розчинників у присутності азодикарбоксилату, у разі необхідності, в присутності додаткового реагенту, переважно в області температур від  $0^{\circ}\text{C}$  до кімнатної температури при нормальному тиску. Інертними розчинниками є, наприклад, галогенвуглеводні, як дихлорметан, простий ефір, як діоксан, тетрагідрофуран або 1,2-диметоксіетан, вуглеводні, як бензол, толуол або ксилол, нітроароматичні сполуки, як нітробензол, амідні карбонових кислот, як диметилформамід або диметилацетамід,

алкілсульфоксиди, як диметилсульфоксид, аліфатичні нітрили, як ацетонітрил, складний ефір, як етиловий ефір бензойної кислоти, або інші розчинники, як N-метилпіролідінон. Також можна використовувати суміші вказаних розчинників.

Звичайними додавальними реагентами для реакції Міцонобу є, наприклад, трифенілфосфін, дифеніл(2-піридил)фосфін або (4-диметиламінофеніл)дифенілфосфін.

Азодикарбоксилатами є, наприклад, діетилазодикарбоксилат, диметилазодикарбоксилат, діізопропілазодикарбоксилат або ди-трет-бутилазодикарбоксилат.

Отримана згідно зі схемою 1 сполука формули (I), або придатний попередник формули (I), яка(ий) на основі своєї хімічної структури утворюється в енантімерних формах, шляхом солеутворення з енантімерно чистими кислотами або основами, хроматографії при використанні хіральних нерухомих фаз або дериватизації за допомогою хіральних енантімерно чистих сполук, як амінокислоти, розділення таким чином отриманих діастереомерів та відщеплення хіральних допоміжних груп розділяють на чисті енантімери (спосіб b), або отримана згідно зі схемою 1 сполука формули (I) або виділяють у чистій формі, або, у разі наявності кислотних або основних груп, перетворюють на фізіологічно прийнятні солі (спосіб c).

На стадії способу b), сполука формули (I), якщо вона утворюється у вигляді суміші діастереомерів або енантімерів або при вибраному синтезі утворюється у вигляді їх сумішей, розділяють на чисті стереоізомери або шляхом хроматографії при використанні, у разі необхідності, хірального носія, або, якщо рацемічна сполука формули (I) здатна до солеутворення, шляхом фракційної кристалізації отримуваних з оптично активною основою або кислотою як допоміжної речовини діастереомерних солей. Як хіральні нерухомі фази для розділення енантімерів шляхом тонкошарової або колонкової хроматографії придатні, наприклад, модифіковані силікагелі (так звані Pirkle-фази), а також високомолекулярні вуглеводи, як триацетилцелюлоза. Для аналітичних цілей, після відповідної, відомої фахівцеві дериватизації, також застосовні газохромографічні методи при використанні хіральних нерухомих фаз. Для розділення на енантімери рацемічних карбонових кислот, за допомогою оптично активної, як правило, комерційно доступної основи, як (-)-нікотин, (+)- і (-)-фенілетиламін, хінінові основи, L-лізин або L- і D-аргінін, отримують по-різному розчинні діастереомерні солі, важче розчинний компонент виділяють у вигляді твердої речовини, легше розчинний діастереомер осаджують з маточного розчину і з таким чином отриманих діастереомерних солей отримують чисті енантімери. У принципі, таким же чином рацемічні сполуки формули (I), що містять основну групу, як аміногрупа, за допомогою оптично активних кислот, як (+)-камфор-10-сульфокислота, D- і L-винна кислота, D- і L-молочна кислота, а також (+)- і (-)-мигдалева кислота, переводять у чисті енантімери. Хіральні сполуки, що містять спиртові функціональні групи або аміногрупи, за допомогою відповідно активованих або, у разі необхідності, N-захисених енантімерно чистих амінокислот

також можна переводити у відповідний складний ефір або амід, або, навпаки, хіральні карбонові кислоти за допомогою карбоксизахищених енантімерно-чистих амінокислот можна переводити в амід або за допомогою енантімерно-чистих гідроксикарбонових кислот, як молочна кислота, можна переводити у відповідні хіральні складні ефіри. Потім хіральність амінокислотного або спиртового залишку, введеного в енантімерно-чистій формі, можна використовувати для розділення ізомерів тим, що розділення діастереомерів, що тепер наявні, здійснюють шляхом кристалізації або хроматографії при використанні придатних нерухомих фаз і після цього за допомогою придатних способів знов відщеплюють введену хірально частину молекули.

Далі, у випадку деяких із сполук, що пропонуються згідно з винаходом, існує можливість використання діастереоізомерно- або енантімерно-чистих вихідних продуктів для отримання скелетних структур. Завдяки цьому, у разі необхідності, можна використовувати також інші або спрощені способи для очищення кінцевих продуктів. Ці вихідні продукти раніше отримують енантімерно- або діастереомерно-чистими згідно з відомими з літератури способами. Це, особливо, може означати, що при синтезі основних скелетних структур використовують або енантіоселективні способи, або, однак, розділення енантіомерів (або діастереомерів) здійснюють на більш ранній стадії синтезу, а не тільки на стадії кінцевих продуктів. Спрощення розділень також можна досягати завдяки тому, що здійснюють дві або більше стадій.

Кислі або основні продукти сполук формули (I) можуть знаходитися у формі їх солей або у чистій формі. Переважні фармакологічно прийнятні солі, наприклад, солі лужних або лужноземельних металів, відповідно, гідрохлориди, гідробромід, сульфати, напівсульфати, всі можливі фосфати, а також солі амінокислот, природних основ або карбонових кислот.

Отримання фізіологічно прийнятних солей із здатних до солеутворення сполук формули (I), включаючи їх стереоізомерні форми, згідно зі стадією способу c), здійснюють саме за собі відомим чином. Сполуки формули (I) з основними реагентами, як гідроксиди, карбонати, гідрокарбонати, алкоголяти, а також аміак, або органічними основами, як, наприклад, триметил- або триетиламін, етаноламін, діетаноламін або триетаноламін, триметамол, або також основними амінокислотами, як, наприклад, лізин, орнітин або аргінін, утворюють стабільні солі лужних металів, лужноземельних металів або у разі необхідності заміщені аммонієві солі. Якщо сполуки формули (I) включають основні групи, за допомогою сильних кислот також можна отримувати стабільні адитивні солі кислот. Для цього використовують як неорганічні, так і також органічні кислоти, як соляна кислота, бромоводнева кислота, сірчана кислота, гемісірчана кислота, фосфорна кислота, метансульфофосфат, бензолсульфофосфат, п-толуолсульфофосфат, 4-бромбензолсульфофосфат, циклогексиламідосульфокислота, трифторметилсульфофосфат, 2-гідроксидетансульфофосфат, оцтова кислота, щавлева кислота, винна кислота, бурштинова кислота,

гліцерофосфорна кислота, молочна кислота, яблучна кислота, адипінова кислота, лимонна кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, глюконова кислота, глюкуронова кислота, пальмітинова кислота або трифтороцтова кислота.

Винахід відноситься також до лікарського засобу, який відрізняється ефективним вмістом щонайменше однієї сполуки формули (I) і/або фізіологічно прийнятної солі сполуки формули (I) і/або, у разі необхідності, стереоізомерної форми сполуки формули (I) разом з фармацевтично придатним і фізіологічно сумісним носієм, домішкою і/або іншими біологічно активними і допоміжними речовинами.

Завдяки фармакологічним властивостям, сполуки, що пропонуються згідно з винаходом, придатні для профілактики і лікування таких захворювань, які піддаються лікуванню за рахунок інгібування TAFIa. Так, інгібітори TAFIa придатні як для профілактичного, так і також терапевтичного застосування відносно людини. Вони придатні як для екстреного лікування, так і також для довготривалої терапії. Інгібітори TAFIa можна використовувати у випадку пацієнтів, які страждають на порушення хорошого самопочуття або захворюваннями, які протікають з тромбозами, емболіями, гіперкоагульованістю або фібротичними змінами. До них відносяться інфаркт міокарда, стенокардія та всі інші форми гострого коронарного синдрому, інсульт, приферичні васкулярні захворювання, глибокий венозний тромбоз, емболія легеневої артерії, емболічні або тромботичні явища, зумовлені кардіальними аритміями, серцево-судинні явища, як рестеноз після реваскуляризації, ангіопластики та подібних втручань, як стент-імплантації та операцій шунтування. Далі, інгібітори TAFIa можна використовувати у випадку всіх втручань, які призводять до контакту крові з чужорідними поверхнями, як, наприклад, у випадку пацієнтів, що піддаються діалізу, і пацієнтів з постійними катетерами. Інгібітори TAFIa можна використовувати для зменшення небезпеки тромбозу після хірургічних втручань, як при операціях колінного суглоба і тазобедременного суглоба.

Інгібітори TAFIa придатні для лікування пацієнтів з дисемінованою інтраваскулярною коагуляцією, сепсисом та іншими інтраваскулярними явищами, які протікають із запаленням. Далі, інгібітори TAFIa придатні для профілактики і лікування пацієнтів з атеросклерозом, діабетом і метаболічним синдромом і його наслідками. Порушення гемостатичної системи (наприклад, відкладання фібрину) полягають у механізмах, які ведуть до росту пухлини і метастазування пухлини; інгібітори TAFIa придатні для сповільнення або запобігання таким процесам.

Подальшими свідченнями до використання інгібіторів TAFIa є фіброзні зміни легень, як хронічне обструктивне захворювання легень, респіраторний дистрес-синдром дорослих (ARDS) і дистрес-синдром ока, як відкладання фібрину після очних операцій. Інгібітори TAFIa придатні також для запобігання і/або лікування при рубцюванні.

Введення лікарських засобів, що пропонуються згідно з винаходом, можна здійснювати шляхом орального, за допомогою інгаляції, ректального



або трансдермального введення або шляхом підшкірної, внутрішньосуглобної, інтраперитонеальної або внутрішньовенної ін'єкції. Переважне оральне введення. Можливе покриття інгібіторами TAFIa стента та інших поверхонь, які в організмі вступають у контакт з кров'ю.

Винахід відноситься також до способу отримання лікарського засобу, який відрізняється тим, що щонайменше одна сполука формули (I) разом з фармацевтично придатним і фізіологічно прийнятним носієм і, у разі необхідності, іншими придатними біологічно активними речовинами, домішками або допоміжними речовинами доводять до придатної для введення форми.

Придатними твердими або галеновими готовими формами є, наприклад, грануляти, порошки, драже, таблетки, (мікро)капсули, супозиторії, сиропи, соки, суспензії, емульсії, краплі або ін'єктовні розчини, а також препарати з пролонгованим вивільненням біологічно активної речовини, при приготуванні яких знаходять застосування звичайні допоміжні кошти, як носії, порофори, зв'язуючі, засоби для покриття, засоби, що сприяють набуханню, засоби або мастила, що додають ковзкості, смакові речовини, підсолоджувачі та речовини, що сприяють розчиненню. Як допоміжні речовини, що часто використовуються, потрібно назвати карбонат магнію, діоксид титану, лактозу, маніт та інший цукор, тальк, молочний білок, желатин, крохмаль, целюлозу та її похідні, тваринні і рослинні олії, як риба'чий жир, соняшникова олія, арахісова олія або кунжутна олія, поліетиленгліколь і розчинники, як, наприклад, стерильна вода і одно- або багатомісні спирти, як гліцерин.

Переважно, фармацевтичні препарати готують і вводять у разових дозах, причому кожна разова доза як активний компонент містить певну кількість сполуки формули (I), що пропонується згідно з винаходом. У випадку твердих разових форм, як таблетки, капсули, драже або супозиторії, ця кількість може складати аж до 1000мг, переважно, однак, від приблизно 50мг до 300мг, а у випадку розчинів для ін'єкції в ампульній формі аж до приблизно 300мг, переважно, однак, від приблизно 10мг до 100мг.

Для лікування дорослих, масою приблизно 70кг пацієнтів, залежно від ефективності сполуки формули (I), показані добові дози від приблизно 2мг до 1000мг біологічно активної речовини, переважно, від приблизно 50мг до 500мг. Дивлячись по обставинам, однак, також можна вводити більш високі або більш низькі добові дози. Введення добової дози можна здійснювати як шляхом одноразового введення у формі окремої разової дози або, однак, у вигляді декількох більш маленьких разових доз, як також шляхом багаторазового введення розділених доз у певні інтервали.

Інгібітори TAFIa можна вводити як у вигляді монотерапії, так і також у комбінації або спільно з будь-якими антитромботичними засобами (антикоагулянти та інгібітори агрегації тромбоцитів), тромболітичними засобами (плазміногенні активатори будь-якого роду), іншими профібринолітично активними речовинами, засобами, що знижують кров'яний тиск, регуляторами вмісту цукру в крові,

засобами, що знижують рівень ліпідів і антиаритмічними засобами.

