



УКРАЇНА

(19) UA (11) 91054 (13) C2

(51) МПК

C07D 333/32 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

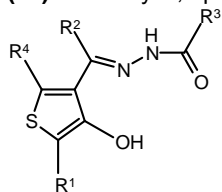
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ТІОФЕНОВІ СПОЛУКИ І АКТИВАТОРИ РЕЦЕПТОРА ТРОМБОПОЕТИНУ

1

- (21) a200713962  
(22) 13.07.2006  
(24) 25.06.2010  
(86) PCT/JP2006/314317, 13.07.2006  
(31) 2005-206822  
(32) 15.07.2005  
(33) JP  
(31) 2005-206823  
(32) 15.07.2005  
(33) JP  
(31) 2006-083770  
(32) 24.03.2006  
(33) JP  
(31) 2006-083771  
(32) 24.03.2006  
(33) JP  
(31) 2006-115569  
(32) 19.04.2006  
(33) JP  
(46) 25.06.2010, Бюл.№ 12, 2010 р.  
(72) МІЯДЖІ КАЦУАКІ, JP, ЯНАДЖІХАРА КАЗУ-  
ФУМІ, JP, ШІГЕТА ЮКІХІРО, JP, ІВАМОТО ШУН-  
СУКЕ, JP, ХОРИКАВА МАСАТО, JP, ХІРОКАВА  
ЮТАКА, JP, ОВАДА ШІНГО, JP, НАКАНО САТОШІ,  
JP, ОТА ХІРОФУМІ, JP, ІШІВАТА НОРІХІСА, JP  
(73) НІССАН КЕМІКАЛ ІНДАСТРІС, ЛТД., JP  
(56) WO 2004108683 A  
WO 2004033433 A  
WO 2006064957

(57) 1. Сполука, представлена формулою (I):



(I)

де R<sup>1</sup> - фенільна група (фенільна група може бути заміщена однією або більше алкільними групами C<sub>1-6</sub>, однією або більше алкільними групами C<sub>1-3</sub> (алкільні групи C<sub>1-3</sub> заміщені одним або більше атомами галогену), однією або більше алкоксильними групами C<sub>1-3</sub> (алкоксильні групи C<sub>1-3</sub> можуть бути заміщені одним або більше атомами галогену) або одним або більше атомами галогену),

2

R<sup>2</sup> - атом водню або алкільна група C<sub>1-3</sub> (C<sub>1-3</sub> алкільна група може бути заміщена одним або більше атомами галогену),  
R<sup>3</sup> - фенільна група, піридинська група або тієнільна група (фенільна група, піридинська група і тієнільна групи заміщені одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з атомів водню, нітрогруп, атомів галогену і алкільних груп C<sub>1-3</sub> (алкільні групи C<sub>1-3</sub> можуть бути заміщені одним або більше атомами галогену) і (C=O)R<sup>5</sup> (де R<sup>5</sup> - NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> (де R<sup>6</sup> - атом водню або алкільна група C<sub>1-3</sub> (алкільна група C<sub>1-3</sub> може бути заміщена одним або більше атомами галогену), а R<sup>7</sup> - алкільна група C<sub>1-6</sub> (алкільна група C<sub>1-6</sub> може бути заміщена одним або більше атомами галогену), однією або більше гідроксильними групами, однією або більше алкоксильними групами C<sub>1-3</sub> або однією або більше арильними групами C<sub>2-14</sub> (арильні групи C<sub>2-14</sub> можуть бути заміщені однією або більше алкільними групами C<sub>1-3</sub>, однією або більше алкоксильними групами C<sub>1-3</sub>, однією або більше карбоксильними групами, однією або більше карбамоїльними групами, однією або більше ціаногрупами або одним або більше атомами галогену, а у випадку арильних груп, що містять один або більше атомів азоту, можуть являти собою їхні N-оксиди)), фенільна група, тієнільна група, піридинська група або піридин-N-оксидна група (фенільна група, тієнільна група, піридинська група і піридин-N-оксидна група можуть бути заміщені одним або більше атомами галогену), або NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, як ціле, - азотовмісна гетероциклічна група (азотовмісна гетероциклічна група може бути заміщена одним або більше атомами водню, однією або більше алкільними групами C<sub>1-6</sub> (алкільні групи C<sub>1-6</sub> можуть бути заміщені одним або більше атомами галогену), однією або більше гідроксильними групами або однією або більше алкоксильними групами C<sub>1-3</sub> (алкоксильні групи C<sub>1-3</sub> можуть бути заміщені одним або більше атомами галогену))) або алкільна група C<sub>1-6</sub> (алкільна група C<sub>1-6</sub> може бути заміщена одним або більше атомами галогену, однією або більше піридинськими групами, однією або більше піридин-N-оксидними групами, однією або більше фурильними групами, однією або більше тієнільними групами