#### Приклади

Кінцеві продукти, як правило, визначають методами мас-спектрометрії (FAB-МС (мас-спектрометрія з іонізацією шляхом бомбардування швидкими атомами) або ESI-МС (мас-спектрометрія з іонізацією електронним розпиленням)) і <sup>1</sup>H-ЯМР вказуються, відповідно, основний пік або обидва основних піки. Температури вказані у градусах Цельсія, RT означає кімнатну температуру (від 21°C до 24°C). Скорочення, що використовуються, або пояснені, або відповідають звичайним конвенціям.

Якщо не вказано нічого іншого, аналізи шляхом рідинної хроматографії з мас-спектрометрією здійснюють у наступних умовах:

Спосіб А: колонка: YMC Jsphere 33x2,1мм; ущільнювальний матеріал: 4мкм; розчинник: CH<sub>3</sub>CN+0,05% трифтороцтової кислоти (ТФОК): H<sub>2</sub>O+0,05% ТФОК, градієнт: від 5:95 (0хв.) до 95:5 (3,4хв.), витрата: 1мл/хв., температура: 30°C;

Спосіб В: колонка: YMC Jsphere ODS H80 20x2,1мм; ущільнювальний матеріал: 4мкм; розчинник: CH<sub>3</sub>CN+0,05% трифтороцтової кислоти (ТФОК): H<sub>2</sub>O+0,05% ТФОК, градієнт: від 4:96 (0хв.) до 95:5 (2,0хв.), витрата: 1мл/хв., температура: 30°C;

Спосіб С: колонка: YMC Jsphere 33x2,1мм; ущільнювальний матеріал: 4мкм; розчинник: CH<sub>3</sub>CN+0,05% трифтороцтової кислоти (ТФОК): H<sub>2</sub>O+0,05% ТФОК, градієнт: від 5:95 (0хв.) до 95:5 (2,5хв.), витрата: 1,3мл/хв., температура: 30°C.

Якщо не вказано нічого іншого, розділення шляхом хроматографії здійснюють на силікагелі при використанні сумішей етилацетат/гептан як розчинника, а також препаративні розділення проводять шляхом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) з оберненою фазою (ОФ) на силікагелі при використанні сумішей води, що містять трифтороцтову кислоту, з ацетонітрилом як розчинником.

Випарювання розчинників здійснюють, як правило, при зниженому тиску при температурі від 35°C до 45°C.

#### Приклад 1

3-(6-Амінопіридин-3-іл)-2-(1-циклогексил-1Н-імідазол-4-іл)пропіонова кислота

#### Приклад 1a

трет-Бутиловий ефір (5-метилпіридин-2-іл)карбамінової кислоти

До розчину 30,00г (277ммоль) 5-метилпіридин-2-іламіну і 3,39 г (28ммоль) 4-диметиламінопіридину в 150мл дихлорметану додають розчин 60,54г (277ммоль) ди-трет-бутилдикарбонату в 50мл дихлорметану. Отриманий розчин перемішують протягом 16 годин при кімнатній температурі і потім концентрують досуха. Очищення хроматографією на силікагелі призводить до 15,4г продукту у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ES+)[мас-спектрометрія з іонізацією електронним розпиленням при утворенні позитивних іонів]=209 [M+H]<sup>+</sup>

#### Приклад 1b

Розчин 14,9г (72ммоль) сполуки, отриманої згідно з прикладом 1а, в 700мл  $\text{CCl}_4$  нагрівають до кипіння. Після додавання суміші з 12,8г (72ммоль) N-бромсукциніміду і 1,2г (7ммоль) 2,2'-азобіс(ізобутиронітрилу) кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 2,5 годин. Реакційну суміш фільтрують в гарячому стані, залишок на фільтрі промивають додатково за допомогою  $\text{CCl}_4$  і з об'єднаних фільтратів видаляють розчинник. Залишок перекристалізують з ацетонітрилу, відфільтровують під вакуумом, промивають ацетонітрилом і сумішшю ацетонітрилу і метилом-трет-бутилового ефіру (1:1) і висушують при зниженому тиску. Отримують 6,94г бажаної сполуки у вигляді твердої речовини кремового кольору.

$^1\text{H-NMR}$  (500МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 1,48 (с, 9H); 4,71 (с, 2H); 7,78 (д, 1H); 7,82 (д, 1H); 8,32 (с, 1H).

#### Приклад 1с

Гідрохлорид метилового ефіру 4-імідазолоттової кислоти

5,0г (30,75ммоль) 4-імідазолоттової кислоти розчиняють у 50мл метанолу і потім змішують з 5,6мл (76,87ммоль) тіонілхлориду. Отриманий розчин кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 4 годин і після охолодження концентрують досуха. Після висушування при зниженому тиску отримують 5,3г бажаного продукту у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору.

$\text{MC (ES+)}=141 [\text{M}+\text{H}]^+$

#### Приклад 1d

Метильний ефір [1-(толіл-4-сульфоніл)-1H-імідазол-4-іл]-оцтової кислоти

Розчин з 5,0г (28,31ммоль) сполуки, отриманої згідно з прикладом 1с, і 9,8мл триетиламіну (70,72ммоль) в 350мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , після охолодження до температури  $0^\circ\text{C}$ , змішують з 7,04г (36,90ммоль) п-толуолсульфонілхлориду. Розчин перемішують протягом 15 хвилин при температурі  $0^\circ\text{C}$  і 15 хвилин при кімнатній температурі, концентрують і потім промивають розчином хлориду амонію та водою. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію і після відфільтровування концентрують досуха. Очищення хроматографією на силікагелі приводить до 7,2г бажаного продукту.

$R_f$  (спосіб А)=1,71хв.;  $\text{MC (ES+)}=295 [\text{M}+\text{H}]^+$

#### Приклад 1е

Диметильний ефір 2-(1-толіл-4-сульфоніл)-1H-імідазол-4-іл]-малонової кислоти

До охолодженого до температури  $0^\circ\text{C}$  розчину з 3,0г (10,19ммоль) сполуки, отриманої згідно з прикладом 1d, в 50мл абсолютного тетрагідрофурану (ТГФ) повільно докрапають 9,3мл (11,1ммоль) 20%-ного розчину біс(триметилсиліл)аміду літію у тетрагідрофурани. Після перемішування протягом 30 хвилин при температурі  $0^\circ\text{C}$  додають 0,89мл метилціаноформіату і отриманий розчин протягом проміжку часу 1,5 години повільно нагрівають до кімнатної температури. Реакційний розчин потім виливають приблизно у 300мл насиченого розчину хлориду амонію. Багато разів екстрагують етилацетатом і об'єднані етилацетатні екстракти після промивання водою і висушування над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  концентрують досуха. Очищення хроматографією на силікагелі призводить до 2,2г вказаної у заголовку сполуки.

$R_f$  (спосіб А)=1,89хв.;  $\text{MC (ES+)}=353 [\text{M}+\text{H}]^+$

#### Приклад 1f

Диметильний ефір 2-(6-трет-бутилоксикарбоніламінопіридин-3-ілметил)-2-[1-(толіл-4-сульфоніл)-1H-імідазол-4-іл]малонової кислоти

Охолоджений до температури  $0^\circ\text{C}$  розчин з 2,2г (6,24ммоль) сполуки, отриманої згідно з прикладом 1е, в 40мл абсолютного N,N'-диметилформаміду (ДМФА) змішують з 150мл (6,26ммоль) NaH (50%-ний) і перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі. Після охолодження до температури  $0^\circ\text{C}$  додають 1,8г (6,24ммоль) 2-(6-трет-бутилоксикарбоніламінопіридин-3-іл)метилброміду і отриманий розчин перемішують протягом 30 хвилин при температурі  $0^\circ\text{C}$ . Потім додають 50мл води і багато разів екстрагують етилацетатом. Об'єднані етилацетатні екстракти сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і концентрують досуха. Очищення залишку хроматографією на силікагелі призводить до 2,9г бажаної сполуки.

$R_f$  (спосіб А)=2,10хв.;  $\text{MC (ES+)}=559 [\text{M}+\text{H}]^+$

#### Приклад 1g

Етиловий ефір 3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-(1H-імідазол-4-іл)-пропіонової кислоти

400,0мг (0,72ммоль) сполуки, отриманої згідно з прикладом 1f, суспендують у розчині з 5мл 37%-ної соляної кислоти і 5мл води. Отриману суспензію нагрівають протягом 20 хвилин при температурі  $180^\circ\text{C}$  у мікрохвильовій установці. Потім реакційний розчин концентрують, отриманий залишок обробляють за допомогою 50мл етанолу і знов концентрують. Залишок, що залишається, розчиняють в 50мл етанолу і розчин, після додавання 40мл насиченого розчину газоподібного HCl у діетиловому ефірі, перемішують протягом 3 годин. Концентрують досуха, залишок обробляють за допомогою 20мл суміші з етилацетату і насиченого розчину  $\text{NaHCO}_3$  і реакційний розчин багато разів екстрагують етилацетатом. Об'єднані етилацетатні екстракти сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і концентрують. Очищення залишку хроматографією на силікагелі призводить до 134мг бажаної сполуки.

$R_f$  (спосіб А)=0,20хв.;  $\text{MC (ES+)}=261 [\text{M}+\text{H}]^+$

#### Приклад 1h

Етиловий ефір 3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-(1-циклогексил-1H-імідазол-4-іл)пропіонової кислоти

Спосіб 1:

Розчин з 60,1мг (0,23ммоль) сполуки, отриманої згідно з прикладом 1g, 37,7мг (0,23ммоль) бромциклогексану і 100мкл триетиламіну в 1мл абсолютного тетрагідрофурану обробляють протягом 40 хвилин при температурі  $170^\circ\text{C}$  у мікрохвильовій установці. Потім реакційний розчин обробляють невеликою кількістю суміші етилацетату і води (1:1), фази розділяють, органічну фазу сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і концентрують досуха. Очищення хроматографією зі зверненою фазою на силікагелі при використанні суміші  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{вода}/0,1\%$  ТФОК як розчинника і сушіння виморожуванням об'єднаних фракцій, що мають значення, призводить до 18,0мг бажаної сполуки у вигляді бістрифторацетату у формі аморфної твердої речовини.

Альтернативно до способу 1, вказану у заголовку сполуку також отримують згідно з нижчеописаним способом 2.

#### Спосіб 2

Розчин з 200,0мг (0,77ммоль) сполуки, отриманої згідно з прикладом 1е, і 39,0мг (0,77ммоль, 60%-ний) NaH у 5мл абсолютного ДМФА перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі і потім змішують з 123,7мг (0,77ммоль) 3-бромциклогексану. Отриманий розчин перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі. Після додавання 2мл води багато разів екстрагують діетиловим ефіром і об'єднані екстракти у діетиловому ефірі сушать над  $MgSO_4$ . Після концентрування, очищення залишку хроматографією зі зверненою фазою на силікагелі при використанні суміші вода/ацетонітрил (5:95) і концентрування фракцій, що мають значення, отримують 152мг етилового ефіру 3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-(1-циклогекс-2-ен-1Н-імідазол-4-іл)пропіонової кислоти. Цю сполуку потім гідрують в 15мл метанолу в присутності Pd/активне вугілля (10%) протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після концентрування і висушування при зниженому тиску отримують 127мг бажаної, вказаної у заголовку сполуки у вигляді аморфної твердої речовини.

$R_t$  (спосіб А)=0,89хв.; MC (ES+)=343 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-ЯМР (500МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,12 (т, 3H), 1,18 (м, 1H), 1,38 (м, 2H), 1,68, (м, 3H), 1,80 (м, 2H), 2,03 (м, 2H), 3,08 (дд, 1H), 3,15 (дд, 1H), 3,42 (кв, 2H), 4,10 (дт, 1H), 4,24 (м, 1H), 6,95 (д, 1H), 7,75 (м, 3H), 8,10 (с, 2H).

#### Приклад 1і

Гідрохлорид 3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-(1-циклогексил-1Н-імідазол-4-іл)пропіонової кислоти

Розчин з 13,7мг (0,03ммоль) сполуки, отриманої згідно з прикладом 1h, в 0,5мл води і 0,5мл 37%-ної соляної кислоти обробляють протягом 5 хвилин при температурі 180°C у мікрохвильовій установці. Потім концентрують досуха при зниженому тиску, залишок обробляють невеликою кількістю води і розчин піддають сушінню виморожуванням. При цьому отримують 8,0мг вказаної у заголовку сполуки у вигляді бісгідрохлориду у формі аморфної твердої речовини.