(13) C2

(11) 91054

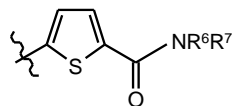
(19) UA

або однією або більше фенільними групами і заміщена однією або більше ціаногрупами))), а  $R^4$  - атом водню або алкільна група  $C_{1-3}$  (алкільна група  $C_{1-3}$  може бути заміщена одним або більше атомами галогену), таутомер, проліки або фармацевтично прийнятна сіль сполуки або її сольват.

2. Сполука за п.1, у відповідності до якого  $R^2$  - метильна група, а  $R^4$  - атом водню, таутомер, проліки або фармацевтично прийнятна сіль сполуки або її сольват.

3. Сполука за п.2, у відповідності до якого  $R^1$  - 3,4-диметилфенільна група, 4-*t*-бутилфенільна група, 4-трифторметилфенільна група, 3-хлорфенільна група, 4-хлорфенільна група, 4-фторфенільна група, 3,4-дихлорфенільна група, 4-бромфенільна група або 4-трифторметоксифенільна група, таутомер, проліки або фармацевтично прийнятна сіль сполуки або її сольват.

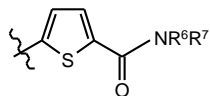
4. Сполука за п.3, у відповідності до якого  $R^3$  представлений формулою (II):



(II)

(де  $R^6$  - метильна група або етильна група, а  $R^7$  - алкільна група  $C_{1-6}$  (алкільна група  $C_{1-6}$  може бути заміщена однією або більше метоксильними групами)), таутомер, проліки або фармацевтично прийнятна сіль сполуки або її сольват.

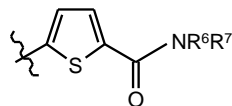
5. Сполука за п.3, у відповідності до якого  $R^3$  представлений формулою (II):



(II)

(де  $R^6$  - метильна група або етильна група, а  $R^7$  - алкільна група  $C_{1-3}$  (алкільна група  $C_{1-3}$  заміщена однією або більше фенільними групами або однією або більше піридилними групами)), таутомер, проліки або фармацевтично прийнятна сіль сполуки або її сольват.

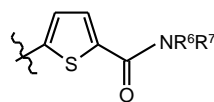
6. Сполука за п.3, у відповідності до якого  $R^3$  представлений формулою (II):



(II)

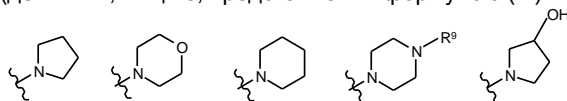
(де  $R^6$  - атом водню, а  $R^7$  - алкільна група  $C_{1-6}$  (алкільна група  $C_{1-6}$  заміщена однією або більше метоксильними групами) або піридилна група), таутомер, проліки або фармацевтично прийнятна сіль сполуки або її сольват.

7. Сполука за п.3, у відповідності до якого  $R^3$  представлений формулою (II):



(II)

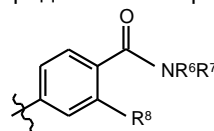
(де  $NR^6R^7$ , як ціле, представлений формулою (III):



(III)

(де  $R^9$  - алкільна група  $C_{1-3}$ ), таутомер, проліки або фармацевтично прийнятна сіль сполуки або її сольват.