$R_t$  (спосіб А)=0,80хв.; MC (ES+)=315 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  = 0,86 (м, 1H), 1,28 (м, 5H), 1,60 (м, 3H), 1,78 (м, 2H), 1,92 (м, 2H), 2,77 (дд, 1H), 2,95 (дд, 1H), 3,55 (дт, 1H), 3,95 (м, 1H), 5,60 (с, 2H), 6,34 (д, 1H), 7,00 (с, 1H), 7,14 (дд, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,68 (с, 1H).

Обидва енантіомери сполуки, отриманої згідно з прикладом 1g, розділяють шляхом препаративної хроматографії при використанні хіральної фази; фаза: Chiralpak ADH40; розмір колонки: 250×4мм: розчинник: гептан:етанол:метанол=8:1:1 плюс 0,1% ацетату амонію (в ізократичному режимі); витрата: 1мл/хв.; температура: 30°C:

енантіомер 1:  $R_t$ =6,13хв.; енантіомер 2:  $R_t$ =46,32хв.

#### Приклад 2

Метилловий ефір 3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-(1-циклогексил-1Н-імідазол-4-іл)пропіонової кислоти

Розчин з 50,0мг (0,16ммоль) сполуки, отриманої згідно з прикладом 1і, в 8мл метанола змішують з 3мл насиченого розчину HCl у діетиловому

ефірі і перемішують протягом 6 годин при кімнатній температурі. Потім розчин концентрують досуха і отриманий залишок висушують у високому вакуумі. Отримують 51мг вказаної у заголовку сполуки у вигляді бісгідрохлориду у формі аморфної твердої речовини.

$R_t$  (спосіб А)=0,90хв.; MC (ES+)=329 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-ЯМР (500МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,20 (м, 1H), 1,37 (м, 2H), 1,65 (м, 3H), 1,82 (м, 2H), 2,0 (м, 2H), 3,10 (дд, 1H), 3,18 (дд, 1H), 3,65 (с, 3H), 4,22 (м, 2H), 6,95 (д, 1H), 7,72 (м, 3H), 8,05 (с, 2H).

Обидва енантіомери сполуки розділяють шляхом препаративної хроматографії при використанні хіральної фази; фаза: Chiracel OD/H-61; розчинник: гептан:пропанол:метанол=15:1:1 плюс 0,1% діетиламіну (в ізократичному режимі); витрата: 1мл/хв.; температура: 30°C:

енантіомер 1:  $R_t$ =14,05хв.; енантіомер 2:  $R_t$ =17,15хв.

#### Приклад 3

Ізопропіловий ефір 3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-(1-циклогексил-1Н-імідазол-4-іл)пропіонової кислоти

Розчин з 38,0мг (0,12ммоль) сполуки, отриманої згідно з прикладом 1і, в 5мл ізопропанолу змішують з 2мл насиченого розчину HCl в діетиловому ефірі і перемішують протягом 4 годин при кімнатній температурі. Потім розчин концентрують досуха і отриманий залишок висушують у високому вакуумі. Отримують 25мг вказаної у заголовку сполуки у вигляді бісгідрохлориду у формі аморфної твердої речовини.

$R_t$  (спосіб А)=0,92хв.; MC (ES+)=357 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-ЯМР (500МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,02 (д, 6H), 1,15 (м, 3H), 1,38 (м, 2H), 1,68 (м, 3H), 1,85 (м, 1H), 2,03 (м, 1H), 3,05 (дд, 1H), 3,14 (дд, 1H), 3,78 (дт, 1H), 4,20 (м, 2H), 4,90 (м, 1H), 6,90 (м, 1H), 7,74 (м, 3H), 8,00 (м, 1H).

#### Приклад 4

Циклопропілметилловий ефір 3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-(1-циклогексил-1Н-імідазол-4-іл)пропіонової кислоти

Розчин з 50,0мг (0,16ммоль) сполуки, отриманої згідно з прикладом 1і, в 2мл циклопропілкарбінолу змішують з 1мл насиченого розчину HCl в діетиловому ефірі і перемішують протягом 12 годин при кімнатній температурі. Потім розчин концентрують досуха і отриманий залишок висушують у високому вакуумі. Очищення шляхом хроматографії на силікагелі при використанні суміші  $CH_2Cl_2$ /метанол як розчинника призводить до 29мг вказаної у заголовку сполуки у вигляді аморфної твердої речовини.

$R_t$  (спосіб А)=0,91хв.; MC (ES+)=369 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-ЯМР (500МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  = 0,18 (м, 2H), 0,42 (м, 2H), 0,98 (м, 1H), 1,18 (м, 1H), 1,34 (м, 2H), 1,60 (м, 3H), 1,75 (д, 2H), 1,94 (д, 2H), 2,90 (м, 2H), 3,70 (м, 1H), 3,78 (д, 2H), 3,97 (м, 1H), 5,70 (с, 2H), 6,34 (д, 1H), 7,05 (с, 1H), 7,13 (д, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,70 (с, 1H).

#### Приклад 5

2-Гідроксіетилловий ефір 3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-(1-циклогексил-1Н-імідазол-4-іл)пропіонової кислоти

Розчин з 50,0мг (0,16ммоль) сполуки, отриманої згідно з прикладом 1і, в 1мл етиленгліколю

змішують з 0,4мл насиченого розчину HCl у дієтиловому ефірі і перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі. Потім розчин концентрують досуха, залишок обробляють насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> і багато разів екстрагують етилацетатом. Об'єднані етилацетатні екстракти сушать, фільтрують і концентрують. Отриманий залишок висушують у високому вакуумі, причому отримують 33 мг вказаної у заголовку сполуки у вигляді масла світло-жовтого кольору.

$R_f$  (спосіб А)=0,85хв.; МС (ES+)=359 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 0,85 (м, 1H), 1,15-1,35 (м, 5H), 1,60 (м, 3H), 1,78 (д, 1H), 1,95 (м, 1H), 2,90 (м, 1H), 3,48 (м, 1H), 4,00 (м, 2H), 5,68 (с, 2H), 6,32 (д, 1H), 7,05 (с, 1H), 7,13 (д, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,65 (д, 1H).

#### Приклад 6

1-Циклогексиксикарбонілоксіетилловий ефір 3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-(1-циклопентил-1H-імідазол-4-іл)пропіонової кислоти

Розчин з 50,0мг (0,16ммоль) сполуки, отриманої згідно з прикладом 1i, і 39мг (0,19ммоль) 1-циклогексиксикарбонілокси-1-етилхлориду, 13мг (0,08ммоль) KI і 26мг (0,19ммоль) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в 2мл диметилформаміду перемішують протягом 12 годин при температурі 60°C. Потім змішують з 5мл води і реакційний розчин багато разів екстрагують етилацетатом. Об'єднані етилацетатні екстракти сушать, фільтрують і концентрують досуха. Отриманий залишок очищають при використанні силікагелю за допомогою суміші CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/метанол як розчинника, причому отримують вказану у заголовку сполуку у вигляді аморфної твердої речовини.

$R_f$  (спосіб А)=0,81хв.; МС (ES+)=485 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 0,86 (м, 4H), 1,20-1,40 (м, 8H), 1,63 (м, 2H), 1,70 (м, 2H), 1,95 (м, 1H), 2,90 (м, 1H), 3,45 (м, 1H), 3,52 (с, 3H), 3,70 (м, 1H), 3,94 (м, 1H), 4,13 (м, 2H), 4,52 (м, 1H), 5,68 (д, 1H), 6,30 (т, 1H), 6,55 (м, 1H), 7,00 (с, 1H), 7,13 (м, 1H), 7,72 (м, 2H).

#### Приклад 7

3-(6-Амінопіридин-3-іл)-2-(1-циклопентил-1H-імідазол-4-іл)-пропіонова кислота

#### Приклад 7a

Циклопентилловий ефір (1-циклопентил-1H-імідазол-4-іл)оцтової кислоти

Гідрохлорид імідазол-4-оцтової кислоти (5,30г; 32,60ммоль) і карбонат цезію (31,90г, 97,80ммоль) вносять в абсолютний диметилформамід. Туди додають циклопентилбромід (10,5мл; 97,80ммоль). Перемішують протягом 3 годин при температурі 110°C, потім фільтрують крізь освітлювальний шар, залишок промивають за допомогою CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок обробляють етилацетатом і розчин промивають водою і 0,5н соляною кислотою. Органічну фазу сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник потім видаляють при зниженому тиску. Після очищення сировою продукту при використанні фільтруючого елемента (70г силікагелю) отримують 2,65г циклопентиллового ефіру (1-циклопентил-1H-імідазол-4-іл)оцтової кислоти.

$R_f$  (спосіб В)=0,89хв.; МС (ES+)=263 [M+H]<sup>+</sup>

#### Приклад 7b

Метилловий ефір циклопентиллового ефіру 2-(1-циклопентил-1H-імідазол-4-іл)малонової кислоти

Циклопентилловий ефір (1-циклопентил-1H-імідазол-4-іл)-оцтової кислоти (2,00г; 7,60ммоль) розчиняють у тетрагідрофурані (ТГФ; 45мл). Після охолодження реакційного розчину до температури 0°C докраплюють літійгексаметилдисилазан (20%-ний у тетрагідрофурані; 6,33мл; 7,60ммоль). Перемішують протягом наступної години при температурі 0°C. Потім додають метилціаноформіат (0,66мл; 8,36ммоль). Перемішують протягом 10 хвилин при температурі 0°C і потім 7 годин при кімнатній температурі. Реакційний розчин після цього додають до насиченого розчину NH<sub>4</sub>Cl. Екстрагують етилацетатом, органічну фазу промивають водою і сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Розчинник видаляють при зниженому тиску. Після очищення сировою продукту шляхом колонкової хроматографії (120г силікагелю; етилацетат/н-гептан=2:1) отримують 0,46г метилового ефіру циклопентиллового ефіру 2-(1-циклопентил-1H-імідазол-4-іл)малонової кислоти.

$R_f$  (спосіб В)=1,01хв.; МС (ES+)=321 [M+H]<sup>+</sup>

#### Приклад 7c

Метилловий ефір циклопентиллового ефіру 2-(6-амінопіридин-3-ілметил)-2-(1-циклопентил-1H-імідазол-4-іл)малонової кислоти

Метилловий ефір циклопентиллового ефіру 2-(1-циклопентил-1H-імідазол-4-іл)малонової кислоти (0,46г; 1,44ммоль) розчиняють в абсолютному диметилформаміді (5мл). При температурі 0°C додають гідрід натрію (50%-ний; 0,07г; 1,44ммоль). Перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі і потім знов охолоджують до температури 0°C. Після цього додають (5-бромметилпіридин-2-іл)-трет-бутилкарбамат (0,41г; 1,44ммоль) і перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі. При охолодженні льодом реакцію гасять водою і потім екстрагують двічі етилацетатом. Органічну фазу відділяють, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник видаляють при зниженому тиску. Після очищення сировою продукту при використанні фільтруючого елемента (50г силікагелю) отримують 0,31г метилового ефіру циклопентиллового ефіру 2-(6-амінопіридин-3-ілметил)-2-(1-циклопентил-1H-імідазол-4-іл)малонової кислоти.

$R_f$  (спосіб С)=1,47хв.; МС (ES+)=527 [M+H]<sup>+</sup>

#### Приклад 7d

3-(6-Амінопіридин-3-іл)-2-(1-циклопентил-1H-імідазол-4-іл)-пропіонова кислота

Метилловий ефір циклопентиллового ефіру 2-(6-амінопіридин-3-ілметил)-2-(1-циклопентил-1H-імідазол-4-іл)малонової кислоти (0,30г; 0,57ммоль) розчиняють в абсолютному етанолі (5мл). При температурі 0°C додають етанольний розчин HCl. Реакційний розчин витримують протягом 48 годин при температурі 10°C. Потім концентрують при зниженому тиску і залишок обробляють 2н соляною кислотою. Нагрівають у мікрохвильовій установці (3x4хв.; 180°C). Після цього промивають етилацетатом і водну фазу нейтралізують за допомогою 1н розчину NaOH і потім піддають сушінню виморожуванням. Залишок обробляють метанолом і фільтрують двічі крізь фільтруючий елемент (С18). Після концентрування фільтрату при зниженому тиску отримують 3-(6-

амінопіридин-3-іл)-2-(1-циклопентил-1H-імідазол-4-іл)-пропіонову кислоту.

$R_f$  (спосіб C)=0,64хв.; МС (ES+)=301 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1,60 (м, 2H); 1,73 (м, 4H); 2,18 (м, 2H), 2,87 (ддд, 1H); 3,58 (т, 1H); 3,78 (квт, 2H); 4,45 (т, 1H); 5,52 (с, 2H); 6,29 (д, 1H); 6,95 (с, 1H); 7,11 (дд, 1H); 7,55 (с, 1H); 7,65 8 (с, 1H).