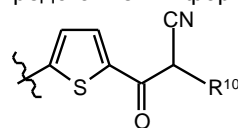
8. Сполука за п.3, у відповідності до якого  $R^3$  представлений формулою (IV):



(IV)

(де  $R^6$  - атом водню,  $R^7$  - алкільна група  $C_{1-3}$  (алкільна група  $C_{1-3}$  може бути заміщена однією або більше гідроксильними групами), а  $R^8$  - метильна група або атом хлору), таутомер, проліки або фармацевтично прийнятна сіль сполуки або її сольват.

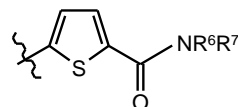
9. Сполука за п.3, у відповідності до якого  $R^3$  представлений формулою (V):



(V)

(де  $R^{10}$  - атом водню або алкільна група  $C_{1-3}$ ), таутомер, проліки або фармацевтично прийнятна сіль сполуки або її сольват.

10. Сполука за п.3, у відповідності до якого  $R^3$  представлений формулою (II):



(II)

(де  $R^6$  - атом водню, а  $R^7$  - ізопропільна група, метильна група, етильна група або нормальна пропільна група (метильна група, етильна група і нормальна пропільна група не заміщені або заміщені однією або більше піридилними групами, однією або більше піридил-N-оксидними групами, однією або більше фурильними групами, однією або більше піразинільними групами, однією або більше імідазолільними групами, однією або більше піразолільними групами або однією або більше ізоксазолільними групами (піридилні групи, піридил-N-оксидні групи, фурильні групи, піразинільні групи, імідазолільні групи, піразолільні групи й ізоксазолільні групи можуть бути заміщені однією або більше метильними групами, однією або більше метоксильними групами, однією або більше карбоксильними групами або

одним або більше атомами галогену))), таутомер, проліки або фармацевтично прийнятна сіль сполуки або її сольват.

11. Сполука за будь-яким з пунктів 4-10, у відповідності до якого  $R^1$  - 3,4-диметилфенільна група, таутомер, проліки або фармацевтично прийнятна сіль сполуки або її сольват.

12. Сполука за будь-яким з пунктів 4-10, у відповідності до якого  $R^1$  - 3,4-дихлорфенільна група, таутомер, проліки або фармацевтично прийнятна сіль сполуки або її сольват.

13. Сполука за будь-яким з пунктів 4-10, у відповідності до якого  $R^1$  - 4-хлорфенільна група, таутомер, проліки або фармацевтично прийнятна сіль сполуки або її сольват.

14. Сполука за будь-яким з пунктів 4-10, у відповідності до якого  $R^1$  - 4-трифторметилфенільна група, таутомер, проліки або фармацевтично прийнятна сіль сполуки або її сольват.

15. Сполука за будь-яким з пунктів 4-10, у відповідності до якого  $R^1$  - 4-бромфенільна група, таутомер, проліки або фармацевтично прийнятна сіль сполуки або її сольват.

16. Сполука за будь-яким з пунктів 4-10, у відповідності до якого  $R^1$  - 4-трифторметоксифенільна група, таутомер, проліки або фармацевтично прийнятна сіль сполуки або її сольват.

17. Активатор рецептора тромбопоетину, що містить сполуку у відповідності до будь-якого з пунктів 1-16, таутомер, проліки або фармацевтично прийнятну сіль сполуки або її сольват як активний інгредієнт.

18. Профілактичний, терапевтичний або поліпшувач стан засіб для боротьби із захворюваннями, проти яких ефективною є активація рецептора тромбопоетину, що містить активатор рецептора тромбопоетину у відповідності до п.17 як активний інгредієнт.

19. Засіб для збільшення кількості тромбоцитів, що містить активатор рецептора тромбопоетину у відповідності до п.17 як активний інгредієнт.

20. Лікарський засіб, що містить сполуку у відповідності до будь-якого з пунктів 1-16, таутомер, проліки або фармацевтично прийнятну сіль сполуки або її сольват як активний інгредієнт.

Даний винахід відноситься до профілактичних, терапевтичних і поліпшувач стан засобів, що мають спорідненість і агоністичну активність відносно рецептора тромбопоетину при захворюваннях, проти яких ефективною є активація рецептора тромбопоетину. Більш конкретно, винахід відноситься до фармацевтичних композицій, що містять сполуки, які збільшують кількість тромбоцитів шляхом стимулювання диференціації і проліферації гематопоетичних стовбурних клітин, мегакаріоцитичних прабатьківських клітин і мегакаріоцитів, або сполуки для цілей терапевтичного ангіогенезу або з протиартеріосклеротичною дією, що стимулюють диференціацію і проліферацію судинних ендотеліальних клітин і ендотеліальних прабатьківських клітин.

Тромбопоетин являє собою цитокін, що складається з 332 амінокислот, які посилюють продукування тромбоцитів шляхом стимулювання диференціації і проліферації гематопоетичних стовбурних клітин, мегакаріоцитичних прабатьківських клітин і мегакаріоцитів, опосередкованого його рецептором, і, таким чином, являє собою багатообіцяючий лікарський засіб при гематологічних розладах. Останні повідомлення про те, що тромбопоетин стимулює диференціацію і проліферацію судинних ендотеліальних клітин і ендотеліальних прабатьківських клітин породили надії щодо лікування кровоносних судин, артеріосклерозу і щодо запобігання порушень серцево-судинної системи (дивись, наприклад, непатентний документ 1, непатентний документ 2 і непатентний документ 3).

Біологічно активні речовини, які на даний час відомі як регулятори продукування тромбоцитів за допомогою рецептора тромбопоетину, включають, крім власне тромбопоетину, низькомолекулярні пептиди, що мають спорідненість до рецептора тромбопоетину (дивись, наприклад, патентний

документ 1, патентний документ 2, патентний документ 3 і патентний документ 4).

У результаті пошуку непептидних низькомолекулярних сполук, які посилюють продукування тромбоцитів, опосередковане рецептором тромбопоетину, повідомлялося про низькомолекулярні сполуки, які мають спорідненість до рецептора тромбопоетину (дивись, наприклад, патентні документи 5-26).

1) Заявки, подані Hokuriku Seiyaku Co., Ltd., що відносяться до похідних 1,4-бензодіазепіну (патентні документи 5 і 6)

2) Міжнародні патентні заявки, викладені для загального ознайомлення, подані Shionogi & Co., Ltd. (патентні документи 7-10)

3) Міжнародні патентні заявки, викладені для загального ознайомлення, подані SmithKline Beecham Corp. (патентні документи 11-19)

4) Патентна заявка Японії, викладена для загального ознайомлення, подана Torii Pharmaceutical Co., Ltd. (патентний документ 20)

5) Міжнародна патентна заявка, викладена для загального ознайомлення, подана Roche Diagnostics GmbH (патентний документ 21)

6) Міжнародні патентні заявки, викладені для загального ознайомлення, подані Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd. (патентні документи 22 і 23)

7) Патентна заявка Японії, викладена для загального ознайомлення, подана Japan Tobacco Inc. (патентний документ 24)

8) Міжнародні патентні заявки, викладені для загального ознайомлення, подані Nissan Chemical Industries, Ltd. (патентні документи 25 і 26)