Приклад 8

3-(6-Амінопіридин-3-іл)-2-(1-піперидин-4-іл-1H-імідазол-4-іл)пропіонова кислота

Приклад 8a

Етиловий ефір 3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-(1-(бензилокси-карбоніл)піперидин-4-іл-1H-імідазол-4-іл)пропіонової кислоти

Розчин з 60,1мг (0,23ммоль) сполуки, отриманої згідно з прикладом 1g, 68,9мг (0,23ммоль) 4-бром-1-бензилоксикарбонілпіперидину, 97мкл (0,69ммоль) триетиламіну в 1мл абсолютного тетрагідрофурану обробляють протягом 2 годин при температурі 180°C у мікрохвильовій установці. Потім реакційний розчин змішують з 2мл суміші діетиловий ефір/вода (1:1), фазу діетилового ефіру відділяють і сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Фільтрація, видалення розчинника і хроматографічне очищення залишку, що залишився, шляхом препаративної ВЕРХ при використанні CH<sub>3</sub>CN/вода/0,1% ТФОК як розчинника призводить до 33мг вказаної у заголовку сполуки у вигляді біс-трифторацетату.

$R_f$  (спосіб A)=1,18хв.; МС (ES+)=478 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 8b

Бісгідрохлорид 3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-(1-піперидин-4-іл-1H-імідазол-4-іл)пропіонової кислоти

Розчин з 17,7мг (0,03ммоль) сполуки, отриманої згідно з прикладом 2a, в 0,5мл води і 0,5 мл 37%-ної соляної кислоти обробляють протягом 5 хвилин при температурі 180°C у мікрохвильовій установці. Потім концентрують досуха при зниженому тиску, залишок розчиняють у невеликій кількості води і розчин піддають сушінню виморожуванням. При цьому отримують 11,0мг вказаної у заголовку сполуки у вигляді аморфної твердої речовини.

$R_f$  (спосіб A)=0,18хв.; МС (ES+)=316 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-ЯМР (500МГц, DMCO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1,27 (м, 2H), 2,20 (м, 4H), 2,28 (м, 2H), 3,08 (дд, 1H), 3,17 (дд, 1H), 4,15 (м, 2H), 4,52 (м, 1H), 6,85 (д, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,75 (м, 2H).

Приклад 9

3-(6-Амінопіридин-3-іл)-2-[1-(2-оксо-1-фенілпіролідін-3-іл)-1H-імідазол-4-іл]пропіонова кислота

Приклад 9a

Етиловий ефір-3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-[1-(2-оксо-1-фенілпіролідін-3-іл)-1H-імідазол-4-іл]пропіонової кислоти

Розчин з 60,1мг (0,23ммоль) сполуки, отриманої згідно з прикладом 1g, в 1мл абсолютного диметилформаміду змішують з 11мг (0,23ммоль) гідриду натрію (50%-ний) і перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі. Потім додають 55,5мг (0,23ммоль) (+/-)-3-бром-1-феніл-2-піролідінону і перемішують протягом 45 хвилин при кімнатній температурі. Реакційний розчин змішують з 1мл води і багато разів екстрагують діетиловим ефіром. Об'єднані екстракти у діетилово-

му ефірі сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують і концентрують. Очищення отриманого залишку шляхом хроматографії на силікагелі при використанні суміші CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/метанол (від 92:8 до 85:15 за 35 хвилин) як розчинника призводить до 52,2г вказаної у заголовку сполуки.

$R_f$  (спосіб A)=0,93хв.; МС (ES+)=420 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 9b

Бісгідрохлорид 3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-[1-(2-оксо-1-фенілпіролідін-3-іл)-1H-імідазол-4-іл]пропіонової кислоти

Розчин з 23,1мг (0,06ммоль) сполуки, отриманої згідно з прикладом 9a, в 0,5мл води і 0,5 мл 37%-ної соляної кислоти обробляють протягом 3 хвилин при температурі 180°C у мікрохвильовій установці. Реакційний розчин багатократно обробляють етанолом і концентрують при зниженому тиску. Сушіння виморожуванням розчиненого у воді залишку призводить до 19,0мг бажаної сполуки у вигляді аморфної твердої речовини.

$R_f$  (спосіб A)=0,73хв.; МС (ES+)=392 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-ЯМР (500МГц, DMCO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 2,74 (м, 1H), 3,00 (дд, 1H), 3,12 (дд, 1H), 4,91 (м, 1H), 4,02 (м, 3H), 5,48 (дд, 1H), 6,85 (д, 1H), 7,20 (г, 1H), 7,38 (м, 2H), 7,70 (м, 5H), 7,95 (уш.с, 2H).

Приклад 10

3-(6-Амінопіридин-3-іл)-2-[1-(бензгідрилкарбамоїл)метил]-1H-імідазол-4-іл]пропіонова кислота

Приклад 10a

N-Бензгідрил-2-бромацетамід

Охолоджений до температури 0°C розчин з 2,91г (14,39ммоль) бромацетилброміду в 40мл тетрагідрофурану послідовно змішують з 2,1мл (14,39ммоль) триетиламіну і 2,64г (14,39ммоль) бензгідриламіну. Потім реакційний розчин концентрують досуха при зниженому тиску і отриманий залишок очищають на силікагелі при використанні етилацетату як розчинника. Продукт, що викристалізувався з фракцій, які мають значення, відфільтровують під вакуумом, промивають невеликою кількістю холодного діетилового ефіру і висушують при зниженому тиску, причому отримують 0,85г вказаної у заголовку сполуки.

МС (ES+)=305 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 10b

Етиловий ефір 3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-[1-(бензгідрил-карбамоїл)метил]-1H-імідазол-4-іл]пропіонової кислоти

Розчин з 60,1мг (0,23ммоль) сполуки, отриманої згідно з прикладом 1g, в 1мл абсолютного диметилформаміду змішують з 11мг (0,23ммоль) гідриду натрію (50%-ний) і перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі. Потім додають 70,3мг (0,23ммоль) сполуки, отриманої згідно з прикладом 10a, і перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційний розчин змішують з 1мл води і багато разів екстрагують етилацетатом. Об'єднані етилацетатні екстракти сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують і концентрують. Очищення шляхом хроматографії отриманого залишку на силікагелі при використанні суміші CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/метанол (9:1) як розчинника призводить до 71,4мг вказаної у заголовку сполуки.

$R_f$  (спосіб A)=1,24хв.; МС (ES+)=484 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 10c

Бістрифторацетат 3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-[[[бензгідріл-карбамоїл]метил]-1H-імідазол-4-іл]пропіонової кислоти

Розчин з 14мг (0,03ммоль) сполуки, отриманої згідно з прикладом 10b, в 1мл тетрагідрофурану змішують з 147мкл 1н розчину гідроксиду літію і перемішують протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Після додавання ще раз 100мкл 1н розчину гідроксиду літію перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Потім значення рН розчину встановлюють нейтральним за рахунок додавання 1н соляної кислоти і випарюють досуха при зниженому тиску. Хроматографічне очищення отриманого залишку шляхом препаративної ВЕРХ при використанні суміші (0,1% ТООК)/CH<sub>3</sub>CN (5:100) як розчинника призводить до 16мг бажаної сполуки.

R<sub>f</sub> (спосіб А)=1,13хв.; МС (ES<sup>+</sup>)=456 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2,98 (дд, 1H), 3,14 (дд, 1H), 4,08 (дд, 1H), 5,00 (с, 2H), 6,08 (д, 1H), 6,87 (д, 1H), 7,27 (м, 6H), 7,35 (м, 4H), 7,50 (уш.с, 1H), 7,72 (м, 2H), 7,95 (уш.с, 2H), 9,38 (д, 1H).

Обидва енантіомери сполуки, отриманої згідно з прикладом 10с, розділяють шляхом препаративної хроматографії при використанні хіральної фази; фаза: Chiralpak ADH40; розмір колонки: 250×4мм; розчинник: гептан:етанол:метанол=1:1:1 плюс 0,1% ацетату амонію (в ізократичному режимі); витрата: 1мл/хв.; температура: 30°C:

енантіомер 1: R<sub>f</sub>=3,42хв.; енантіомер 2: R<sub>f</sub>=12,35хв.

Приклад 11

Ізопропіловий ефір 3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-{1-[[[бензгідріл-карбамоїл]метил]-1H-імідазол-4-іл]пропіонової кислоти

Розчин з 50мг (87,8мкмоль) сполуки, отриманої згідно з прикладом 10с, в 5мл ізопропанолу змішують з 3мл насиченого розчину HCl у діетиловому ефірі і перемішують протягом 12 годин при кімнатній температурі. Потім розчин концентрують досуха і отриманий залишок висушують у високому вакуумі. Отримують 39мг вказаної у заголовку сполуки у вигляді бісгідрохлориду у формі аморфної твердої речовини.

R<sub>f</sub> (спосіб А)=1,31хв.; МС (ES<sup>+</sup>)=498 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1,15 (д, 6H), 3,13 (м, 2H), 4,25 (дд, 1H), 4,92 (дт, 1H), 5,10 (с, 2H), 6,15 (д, 1H), 6,94 (д, 1H), 7,28 (м, 2H), 7,33 (м, 8H), 7,53 (с, 1H), 7,75 (м, 2H), 8,05 (уш.с, 1H), 9,50 (д, 1H).

Приклад 12

3-(6-Амінопіридин-3-іл)-2-{1-[4-(3-фенілуреїдо)феніл]-1H-імідазол-4-іл]пропіонова кислота

Приклад 12а

Метилловий ефір (1-тримил-1H-імідазол-4-іл)оцтової кислоти

Розчин 2,78г (19,80ммоль) сполуки, отриманої згідно з прикладом 1с, 5,52г (19,80ммоль) трифенілметилхлориду і 2,00г (19,80ммоль) триетиламіну в 5мл диметилформаміду перемішують протягом ночі при кімнатній температурі, потім виливають у 200мл води і додатково перемішують протягом однієї години при кімнатній температурі. Осад, що випав, відфільтровують під вакуумом.

Фільтрат тричі екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують і концентрують. Масло жовтого кольору, що виділилося при цьому, і осад об'єднують, і хроматографують на силікагелі. Отримують 4,2г бажаної сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3,62 (с, 2H), 3,69 (с, 3H), 6,78 (с, 1H), 7,10-7,18 (м, 6H), 7,30-7,36 (м, 9H), 7,38 (с, 1H).

Приклад 12b

Диметилловий ефір 2-(1-тримил-1H-імідазол-4-іл)малонової кислоти

3,50г (9,15ммоль) сполуки, отриманої згідно з прикладом 12а, розчиняють у 50мл безводного тетрагідрофурану і охолоджують до температури 0°C. До цього розчину при перемішуванні докrapпують 1,67г (9,96ммоль) біс(триметилсиліл)аміду літію у вигляді 20%-ного розчину у тетрагідрофурані. Суміш, що утворилася, перемішують протягом 30 хвилин при температурі 0°C і потім змішують з 0,86г (10,07ммоль) метилціанформіату. Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом подальших 2 годин, після чого виливають у 400мл насиченого водного розчину NH<sub>4</sub>Cl і двічі екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивають водою, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують і концентрують. Хроматографія залишку на силікагелі призводить до 1,92г вказаної у заголовку сполуки. Здійснювана ще раз хроматографія змішаної фракції, що утворилася, призводить до подальших 40мг бажаної сполуки.

R<sub>f</sub> (спосіб С)=2,17хв.; МС (ES<sup>+</sup>)=498 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3,76 (с, 6H), 4,78 (с, 1H), 6,98 (с, 1H) 7,10-7,18 (м, 6H), 7,28-7,33 (м, 9H), 7,38 (с, 1H).

Приклад 12с

Диметилловий ефір 2-(6-трет-бутоксикарбоніламінопіридин-3-ілметил)-2-(1-тримил-1H-імідазол-4-іл)малонової кислоти

Розчин 2,25г (5,11ммоль) сполуки, отриманої згідно з прикладом 12b, у 40мл безводного диметилформаміду при температурі 0°C змішують з 0,12г (5,12ммоль; 50%-ний) гідриду натрію і перемішують протягом 5 хвилин при цій температурі. Потім витримують для підвищення температури до кімнатної, перемішують протягом 1 години, знов охолоджують до температури 0°C і потім у вигляді однієї порції додають 1,47г (5,11ммоль) сполуки, отриманої згідно з прикладом 1b. При цій температурі продовжують перемішування протягом 30 хвилин, після чого при охолодженні льодом змішують з 50мл води і тричі екстрагують дихлорметаном. Об'єднані органічні фази сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують і концентрують. Залишок очищають хроматографією на силікагелі. Отримують 3,15г вказаної у заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,53 (с, 9H), 3,63 (с, 2H), 3,72 (с, 6H), 7,01-7,05 (м, 2H), 7,06-7,11 (м, 6H), 7,28-7,37 (м, 10H), 7,42 (с, 1H), 7,70-7,77 (м, 2H).