Патентний документ 1 JP-A-10-72492

Патентний документ 2 WO 96/40750

Патентний документ 3 WO 96/40189

Патентний документ 4 WO 98/25965

Патентний документ 5 JP-A-11-1477  
 Патентний документ 6 JP-A-11-152276  
 Патентний документ 7 WO 01/07423  
 Патентний документ 8 WO 01/53267  
 Патентний документ 9 WO 02/059099  
 Патентний документ 10 WO 02/059100  
 Патентний документ 11 WO 00/35446  
 Патентний документ 12 WO 00/66112  
 Патентний документ 13 WO 01/34585  
 Патентний документ 14 WO 01/17349  
 Патентний документ 15 WO 01/39773  
 Патентний документ 16 WO 01/21180  
 Патентний документ 17 WO 01/89457  
 Патентний документ 18 WO 02/49413  
 Патентний документ 19 WO 02/085343  
 Патентний документ 20 JP-A-2001-97948  
 Патентний документ 21 WO 99/11262  
 Патентний документ 22 WO02/062775  
 Патентний документ 23 WO 03/062233  
 Патентний документ 24 JP-A-2003-238565  
 Патентний документ 25 WO04/033433  
 Патентний документ 26 WO04/108683  
 Непатентний документ 1 Microvasc. Res., 1999: 58, p.108-113  
 Непатентний документ 2 Circ. Res., 1999: 84, p.785-796  
 Непатентний документ 3 Blood 2001: 98, p.71a-72a.

Тромбопоетин і низькомолекулярні пептиди, що мають спорідненість до рецептора тромбопоетину, цілком ймовірно, легко руйнуються в шлунково-кишковому тракті і, як правило, важко піддаються пероральному прийомові. Що стосується власне тромбопоетину, то повідомлялося про появу антитіл проти тромбопоетину.

Крім того, хоча, ймовірно, й можливо вводити непептидні низькомолекулярні сполуки перорально, але які-небудь лікарські засоби, котрі мали б практичне застосування, на ринку не з'являлися.

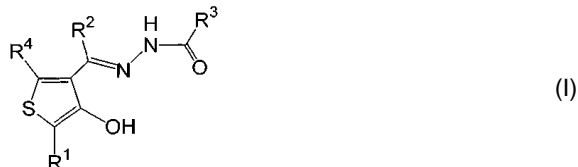
Таким чином, існує потреба в низькомолекулярних сполуках для перорального прийому, що мають чудові спорідненість і агоністичну активність відносно рецептора тромбопоетину, як профілактичних, терапевтичних і поліпшуючих стан засобів при захворюваннях, проти яких ефективною є активація рецептора тромбопоетину. Більш конкретно, існує потреба в низькомолекулярних сполуках, які можуть служити засобами для збільшення кількості тромбоцитів або засобами для збільшення кількості інших клітин крові шляхом стимулювання диференціації і проліферації гематопоетичних стовбурних клітин, мегакаріоцитичних прабатьківських клітин і мегакаріоцитів, або в низькомолекулярних сполуках, які можуть використовуватися для цілей терапевтичного ангіогенезу або як профілактичні і терапевтичні засоби при артеріосклерозі шляхом стимуляції ендотеліальних клітин і ендотеліальних прабатьківських клітин.

Авторами даного винаходу були проведені обширні дослідження з метою знаходження низькомолекулярних сполук, котрі б мали спорідненість і агоністичну активність відносно рецептора тромбопоетину, у результаті яких було виявлено, що сполуки відповідно до даного винаходу мають високий ступінь спорідненості й агоністичної актив-

ності, що дозволяють їм виявляти дієвий ефект на посилення продукування тромбоцитів шляхом стимулювання диференціації і проліферації мегакаріоцитичних прабатьківських клітин і мегакаріоцитів. Даний винахід був створений на основі саме цього відкриття.

Більш конкретно, даний винахід відноситься до:

1. Сполуки, представлені формулою (I):



де R<sup>1</sup> - фенільна група (фенільна група може бути заміщена однією або більше алкільними групами C<sub>1-6</sub>, однією або більше алкільними групами C<sub>1-3</sub> (алкільні групи C<sub>1-3</sub> заміщені одним або більше атомами галогену), однією або більше алкоксильними групами C<sub>1-3</sub> (алкоксильні групи C<sub>1-3</sub> можуть бути заміщені одним або більше атомами галогену) або одним або більше атомами галогену),

R<sup>2</sup> - атом водню або алкільна група C<sub>1-3</sub> (C<sub>1-3</sub> алкільна група може бути заміщена одним або більше атомами галогену),