Приклад 12d

Диметилловий ефір 2-(6-трет-бутоксикарбоніламінопіридин-3-ілметил)-2-(1H-імідазол-4-іл)малонової кислоти

До охолодженого льодом розчину 1,00г (1,55ммоль) сполуки, отриманої згідно з прикладом 12с, в 15мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при перемішуванні додають 0,20г (1,70ммоль, 272 мкл) триетилсілану і 1,76г (15,46ммоль, 1,19мл) трифтороцтової кислоти і перемішують далі при температурі  $0^\circ\text{C}$ . Через 5 годин при охолодженні льодом змішують з 10мл води і встановлюють значення  $\text{pH}=9$  за допомогою 2н розчину  $\text{NaOH}$ . Осад, що випав, відфільтровують під вакуумом, розтирають у порошок приблизно в 20мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , відфільтровують під вакуумом і висушують. Отримують 0,55г бажаної сполуки.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,49 (с, 9H), 3,58 (с, 2H), 3,77 (с, 6H), 6,99 (д, 1H), 7,06 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,60-7,69 (м, 3H).

Приклад 12е

Диметилловий ефір 2-(6-трет-бутоксикарбоніламінопіридин-3-іл-метил)-2-[1-(4-нітрофеніл)-1H-імідазол-4-іл]малонової кислоти

Розчин 404мг (1,00ммоль) сполуки, отриманої згідно з прикладом 12d, в 10мл диметилформаміду охолоджують до температури  $0^\circ\text{C}$  і при перемішуванні порціями змішують з 80мг (2,00ммоль, 60%-ний) гідриду натрію. Перемішують протягом 1 години при температурі  $0^\circ\text{C}$ , потім додають 423мг (3ммоль) 4-фторнітробензолу і перемішують при кімнатній температурі аж до повного перетворення. Суміш змішують з насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагують діетиловим ефіром. Органічну фазу сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і концентрують. Залишок очищають хроматографією на силікагелі. Отримують 394мг вказаної у заголовку сполуки.

$R_f$  (спосіб В)=1,30хв.;  $\text{MC (ES}^+)=526 [\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 12f

Диметилловий ефір 2-[1-(4-амінофеніл)-1H-імідазол-4-іл]-2-(6-трет-бутоксикарбоніламінопіридин-3-ілметил)малонової кислоти

Розчин 384мг (0,73ммоль) сполуки, отриманої згідно з прикладом 12е, у 10мл диметилформаміду змішують з 824мг (3,66ммоль) дигідрату хлориду олова-(II) і перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Потім розчинник випарюють і залишок розподіляють між діетиловим ефіром і насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Водну фазу екстрагують двічі діетиловим ефіром. Об'єднані органічні фази сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і концентрують. Отримують 103мг бажаної сполуки.

$R_f$  (спосіб В)=0,93хв.;  $\text{MC (ES}^+)=496 [\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 12g

Диметилловий ефір 2-(6-трет-бутоксикарбоніламінопіридин-3-ілметил)-2-[1-(4-(3-фенілуреїдо)феніл)-1H-імідазол-4-іл]малонової кислоти

50мг (0,10ммоль) сполуки, отриманої згідно з прикладом 12f, розчиняють в 10мл ацетонітрилу. Отриманий розчин охолоджують до температури  $0^\circ\text{C}$  і змішують з 14мг (0,12ммоль, 13,2мкл) фенілізоціанату і 20мг (0,20ммоль, 28мкл) три-етиламіну. Нагрівають до кімнатної температури і додають на кінчику шпателя 4-диметиламінопіридин. Після витримання протягом ночі реакційну суміш випарюють і залишок хроматографують на силікагелі. Отримують 47мг вказаної у заголовку сполуки.

$R_f$  (спосіб В)=1,28хв.;  $\text{MC (ES}^+)=615 [\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 12h

3-(6-Амінопіридин-3-іл)-2-[1-(4-(3-фенілуреїдо)феніл)-1H-імідазол-4-іл]пропіонова кислота

47мг (75 мкмоль) сполуки, отриманої згідно з прикладом 12g, в 4мл напівконцентрованої соляної кислоти нагрівають до температури  $100^\circ\text{C}$ . Через 1,5 години суміш розбавляють водою і реакційну суміш піддають сушінню виморожуванням. Препаративна ВЕРХ залишку призводить до 19мг вказаної у заголовку сполуки у вигляді бістрифтоацетату.

$R_f$  (спосіб В)=0,85хв.;  $\text{MC (ES}^+)=443 [\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  = 3,07 (дд, 1H), 3,20 (дд, 1H), 4,00 (м, 1H), 6,90 (д, 1H), 6,98 (т, 1H), 7,30 (т, 2H), 7,43 (д, 2H), 7,61 (м, 4H), 7,78 (с, 1H), 7,80 (дд, 2H), 7,90 (с, 2H, уш.), 8,82 (с, 1H, уш.), 8,98 (с, 1H), 9,16 (с, 1H).

Приклад 13

3-(6-Амінопіридин-3-іл)-2-[1-[2-(1-дифенілацетилпіперидин-4-іл)етил]-1H-імідазол-4-іл]пропіонова кислота

Приклад 13a

1-[4-(2-Гідроксіетіл)піперидин-1-іл]-2,2-дифенілетанон

2-Піперидин-4-ілетанол (1,12г; 8,65ммоль) вносять у диметилформамід (ДМФА, 10мл). Потім додають гідроксибензотриазол (НОВТ, 1,46г, 9,51ммоль), 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімідгідрохлорид (EDC-HCl, 1,83г; 9,51ммоль) і дифенілоцтову кислоту (2,02г; 9,51ммоль) у вказаній послідовності. Після цього реакційну суміш змішують з N,N-діізопропілетиламіном (DIEA: 1,67мл; 9,51ммоль) і перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску. Залишок обробляють діетиловим ефіром і органічний розчин промивають послідовно насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , 2н  $\text{HCl}$  і насиченим розчином  $\text{NaCl}$ . Органічну фазу відділяють, сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і концентрують. Таким чином отриманий 1-[4-(2-гідроксіетіл)піперидин-1-іл]-2,2-дифенілетанон (2,39г; 8,11ммоль) вводять у взаємодію далі без подальшого очищення.

$R_f$  (спосіб В)=1,33хв.;  $\text{MC (ES}^+)=324 [\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 13b

1-[4-(2-Брометил)піперидин-1-іл]-2,2-дифенілетанон

1-[4-(2-Гідроксіетіл)піперидин-1-іл]-2,2-дифенілетанон (2,39г; 8,11ммоль) розчиняють у дихлорметані (20мл). При кімнатній температурі повільно докрапують трибромід фосфору (1,6мл; 8,92ммоль). Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Після охолодження промивають насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , 2н  $\text{HCl}$  і насиченим розчином  $\text{NaCl}$ , органічну фазу відділяють і сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Розчинник видаляють при зниженому тиску. Після очищення залишку при використанні фільтруючого елемента (силікагель) отримують 1-[4-(2-брометил)піперидин-1-іл]-2,2-дифенілетанон (0,75г; 2,13ммоль).

$R_f$  (спосіб В)=1,79хв.;  $\text{MC (ES}^+)=386 [\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 13c

Етиловий ефір 3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-[1-[2-(1-дифенілацетилпіперидин-4-іл)етил]-1Н-імідазол-4-іл]пропіонової кислоти

Етиловий ефір 3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-(1Н-імідазол-4-іл)пропіонової кислоти (100мг; 0,38ммоль) розчиняють в абсолютному диметилформаміді (2мл). Додають гідрид натрію (50%-ний; 19мг; 0,38ммоль) і реакційну суміш перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі. Потім додають розчинений в абсолютному диметилформаміді (1мл) 1-[4-(2-брометил)піперидин-1-іл]-2,2-дифенілетанол (148мг; 0,38ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години і потім концентрують при зниженому тиску. Залишок обробляють 1н HCl і промивають дихлорметаном (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 2 рази). Водну фазу підключають за допомогою 1н розчину NaOH і 3 рази екстрагують дихлорметаном. Об'єднані органічні фази сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Після видалення розчинника при зниженому тиску отримують етиловий ефір 3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-[1-[2-(1-дифенілацетилпіперидин-4-іл)-етил]-1Н-імідазол-4-іл]пропіонової кислоти (71мг; 0,12ммоль).

$R_f$  (спосіб В)=0,98хв.; MC (ES+)=566 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 13д

3-(6-Амінопіридин-3-іл)-2-[1-[2-(1-дифенілацетилпіперидин-4-іл)етил]-1Н-імідазол-4-іл]пропіонова кислота

Етиловий ефір 3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-[1-[2-(1-дифенілацетилпіперидин-4-іл)етил]-1Н-імідазол-4-іл]пропіонової кислоти (71мг; 0,12ммоль) розчиняють в абсолютному етанолі (600мкл). До отриманого розчину додають 1н розчин NaOH (128мкл; 0,12ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин. Потім нейтралізують за допомогою 1н HCl (128мкл; 0,12ммоль) і концентрують при зниженому тиску. Обробляють метанолом і фільтрують через С із-колонку. Метанол видаляють і додають ацетонітрил і двічі декантують і залишок потім розтирають на порошок у діетиловому ефірі. Осад відфільтровують і висушують у високому вакуумі при температурі 40°C. Отримують 3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-[1-[2-(1-дифенілацетилпіперидин-4-іл)етил]-1Н-імідазол-4-іл]пропіонову кислоту (50мг; 0,09ммоль) у вигляді безбарвної твердої речовини.

$R_f$  (спосіб С)=1,20хв.; MC (ES+)=538 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>Н-ЯМР (500МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ = 0,90 (м, 1Н); 1,02-1,51 (м, 5Н); 1,61 (м, 2Н); 2,67 (м, 2Н); 2,94 (м, 1Н); 3,11 (м, 1Н); 3,18-3,56 (м, 3Н); 3,65 (м, 1Н); 3,90 (м, 1Н); 4,09 (т, 1Н); 5,54 (м, 2Н); 6,29 (д, 1Н); 6,89 (с, 1Н); 7,23 (м, 12Н); 7,65 (м, 1Н).

Приклад 14

3-(6-Амінопіридин-3-іл)-2-[1-[2-(1-бензоілпіперидин-4-іл)-етил]-1Н-імідазол-4-іл]пропіонова кислота

Вказану у заголовку сполуку (54мг; 0,12ммоль) синтезують аналогічно вказаній у прикладі 13.

$R_f$  (спосіб С)=0,88хв.; MC (ES+)=448 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>Н-ЯМР (500МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ = 1,10 (м, 2Н); 1,41 (м, 1Н); 1,60 (м, 3Н); 1,72 (м, 1Н); 2,71 (м, 2Н); 2,95 (м, 2Н); 3,48 (м, 3Н); 3,92 (т, 2Н); 4,45 (м, 1Н); 5,57 (с, 2Н); 6,28 (д, 1Н); 6,90 (с, 1Н); 7,11 (д, 1Н); 7,32 (м, 2Н); 7,43 (м, 3Н); 7,49 (с, 1Н); 7,61 (с, 1Н).

Приклад 15

3-(6-Амінопіридин-3-іл)-2-[1-(1-бензоілпіперидин-2-ілметил)-1Н-імідазол-4-іл]пропіонова кислота

Вказану у заголовку сполуку (41мг; 0,09ммоль) синтезують аналогічно вказаній у прикладі 13.

$R_f$  (спосіб С)=0,81хв.; MC (ES+)=434 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>Н-ЯМР (500МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ = 1,12 (м, 2Н); 1,39 (м, 1Н); 1,61 (м, 1Н); 1,92 (м, 1Н); 2,80 (м, 4Н); 3,48 (м, 5Н); 4,20 (м, 1Н); 5,60 (с, 2Н); 6,28 (д, 1Н); 6,90 (м, 1Н); 7,10 (д, 1Н); 7,35 (м, 6Н); 7,61 (с, 1Н).

Приклад 16

3-(6-Амінопіридин-3-іл)-2-[1-[2-(1-(3-фенілпропіоніл)піперидин-3-іл)етил]-1Н-імідазол-4-іл]пропіонова кислота

Вказану у заголовку сполуку (15мг; 0,03ммоль) синтезують аналогічно вказаній у прикладі 13.