R<sup>3</sup> - фенільна група, піридилна група або тієнільна група (фенільна група, піридилна група і тієнільна групи заміщені одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з атомів водню, нітрогруп, атомів галогену і алкільних груп C<sub>1-3</sub> (алкільні групи C<sub>1-3</sub> можуть бути заміщені одним або більше атомами галогену) і (OO)R<sup>5</sup> (де R<sup>5</sup> - NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> (де R<sup>6</sup> - атом водню або алкільна група C<sub>1-3</sub> (алкільна група C<sub>1-3</sub> може бути заміщена одним або більше атомами галогену), а R<sup>7</sup> - алкільна група C<sub>1-6</sub> (алкільна група C<sub>1-6</sub> може бути заміщена одним або більше атомами галогену, однією або більше гідроксильними групами, однією або більше алкоксильними групами C<sub>1-3</sub> або однією або більше арильними групами C<sub>2-14</sub> (арильні групи C<sub>2-14</sub> можуть бути заміщені однією або більше алкільними групами C<sub>1-3</sub>, однією або більше алкоксильними групами C<sub>1-3</sub>, однією або більше карбоксильними групами, однією або більше ціаногрупами або одним або більше атомами галогену, а у випадку арильних груп, що містять один або більше атомів азоту, можуть являти собою їхні N-оксиди))), фенільна група, тієнільна група, піридилна група або піридил-N-оксидна група (фенільна група, тієнільна група, піридилна група і піридил-N-оксидна групи можуть бути заміщені одним або більше атомами галогену), або NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, як ціле, - азотовмісна гетероциклічна група (азотовмісна гетероциклічна група може бути заміщена одним або більше атомами водню, однією або більше алкільними групами C<sub>1-6</sub> (алкільні групи C<sub>1-6</sub> можуть бути заміщені одним або більше атомами галогену), одним або більше атомами галогену, однією або більше гідроксильними групами або однією або більше алкоксильними групами C<sub>1-3</sub> (алкоксильні групи C<sub>1-3</sub> можуть бути заміщені одним або більше атомами галогену))) або алкільна група C<sub>1-6</sub> (алкільна група

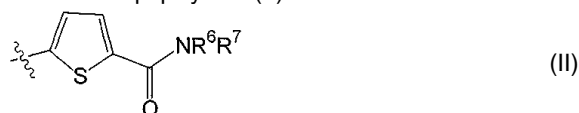
C<sub>1-6</sub> може бути заміщена одним або більше атомами галогену, однією або більше піридилними групами, однією або більше фурильними групами, однією або більше тієнільними групами або однією або більше фенільними групами і заміщений однією або більше ціаногрупами))), а

R<sup>4</sup> - атом водню або алкільна група C<sub>1-3</sub> (алкільна група C<sub>1-3</sub> може бути заміщена одним або більше атомами галогену), таутомер, пролік або фармацевтично прийнятна сіль сполуки або її сольват.

2. Сполуки у відповідності до п.1, де R<sup>2</sup> - метильна група, а R<sup>4</sup> - атом водню, таутомер, пролік або фармацевтично прийнятна сіль сполуки або її сольват.

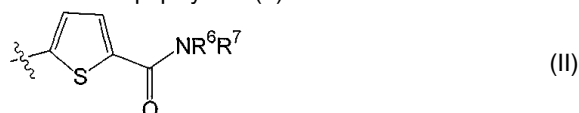
3. Сполуки у відповідності до п.2, де R<sup>1</sup> - 3,4-диметил-фенільна група, 4-т-бутил-фенільна група, 4-трифторметил-фенільна група, 3-хлор-фенільна група, 4-хлор-фенільна група, 4-фтор-фенільна група, 3,4-дихлор-фенільна група, 4-бром-фенільна група або 4-трифторметоксифенільна група, таутомер, пролік або фармацевтично прийнятна сіль сполуки або її сольват.

4. Сполуки у відповідності до п.3, де R<sup>3</sup> представлений формулою (II):



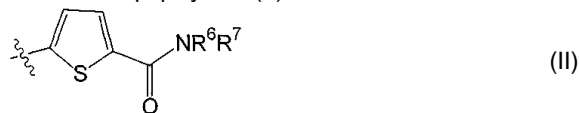
(де R<sup>6</sup> - метална група або етильна група, а R<sup>7</sup> - алкільна група C<sub>1-6</sub> (алкільна група C<sub>1-6</sub> може бути заміщена однією або більше метоксильними групами)), таутомер, пролік або фармацевтично прийнятна сіль сполуки або її сольват.