$R_f$  (спосіб С)=1,04хв.; MC (ES+)=476 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>Н-ЯМР (500МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ = 1,15 (м, 3Н); 1,55 (м, 3Н); 1,75 (м, 1Н); 2,59 (м, 2Н); 2,77 (м, 2Н); 2,92 (м, 2Н); 3,40 (м, 4Н); 3,65 (м, 1Н); 3,89 (т, 2Н); 4,15 (м, 1Н); 5,55 (с, 2Н); 6,28 (д, 1Н); 6,89 (м, 1Н); 7,13 (м, 2Н); 7,22 (м, 4Н); 7,45 (с, 1Н); 7,63 (м, 1Н).

Приклад 17

3-(6-Амінопіридин-3-іл)-2-[1-(1-дифенілацетилпіперидин-3-іл-метил)-1Н-імідазол-4-іл]пропіонова кислота

Вказану у заголовку сполуку (19мг; 0,03ммоль) синтезують аналогічно вказаній у прикладі 13.

$R_f$  (спосіб С)=1,13хв.; MC (ES+)=524 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>Н-ЯМР (500МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ = 0,85-1,75 (м, 5Н); 2,55-3,07 (м, 4Н); 3,07-3,83 (м, 6Н); 4,09 (м, 1Н); 5,62 (м, 2Н); 6,29 (м, 1Н); 6,89 (м, 1Н); 7,23 (м, 12Н); 7,65 (м, 1Н).

Приклад 18

3-(6-Амінопіридин-3-іл)-2-[1-[2-(1-(3-фенілпропіоніл)піперидин-4-іл)етил]-1Н-імідазол-4-іл]пропіонова кислота

Вказану у заголовку сполуку (81мг; 0,17ммоль) синтезують аналогічно вказаній у прикладі 13.

$R_f$  (спосіб С)=1,00хв.; MC (ES+)=476 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>Н-ЯМР (500МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ = 0,92 (м, 2Н); 1,32 (м, 1Н); 1,55 (м, 4Н); 2,55 (м, 2Н); 2,85 (м, 4Н); 3,40 (м, 4Н); 3,79 (м, 1Н); 3,88 (т, 2Н); 4,33 (д, 1Н); 5,65 (с, 2Н); 6,29 (д, 1Н); 6,89 (с, 1Н); 7,13 (м, 2Н); 7,22 (м, 4Н); 7,45 (с, 1Н); 7,63 (м, 1Н).

Приклад 19

3-(6-Амінопіридин-3-іл)-2-[1-[2-(1-фенілацетилпіперидин-3-іл)етил]-1Н-імідазол-4-іл]пропіонова кислота

Вказану у заголовку сполуку (28мг; 0,06ммоль) синтезують аналогічно вказаній у прикладі 13.

$R_f$  (спосіб С)=0,93хв.; MC (ES+)=462 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>Н-ЯМР (500МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ = 0,90 (м, 2Н); 1,35 (м, 1Н); 1,58 (м, 4Н); 2,80 (м, 2Н); 2,95 (м, 2Н); 3,40 (м, 4Н); 3,69 (с, 1Н); 3,85 (т, 2Н); 4,33 (д, 1Н); 5,60 (с, 2Н); 6,29 (д, 1Н); 6,90 (с, 1Н); 7,10 (дд, 1Н); 7,19 (м, 3Н); 7,27 (м, 2Н); 7,48 (с, 1Н); 7,61 (м, 1Н).

Приклад 20

3-(6-Амінопіридин-3-іл)-2-[1-[2-(1-фенілацетилпіперидин-4-іл)етил]-1Н-імідазол-4-іл]пропіонова кислота

Вказану у заголовку сполуку (41мг; 0,08ммоль) синтезують аналогічно вказаній у прикладі 13.

$R_f$  (спосіб С)=0,91хв.; MC (ES+)=462 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>Н-ЯМР (500МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ = 0,92 (м, 2Н); 1,25 (м, 1Н); 1,58 (м, 4Н); 2,65-4,20 (м, 12Н); 5,65



(м, 2H); 6,29 (м, 1H); 6,90 (м, 1H); 7,20 (6H); 7,60 (м, 2H).

#### Приклад 21

3-(6-Амінопіридин-3-іл)-2-[1-(4'-метилбифеніл-3-карбоніл)піперидин-4-ілметил]-1H-імідазол-4-іл]пропіонова кислота

Вказану у заголовку сполуку (33мг; 0,06ммоль) синтезують аналогічно вказаній у прикладі 13.

$R_t$  (спосіб С)=1,21хв.; МС (ES+)=524 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-ЯМР (500МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ = 1,12 (м, 2H); 1,45 (м, 2H); 1,95 (м, 1H); 2,36 (с, 3H); 2,80-3,60 (м, 6H); 3,71 (т, 1H); 3,85 (д, 2H); 4,45 (м, 1H); 6,49 (д, 1H); 6,60 (м, 2H); 6,87 (с, 1H); 7,29 (м, 4H); 7,58 (м, 4H); 7,65 (м, 1H); 7,72 (м, 2H).

#### Приклад 22

3-(6-Амінопіридин-3-іл)-2-[1-(1-бензоілпіперидин-4-ілметил)-1H-імідазол-4-іл]пропіонова кислота

Вказану у заголовку сполуку (46мг; 0,10ммоль) синтезують аналогічно вказаній у прикладі 13.

$R_t$  (спосіб С)=0,81хв.; МС (ES+)=434 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-ЯМР (500МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ = 1,10 (м, 2H); 1,45 (м, 2H); 1,95 (м, 1H); 2,80-3,10 (м, 4H); 3,50 (м, 2H); 3,62 (т, 1H); 3,82 (д, 2H); 4,48 (м, 1H); 6,03 (м, 2H); 6,48 (д, 1H); 6,90 (д, 1H); 7,19 (д, 1H); 7,35 (м, 2H); 7,42 (м, 3H); 7,55 (с, 1H); 7,61 (с, 1H).

#### Приклад 23

3-(6-Амінопіридин-3-іл)-2-(1-бензгідріл-1H-імідазол-4-іл)-пропіонова кислота

Розчин 50мг (0,19ммоль) етилового ефіру 3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-(1H-імідазол-4-іл)пропіонової кислоти (приклад 1g) в 0,5мл диметилформаміду при кімнатній температурі змішують з 11мг (0,23ммоль, 50%-ний) гідриду натрію і перемішують протягом 1 години. Потім додають 48мг (0,19ммоль) бромдифенілметану і перемішують 3,5 години при кімнатній температурі. Після цього нагрівають ще протягом 2 годин при температурі 60°C, після охолодження додають 1мл води, екстрагують етилацетатом, органічну фазу сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують і концентрують. Хроматографія на силікагелі призводить до етилового ефіру 3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-(1-бензгідріл-1H-імідазол-4-іл)пропіонової кислоти.

Таким чином, отриманий продукт обробляють за допомогою 0,4мл напівконцентрованої соляної кислоти і протягом 3 хвилин при температурі 180°C обробляють у мікрохвильовій установці. Шляхом сушіння виморожуванням, після охолодження реакційної суміші отримують 5мг вказаної у заголовку сполуки у вигляді бісгідрохлориду.

$R_t$  (спосіб А)=1,04хв.; МС (ES+)=399 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-ЯМР (500МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ = 3,05 (дд, 1H); 3,11 (дд, 1H); 3,70 (м, 1H); 4,12 (м, 1H); 6,38 (дд, 1H); 7,02 (с, 1H); 7,12 (дд, 1H); 7,23-7,51 (м, 6H); 7,67 (д, 1H); 7,72 (м, 1H); 8,02 (с, уш, 2H); 9,03 (с, 1H).

#### Приклад 24

3-(6-Амінопіридин-3-іл)-2-[1-(4-[1,2,4]триазол-1-ілбензил)-1H-імідазол-4-іл]пропіонова кислота

Розчин 60мг (0,23ммоль) етилового ефіру 3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-(1H-імідазол-4-іл)пропіонової кислоти (приклад 1g) у 0,5мл диметилформаміду при кімнатній температурі змішують з 11мг (0,23ммоль, 50%-ний) гідриду натрію і перемішують протягом 1 години. Потім додають 55мг

(0,23ммоль) 1-[4-(бромметил)феніл]-1H-1,2,4-триазолу і перемішують протягом 3 годин при кімнатній температурі. Після цього додають 1мл води, екстрагують етилацетатом, органічну фазу сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують і концентрують. Шляхом хроматографії на силікагелі отримують етиловий ефір 3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-[1-(4-[1,2,4]триазол-1-ілбензил)-1H-імідазол-4-іл]-пропіонової кислоти. Таким чином отриманий продукт обробляють за допомогою 0,4мл напівконцентрованої соляної кислоти і протягом 3мін при температурі 180°C обробляють у мікрохвильовій установці. Шляхом сушіння виморожуванням, після охолодження реакційної суміші отримують 5мг вказаної у заголовку сполуки у вигляді бісгідрохлориду.

$R_t$  (спосіб А)=0,16хв.; МС (ES+)=390 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-ЯМР (500МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ = 3,03 (дд, 1H); 3,21 (дд, 1H); 4,21 (м, 1H); 5,45 (с, 2H); 6,91 (д, 1H); 7,50 (д, 2H); 7,60 (с, 1H); 7,70-7,78 (м, 2H); 7,86 (д, 1H); 7,95 (д, 2H); 8,08 (с, уш, 2H); 8,26 (с, 1H); 9,28 (с, 1H), 9,38 (с, 1H).

#### Приклад 25

3-(6-Амінопіридин-3-іл)-2-[1-(4-трифторметоксибензил)-1H-імідазол-4-іл]пропіонова кислота

Вказану у заголовку сполуку отримують аналогічно вказаному в прикладі 24.

$R_t$  (спосіб А)=1,04хв.; МС (ES+)=407 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-ЯМР (500МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ = 2,98 (дд, 1H); 3,12 (дд, 1H); 4,02 (м, 1H); 5,33 (с, 2H); 6,84 (д, 1H); 7,30 (дд, 1H); 7,35-7,46 (м, 4H); 7,68 (м, 2H); 7,93 (с, br, 2H); 8,75 (с, уш, 1H).

#### Приклад 26

3-(6-Амінопіридин-3-іл)-2-[1-(1,1-діоксо-1H-1,6-бензо[б]тіофен-2-ілметил)-1H-імідазол-4-іл]пропіонова кислота

Вказану у заголовку сполуку отримують аналогічно вказаній у прикладі 24.

$R_t$  (спосіб А)=0,88хв.; МС (ES+)=411 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-ЯМР (500МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ = 2,10 (с, 2H); 3,06 (дд, 1H); 3,18 (дд, 1H); 3,99 (м, 1H); 7,40 (д, 1H); 7,22 (д, 1H); 7,60 (с, 1H); 7,70-7,82 (м, 5H); 7,98 (с, уш, 2H); 7,99 (с, 1H); 8,46 (с, 1H).

#### Приклад 27

3-(6-Амінопіридин-3-іл)-2-[1-(5-хлорбензо[б]тіофен-3-ілметил)-1H-імідазол-4-іл]пропіонова кислота

Вказану у заголовку сполуку отримують аналогічно вказаній у прикладі 24; її отримують у вигляді бістрифторацетату при використанні препаративної ВЕРХ.

$R_t$  (спосіб А)=0,98хв.; МС (ES+)=413 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-ЯМР (500МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ = 2,98 (дд, 1H); 3,13 (дд, 1H); 4,06 (м, 1H); 5,61 (с, 2H); 6,78 (д, 1H); 7,42-7,53 (м, 2H); 7,63 (д, 1H); 7,70 (с, 1H); 7,84-7,98 (м, 3H); 8,02 (с, 1H); 8,09 (д, 1H); 8,92 (с, уш, 1H).

#### Приклад 28

3-(6-Амінопіридин-3-іл)-2-[1-[3-(4-фторфенокси)бензил]-1H-імідазол-4-іл]пропіонова кислота

Вказану у заголовку сполуку отримують аналогічно вказаній у прикладі 24; її отримують у вигляді бістрифторацетату при використанні препаративної ВЕРХ.

$R_t$  (спосіб А)=1,09хв.; МС (ES+)=433 [M+H]<sup>+</sup>;  
<sup>1</sup>Н-ЯМР (500МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 2,98 (дд, 1Н); 3,13 (дд, 1Н); 4,08 (м, 1Н); 5,30 (с, 2Н); 6,81 (д, 1Н); 6,95 (дд, 2Н); 7,07 (м, 3Н); 7,23 (дд, 2Н); 7,40 (дд, 1Н); 7,44 (м, 1Н); 7,69 (м, 2Н); 7,93 (с, уш, 2Н); 8,87 (с, уш, 1Н).

#### Приклад 29

3-(6-Амінопіридин-3-іл)-2-[1-(2-феноксibenзил)-1Н-імідазол-4-іл]пропіонова кислота

Вказану у заголовку сполуку отримують аналогічно вказаній у прикладі 24, її отримують у вигляді бістрифторацетату при використанні препаративної ВЕРХ.

$R_t$  (спосіб А)=1,05хв.; МС (ES+)=415 [M+H]<sup>+</sup>;  
<sup>1</sup>Н-ЯМР (500МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 2,97 (дд, 1Н); 3,13 (дд, 1Н); 4,03 (м, 1Н); 5,37 (с, 2Н); 6,82 (м, 2Н); 6,90 (д, 2Н); 7,17 (м, 2Н); 7,30 (д, 1Н); 7,32-7,43 (м, 4Н); 7,69 (м, 2Н); 7,92 (с, уш, 2Н); 8,82 (с, уш, 1Н).

#### Приклад 30

3-(6-Амінопіридин-3-іл)-2-[1-(4-феноксibenзил)-1Н-імідазол-4-іл]пропіонова кислота

Вказану у заголовку сполуку отримують аналогічно вказаній у прикладі 24, її отримують у вигляді бістрифторацетату при використанні препаративної ВЕРХ.

$R_t$  (спосіб А)=1,08хв.; МС (ES+)=415 [M+H]<sup>+</sup>;  
<sup>1</sup>Н-ЯМР (500МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 2,99 (дд, 1Н); 3,13 (дд, 1Н); 4,07 (м, 1Н); 5,28 (с, 2Н); 6,84 (д, 1Н); 7,01 (м, 3Н); 7,17 (дд, 1Н); 7,32 (д, 2Н); 7,40 (м, 3Н); 7,48 (м, 1Н); 7,68 (м, 2Н); 7,90 (с, уш, 2Н); 8,88 (с, уш, 1Н).

#### Приклад 31

3-(6-Амінопіридин-3-іл)-2-(1-проп-2-ініл-1Н-імідазол-4-іл)-пропіонова кислота

#### Приклад 31а

Диметилловий ефір 2-(6-трет-бутоксикарбоніламінопіридин-3-ілметил)-2-(1-проп-2-ініл-1Н-імідазол-4-іл)малонової кислоти

Розчин 100мг (0,25ммоль) диметилового ефіру 2-(6-трет-бутоксикарбоніламінопіридин-3-ілметил)-2-(1Н-імідазол-4-іл)-малонової кислоти (приклад 12d) у 2мл диметилформаміду послідовно змішують з 322мг (0,99ммоль) карбонату цезію, а також з 20мкл (0,27ммоль, 80%-ний у толуолі) пропаргіл-броміду. Суміш перемішують протягом 3 годин при кімнатній температурі, потім виливають у воду і екстрагують діетиловим ефіром. Шляхом хроматографічного очищення на силікагелі отримують 27мг вказаної у заголовку сполуки.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,49 (с, 9Н); 1,52 (д, 1Н); 2,52 (м, 1Н); 3,60 (с, 2Н); 4,67 (д, 2Н); 6,98 (д, 1Н); 7,12 (с, 1Н); 7,21 (с, 1Н); 7,60 (с, 1Н); 7,68 (д, 1Н).

#### Приклад 31b

3-(6-Амінопіридин-3-іл)-2-(1-проп-2-ініл-1Н-імідазол-4-іл)-пропіонова кислота

Розчин 40мг (0,09ммоль) сполуки, отриманої згідно з прикладом 31а, в 1,4мл напівконцентрованої соляної кислоти нагрівають протягом 9 годин при температурі 95°C. Шляхом сушіння виморожуванням, після охолодження, отримують 21мг вказаної у заголовку сполуки у вигляді бісгідрохлориду.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (500МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 3,11 (дд, 1Н); 3,20 (дд, 1Н); 3,78 (с, 1Н); 4,21 (т, 1Н); 5,12 (д, 2Н); 6,92 (д, 1Н); 7,54 (с, 1Н); 7,75 (м, 2Н); 8,04 (с, уш, 2Н); 9,03 (с, 1Н).

#### Приклад 32

3-(6-Амінопіридин-3-іл)-2-(1-бут-2-ініл-1Н-імідазол-4-іл)-пропіонова кислота

#### Приклад 32а

Етиловий ефір 3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-(1-бут-2-ініл-1Н-імідазол-4-іл)пропіонової кислоти

Розчин 60мг (0,23ммоль) етилового ефіру 3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-(1Н-імідазол-4-іл)пропіонової кислоти (приклад 1g) в 0,5мл диметилформаміду при кімнатній температурі змішують з 11мг (0,23ммоль, 50%-ний) гідриду натрію і перемішують протягом 1 години. Потім додають 31мг (37мкл, 0,23ммоль) 1-бром-2-бутину і перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі. Змішують потім з 1мл води і екстрагують діетиловим ефіром. Органічну фазу сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують і концентрують. Шляхом хроматографії залишку на силікагелі отримують 28мг вказаної у заголовку сполуки.

$R_t$  (спосіб А)=0,69хв.; МС (ES+)=313 [M+H]<sup>+</sup>

#### Приклад 32b

3-(6-Амінопіридин-3-іл)-2-(1-бут-2-ініл-1Н-імідазол-4-іл)-пропіонова кислота

Розчин 25мг (0,08ммоль) сполуки, отриманої згідно з прикладом 32а, в 2мл тетрагідрофурану змішують з 88мкл 1н розчину NaOH і перемішують протягом 4 годин при кімнатній температурі. Потім і ще раз після перемішування протягом ночі додають по 40мкл 1н розчину NaOH. Після подальшого перемішування протягом 24 годин нейтралізують з допомогою 2н HCl і реакційну суміш піддають сушінню виморожуванням. Шляхом препаративної ВЕРХ отримують 5мг вказаної у заголовку сполуки у вигляді бістрифторацетату.

$R_t$  (спосіб А)=0,23хв.; МС (ES+)=285 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>Н-ЯМР (500МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 1,88 (с, 3Н); 3,12 (м, 2Н); 4,18 (м, 1Н); 5,02 (с, 2Н); 6,93 (д, 1Н); 7,56 (с, 1Н); 7,78 (м, 2Н); 8,04 (с, уш, 2Н); 8,97 (с, уш, 1Н).

Наступні сполуки отримують аналогічно вказаній у прикладі 1:

#### Приклад 33

3-(6-Амінопіридин-3-іл)-2-[1-(4,4-диметилциклогексил)-1Н-імідазол-4-іл]пропіонова кислота у вигляді бісгідрохлориду

$R_t$  (спосіб С)=0,93хв.; МС (ES+)=343 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>Н-ЯМР (500МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 0,93 (с, 3Н); 1,00 (с, 3Н); 1,33 (м, 2Н); 1,48 (м, 2Н); 1,85 (м, 4Н); 3,04 (дд, 1Н); 3,20 (дд, 1Н); 4,11 (т, 1Н); 4,16 (м, 1Н); 6,90 (д, 1Н); 7,73 (д, 2Н); 7,81 (с, 1Н); 8,02 (с, 2Н, уш); 9,14 (с, 1Н).

Аналогічно вказаній у прикладі 10 отримують нижченаведені сполуки:

#### Приклади 34-36

3-(6-Амінопіридин-3-іл)-2-[1-[(бензгідрилметилкарбамоїл)-метил]-1Н-імідазол-4-іл]пропіонова кислота у вигляді бістрифторацетату.

$R_t$  (спосіб С)=1,18хв.; МС (ES+)=470 [M+H]<sup>+</sup>

3-(6-Амінопіридин-3-іл)-2-[1-[[4-хлорфеніл]фенілметил]-карбамоїл]метил]-1Н-

імідазол-4-іл]пропіонова кислота у вигляді бістрифторацетату.

$R_t$  (спосіб C)=1,22хв.; МС (ES+)=490 [M+H]<sup>+</sup>  
або

3-(6-Амінопіридин-3-іл)-2-[1-({біс(4-метоксифеніл)метил}-карбамоіл)метил]-1Н-імідазол-4-іл]пропіонова кислота у вигляді бістрифторацетату.

$R_t$  (спосіб B)=0,92хв.; МС (ES+)=516 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 37

3-(6-Амінопіридин-3-іл)-2-[1-[4-(3-пропілуреїдо)феніл]-1Н-імідазол-4-іл]пропіонова кислота

Приклад 37а

Метилловий ефір 3-(6-трет-бутоксикарбоніламінопіридин-3-іл)-2-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-імідазол-4-іл]пропіонової кислоти

Розчин 1,00г (3,39ммоль) метилового ефіру (1-бензолсульфоніл-1Н-імідазол-4-іл)оцтової кислоти (приклад 1d) у 100мл тетрагідрофурану охолоджують до температури -78°C і протягом 3 хвилин змішують, у три порції, з 3,74мл (3,74ммоль. 1М розчин у тетрагідрофурани) біс(триметилсиліл)аміду літію. Перемішують протягом 5 хвилин при цій температурі і потім змішують, в одну порцію, з 0,65г (2,26ммоль) трет-бутилового ефіру (5-бромметилпіридин-2-іл)карбамінової кислоти (приклад 1b). Залишають перемішуватися протягом 1 години при температурі -78°C і потім доводять до кімнатної температури. Суміш вносять до суміші з етилацетату і насиченого розчину NaHCO<sub>3</sub>. Після струшування органічну фазу відділяють, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують і концентрують досуха. Залишок перекристалізують з суміші етилацетат/гептан. Кристали, що утворилися, відфільтровують під вакуумом, промивають невеликою кількістю етилацетату і гептану і висушують. Отримують 0,66г вказаної у заголовку сполуки.

$R_t$  (спосіб B)=1,30хв.; МС (ES+)=501 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 37b

Метилловий ефір 3-(6-трет-бутоксикарбоніламінопіридин-3-іл)-2-(1Н-імідазол-4-іл)пропіонової кислоти

До розчину 0,65г (1,29ммоль) метилового ефіру 3-(6-трет-бутоксикарбоніламінопіридин-3-іл)-2-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-імідазол-4-іл]пропіонової кислоти (приклад 37a) в 25мл метанолу додають 0,80г (5,24ммоль) 1-гідроксибензотриазолгідрату і суміш перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі. Розчинник випарюють при зниженому тиску і залишок очищають на силікагелі при використанні суміші розчинників з CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і 10%-ного розчину аміаку в метанолі. Шляхом другої колонкової хроматографії на силікагелі отримують 341мг вказаної у заголовку сполуки.

$R_t$  (спосіб B)=0,78хв.; МС (ES+)=347 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ = 1,46 (с, 9Н), 3,08 (м, 2Н); 3,52 (с, 3Н); 3,87 (т, 1Н); 6,92 (с, 1Н); 6,98 (д, 1Н); 7,55 (с, 1Н); 7,63 (д, 1Н); 7,98 (с, 1Н).

Спосіб 37с

3-(6-Амінопіридин-3-іл)-2-[1-[4-(3-пропілуреїдо)феніл]-1Н-імідазол-4-іл]пропіонова кислота

Вказану у заголовку сполуку отримують шляхом перетворення сполуки, отриманої згідно з прикладом 37b, аналогічно вказаній у прикладах 12e-12g і подальшого, відомого з літератури звичайного відщеплення захисної групи у суміші CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ТФОК (1:1). Потім здійснюють заміщення як вказується у прикладі 10с. Шляхом препаративної ВЕРХ отримують 8мг вказаної у заголовку сполуки у вигляді бістрифторацетату.

$R_t$  (спосіб B)=0,73хв.; МС (ES+)=409 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ = 0,88 (т, 3Н); 1,45 (дт, 2Н); 3,07 (м, 3Н); 3,18 (м, 1Н); 3,97 (т, 1Н); 6,28 (т, 1Н); 6,89 (д, 1Н); 7,51 (м, 4Н); 7,21 (д, 2Н); 7,31 (д, 1Н); 7,86 (с, 2Н, уш); 8,19(с, 1Н).