5. Сполуки у відповідності до п.3, де R<sup>3</sup> представлений формулою (II):



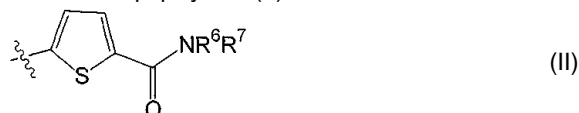
(де R<sup>6</sup> - метильна група або етильна група, а R<sup>7</sup> - алкільна група C<sub>1-3</sub> (алкільна група C<sub>1-3</sub> заміщена однією або більше фенільними групами або однією або більше піридилними групами)), таутомер, пролік або фармацевтично прийнятна сіль сполуки або її сольват.

6. Сполуки у відповідності до п.3, де R<sup>3</sup> представлений формулою (II):

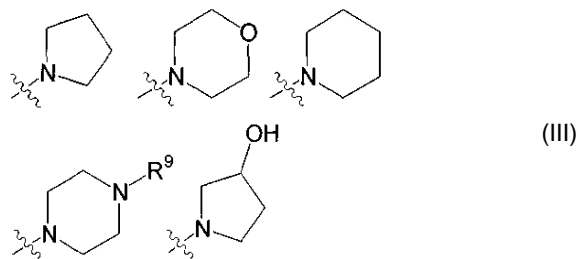


(де R<sup>6</sup> - атом водню, а R<sup>7</sup> - алкільна група C<sub>1-6</sub> (алкільна група C<sub>1-6</sub> заміщена однією або більше метоксильними групами) або піридилна група), таутомер, пролік або фармацевтично прийнятна сіль сполуки або її сольват.

7. Сполуки у відповідності до п.3, де R<sup>3</sup> представлений формулою (II):

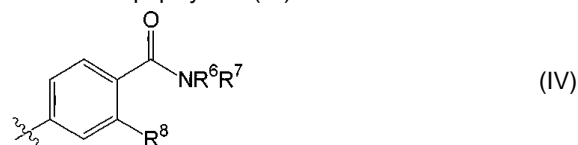


(де NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, як ціле, представлений формулою (III):



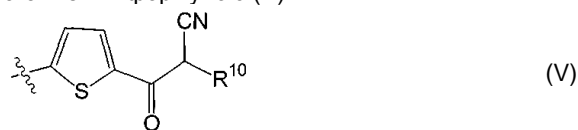
(де R<sup>9</sup> - алкільна група C<sub>1-3</sub>)), таутомер, пролік або фармацевтично прийнятна сіль сполуки або її сольват.

8. Сполуки у відповідності до п.3, де R<sup>3</sup> представлений формулою (IV):



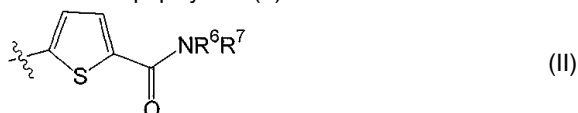
(де R<sup>6</sup> - атом водню, R<sup>7</sup> - алкільна група C<sub>1-3</sub> (алкільна група C<sub>1-3</sub> може бути заміщена однією або більше гідроксильними групами), а R - метильна група або атом хлору), таутомер, пролік або фармацевтично прийнятна сіль сполуки або її сольват.

9. Сполуки у відповідності до п.3, де R<sup>3</sup> представлений формулою (V):



(де R<sup>10</sup> - атом водню або алкільна група C<sub>1-3</sub>), таутомер, пролік або фармацевтично прийнятна сіль сполуки або її сольват.