Приклад 38

3-(6-Амінопіридин-3-іл)-2-[1-[4-(толуол-4-сульфоніламіно)-феніл]-1Н-імідазол-4-іл]пропіонова кислота

Приклад 38а

Метилловий ефір 3-(6-трет-бутоксикарбоніламінопіридин-3-іл)-2-[1-[біс(4-(толуол-4-сульфоніл)аміно)феніл]-1Н-імідазол-4-іл]-пропіонової кислоти

Готують розчин 115мг (0,26ммоль) метилового ефіру 2-[1-(4-амінофеніл)-1Н-імідазол-4-іл]-3-(6-трет-бутоксикарбоніламіно-піридин-3-іл)пропіонової кислоти (отримують згідно з прикладом 37b) в 20мл CH<sub>3</sub>CN. Розчин охолоджують до температури 0°C, потім додають 60мг (0,32ммоль) п-толуолсульфонілхлориду, 73мкл (53мг, 0,53ммоль) триетиламіну і 0,3мг (2,6ммоль) 4-диметиламінопіридину. Суміш нагрівають до кімнатної температури і витримують протягом ночі. Шляхом колонкової хроматографії на силікагелі отримують 112мг вказаної у заголовку сполуки.

$R_t$  (спосіб B)=1,45хв.; МС (ES+)=746 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 38b

3-(6-Амінопіридин-3-іл)-2-[1-[4-(толуол-4-сульфоніламіно)-феніл]-1Н-імідазол-4-іл]пропіонова кислота

Розчин 109мг (0,146ммоль) сполуки, отриманої згідно з прикладом 38a, в 1мл тетрагідрофурани змішують з 190мкл (0,190ммоль) 1н водного розчину LiOH. Суміш нагрівають до температури 40°C і протягом 2 днів перемішують при цій температурі. Після нагрівання при температурі 60°C протягом декількох годин розчин охолоджують до кімнатної температури, нейтралізують з допомогою 1н HCl і тетрагідрофурани видаляють при зниженому тиску. Отриманий водний розчин очищають шляхом препаративної ВЕРХ і отримують чисту 3-(6-трет-бутоксикарбоніламінопіридин-3-іл)-2-[1-[4-(толуол-4-сульфоніламіно)феніл]-1Н-імідазол-4-іл]пропіонову кислоту. Сполуку розчиняють в 1мл ТФОК і перемішують при кімнатній температурі. Через 30 хвилин ТФОК видаляють при зниженому тиску, залишок розчиняють у воді і ліофілізують. Отримують 24мг вказаної у заголовку сполуки у вигляді бістрифторацетату.

$R_t$  (спосіб B)=0,84хв.; МС (ES+)=487 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ = 1,22 (с, 3Н); 3,02 (дд, 1Н); 3,13 (дд, 1Н); 3,92 (т, 1Н); 6,87 (д, 1Н); 7,21 (д, 2Н); 7,88 (д, 2Н); 7,53 (д, 2Н); 7,62 (с, 1Н); 7,68 (д, 2Н); 7,72 (с, 1Н); 7,77 (д, 1Н); 7,88 (с, 2Н, уш); 8,44 (с, 1Н, уш).

Приклад 39

3-(6-Амінопіридин-3-іл)-2-{1-[3-(3-пропілуреїдо)бензил]-1Н-імідазол-4-іл}пропіонова кислота

Вказану у заголовку сполуку отримують аналогічно вказаній у прикладі 38. Тільки омилання проміжного продукту - ефіру карбонової кислоти - здійснюють іншим чином:

Метилловий ефір 3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-{1-[3-(3-пропілуреїдо)бензил]-1Н-імідазол-4-іл}пропіонової кислоти (120мг, 0,275ммоль) розчиняють у тетрагідрофурані. Додають водний розчин, що містить LiOH (1н, 275мкл) і водний розчин перексиду водню (30%, 27мкл). Розчин перемішують протягом ночі при кімнатній температурі і потім протягом 4 годин при температурі 50°C. Реакційний розчин нейтралізують за допомогою водного розчину HCl (1н) і потім розчинник видаляють. Залишок обробляють невеликою кількістю метанолу і фільтрують через C<sub>18</sub>-колонку (500мг). Метанол видаляють і отриманий продукт кристалізують з діетилового ефіру (100мг, 0,237ммоль).

R<sub>t</sub> (спосіб C)=0,93хв.; MC (ES+)=423 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (500МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ = 0,85 (т, 3Н), 1,42 (кв, 2Н); 2,65 (м, 1Н), 2,92 (м, 1Н); 3,02 (м, 2Н); 3,45 (м, 2Н); 5,00 (с, 2Н); 5,50 (с, 2Н); 6,25 (д, 1Н); 6,60 (д, 1Н); 6,73 (с, 1Н); 7,05 (д, 1Н); 7,21 (т, 1Н); 7,23 (с, 1Н); 7,33 (д, 1Н); 7,50 (м, 1Н); 7,62 (с, 1Н); 9,12(с, 1Н).

Приклад 40

3-(6-Амінопіридин-3-іл)-2-{1-[3-(3-фенетилуреїдо)бензил]-1Н-імідазол-4-іл}пропіонова кислота

Сполуку отримують аналогічно вказаній у прикладі 39.

R<sub>t</sub> (спосіб B)=0,86хв.; MC (ES+)=485 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (500МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ = 2,72 (м, 2Н); 2,85 (м, 1Н), 2,95 (м, 1Н); 3,25 (м, 2Н); 3,50 (с, 2Н); 4,95 (с, 1Н); 5,05 (с, 1Н); 5,45 (с, 1Н); 5,55 (с, 1Н); 6,28 (дд, 1Н); 6,65 (т, 1Н); 6,92 (с, 1Н); 7,08-7,31 (м, 9Н); 7,62 (м, 2Н); 9,15 (с, 1Н).

Приклад 41

3-(6-Амінопіридин-3-іл)-2-{1-[3-(3-бензилуреїдо)бензил]-1Н-імідазол-4-іл}пропіонова кислота

Сполуку отримують аналогічно вказаній у прикладі 39.

R<sub>t</sub> (спосіб B)=0,84хв.; MC (ES+)=471 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (500МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ = 2,65 (м, 1Н); 2,92 (м, 1Н), 3,45 (м, 2Н); 3,75 (м, 1Н); 4,25 (д, 2Н); 5,00 (с, 2Н); 5,50 (с, 2Н); 6,25 (м, 1Н); 6,65 (м, 1Н); 6,78 (с, 1Н); 7,08-7,40 (м, 9Н); 7,62 (м, 2Н); 9,45 (с, 1Н).

Приклад 42

3-(6-Амінопиридин-3-іл)-2-{1-[3-(3-вінілуреїдо)бензил]-1Н-імідазол-4-іл}пропіонова кислота

Сполуку отримують аналогічно вказаній у прикладі 39.

R<sub>t</sub> (спосіб B)=0,60хв.; MC (ES+)=407 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (500МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ = 2,68 (м, 1Н); 2,92 (м, 1Н), 3,45 (м, 2Н); 3,82 (м, 1Н); 4,18 (м, 2Н); 5,00 (с, 2Н); 5,50 (с, 2Н); 6,25 (д, 1Н); 6,62-6,77 (м, 3Н); 7,09 (м, 1Н); 7,25 (м, 2Н); 7,45 (м, 1Н); 7,62 (м, 2Н).

Приклад 43

3-(2-Амінотіазол-4-іл)-2-{1-[(бензгідрилкарбамоїл)метил]-1Н-імідазол-4-іл}пропіонова кислота

Сполуку отримують аналогічно вказаній у прикладах 37а-37b і 10b. Відщеплення захисної групи здійснюють як описано.

R<sub>t</sub> (спосіб C)=1,13хв.; MC (ES+)=462 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (500МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ = 2,75 (м, 1Н), 3,10 (м, 1Н); 3,50 (с, 2Н); 3,75 (м, 1Н); 3,98 (д, 2Н); 6,07 (с, 1Н); 6,10 (д, 1Н); 6,65 (с, 1Н); 7,20-7,35 (м, 9Н); 7,39 (с, 1Н); 7,40 (т, 1Н); 8,78 (д, 1Н).

Приклад 44

3-(2-Амінотіазол-4-іл)-2-{1-[(4-хлорфеніл)фенілметил]-карбамоїл)метил]-1Н-імідазол-4-іл}пропіонова кислота

Сполуку отримують аналогічно вказаній у прикладах 37а-37b і 10b. Відщеплення захисної групи здійснюють як описано.

R<sub>t</sub> (спосіб C)=1,26хв.; MC (ES+)=496 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (500МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ = 2,78 (м, 1Н), 3,10 (м, 1Н); 3,50 (с, 2Н); 3,75 (м, 1Н); 3,95 (д, 2Н); 6,08 (с, 1Н); 6,11 (д, 1Н); 6,65 (с, 1Н); 7,20-7,41 (м, 9Н); 7,60 (т, 1Н); 8,85 (д, 1Н).

Сполуку згідно з прикладами 45 і 46 отримують аналогічно тому, як описується вище.

Приклад 45

3-(6-Амінопіридин-3-іл)-2-{1-[4-(3-трет-бутилуреїдо)феніл]-1Н-імідазол-4-іл}пропіонова кислота у вигляді бістрифторацетату

R<sub>t</sub> (спосіб B)=0,75хв.; MC (ES+)=423 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ = 1,29 (с, 9Н); 3,10 (дд, 1Н); 3,28 (дд, 1Н); 4,09 (т, 1Н); 6,72 (д, 2Н); 7,28 (д, 1Н); 7,33 (д, 2Н); 7,56 (д, 1Н); 7,85 (с, 1Н); 7,92 (с, 1Н); 7,99 (с, 1Н); 9,03 (с, 1Н); 9,28 (с, 1Н).

Приклад 46

3-(6-Амінопіридин-3-іл)-2-{1-[4-(3-бензилуреїдо)феніл]-1Н-імідазол-4-іл}пропіонова кислота у вигляді бістрифторацетату

R<sub>t</sub> (спосіб B)=0,81хв.; MC (ES+)=457 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ = 3,03 (дд, 1Н); 3,18 (дд, 1Н); 3,99 (т, 1Н); 4,32 (д, 2Н); 6,79(т, 1Н); 6,90 (д, 1Н); 7,22 (м, 1Н); 7,32 (м, 4Н); 7,49 (д, 2Н); 7,53 (д, 2Н); 7,72 (с, 2Н); 7,28 (д, 1Н); 7,88 (с, 2Н, уш); 8,71 (с, 1Н, упі); 8,86 (с, 1Н).

Приклад 47

Етиловий ефір 3-(6-амінопіридин-3-іл)-2-(1-циклогексил-1Н-імідазол-4-іл)пропіонової кислоти

Вказану у заголовку сполуку синтезують у вигляді гідрохлориду аналогічно вказаній у прикладі 2.

R<sub>t</sub> (спосіб C)=0,87хв.; MC (ES+)=343 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (500МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ = 1,12 (т, 3Н), 1,13-1,27 (м, 1Н), 1,31-1,41 (м, 2Н), 1,61-1,73 (м, 3Н), 1,80-1,86 (м, 2Н), 1,98-2,05 (м, 2Н). 3,12 (дд, 1Н), 3,18 (дд, 1Н), 4,12 (м, 2Н), 4,21-4,27 (м, 2Н), 6,93 (д, 1Н), 7,72-7,78 (м, 3Н), 8,08 (с, 2Н), 9,12 (с, 1Н).

Фармакологічні приклади

Отримані речовини тестували на інгібування ТАFla при використанні набору «Actichrome Plasma TAFl Activity», що випускається фірмою American Diagnostica (реєстраційний номер 874). При цьому до 1мкл 5мМ розчину речовини в диметилсульфоксиді додавали 29мкл буферу для тесту (20мМ Гепес, 150мМ NaCl, рН 7,4) і 10мкл ТАFla

(American Diagnostica; реєстраційний номер 874TAFIa; 2,5/мл) і протягом 15 хвилин інкубували при кімнатній температурі в 96-ячковому титраційному мікропланшеті. Ферментативну реакцію ініціювали шляхом додавання 10мкл TAFIa «Developer» (заздалегідь при розведенні водою у співвідношенні 1:2). За протіканням реакції у часі спостерігали протягом 15 хвилин при 420нм, використовуючи апарат для прочитування титраційних мікропланшетів (SpectraMax plus 384; фірма Molecular Devices).

Значення  $IK_{50}$  (концентрація, що викликає 50%-не інгібування) розраховували з середніх значень (подвійне визначення) ряду розведення речовини за допомогою програмного забезпечення Graft 4 (Erithacus Software, UK).

Результати представлені у таблиці.

Таблиця

Сполука з	Аналіз на фермент TAFI $IK_{50}$ [мМ]
Приклад 1	0,030
Приклад 7	0,016
Приклад 8	1,13
Приклад 9	0,439
Приклад 10	0,023
Приклад 12	0,015
Приклад 13	0,012
Приклад 15	0,012
Приклад 16	0,038
Приклад 17	0,011
Приклад 18	0,021
Приклад 25	10,51
Приклад 27	1,11
Приклад 28	1,44
Приклад 31	0,87
Приклад 33	0,003
Приклад 37	0,049
Приклад 38	0,050