10. Сполуки у відповідності до п.3, де R представлений формулою (II):



(де R<sup>6</sup> - атом водню, а R<sup>7</sup> - ізопропілнa група, метална група, етильна група або нормальна пропілнa група (метильна група, етильна група і нормальна пропілнa група не заміщені або заміщені однією або більше піридилними групами, однією або більше піридил-N-оксидними групами, однією або більше фурильними групами, однією або більше піразинільними групами, однією або більше імідазолільними групами, однією або більше піразолільними групами або однією або більше ізоксазолільними групами (піридилні групи, піридил-N-оксидні групи, фурильні групи, піразинільні групи, імідазолільні групи, піразолільні групи й ізоксазолільні групи можуть бути заміщені однією або більше метильними групами, однією або більше метоксильними групами, однією або більше карбоксильними групами або одним або більше атомами галогену))), таутомер, пролік або фармацевтично прийнятна сіль сполуки або її сольват.

11. Сполуки у відповідності до будь-якого з пунктів 4-10, де  $R^1$  - 3,4-диметил-фенільна група, таутомеру, проліків або фармацевтично прийнятної солі сполуки або її сольвату.

12. Сполуки у відповідності до будь-якого з пунктів 4-10, де  $R^1$  - 3,4-дихлор-фенільна група, таутомеру, проліків або фармацевтично прийнятної солі сполуки або її сольвату.

13. Сполуки у відповідності до будь-якого з пунктів 4-10, де  $R^1$  - 4-хлор-фенільна група, таутомеру, проліків або фармацевтично прийнятної солі сполуки або її сольвату.

14. Сполуки у відповідності до будь-якого з пунктів 4-10, де  $R^1$  - 4-трифторметил-фенільна група, таутомеру, проліків або фармацевтично прийнятної солі сполуки або її сольвату.

15. Сполуки у відповідності до будь-якого з пунктів 4-10, де  $R^1$  - 4-бром-фенільна група, таутомеру, проліків або фармацевтично прийнятної солі сполуки або її сольвату.

16. Сполуки у відповідності до будь-якого з пунктів 4-10, де  $R^1$  - 4-трифторметокси- фені льна група, таутомеру, проліків або фармацевтично прийнятної солі сполуки або її сольвату.

17. Активатора рецептора тромбоектину, що містить сполуку у відповідності до будь-якого з пунктів 1-16, таутомер, проліки або фармацевтично прийнятну сіль сполуки або її сольват як активний інгредієнт.

18. Профілактичного, терапевтичного або поліпшувачого стан засобу для боротьби із захворюваннями, проти яких ефективно є активація рецептора тромбоектину, що містить активатор рецептора тромбоектину у відповідності до п.17 як активний інгредієнт.

19. Засобу для збільшення кількості тромбоцитів, що містить активатор рецептора тромбоектину у відповідності до п.17 як активний інгредієнт.

20. Лікарського засобу, що містить сполуку у відповідності до будь-якого з пунктів 1-16, таутомер, проліки або фармацевтично прийнятну сіль сполуки або її сольват як активний інгредієнт.

Тіофенові сполуки у відповідності до даного винаходу мають спорідненість і агоністичну активність відносно рецептора тромбоектину і демонструють дієвий ефект на посилення продукування тромбоцитів шляхом стимулювання диференціації і проліферації мегакаріоцитичних прабатьківських клітин і мегакаріоцитів.

Тіофенові сполуки у відповідності до даного винаходу легко абсорбуються з шлунково-кишкового тракту і надзвичайно стимулюють утворення колоній мегакаріоцитів. Тіофенові сполуки, що абсорбуються перорально, зберігаються в крові у високих рівнях і, таким чином, є особливо корисними як лікарські засоби для перорального введення.

Хоча у патентному документі 26 розкриті сполуки, що посилюють продукування тромбоцитів, тіофенові сполуки, запропоновані у відповідності до даного винаходу, не розкриті в ньому в достатній мірі конкретності, щоб передбачити особливо чудову можливість для перорального абсорбування і чудову активність для стимулювання продуку-

вання колоній мегакаріоцитів тіофенових сполук у відповідності до даного винаходу.

Таким чином, тіофенові сполуки у відповідності до даного винаходу корисні як лікарські засоби і використовуються як профілактичні, терапевтичні і поліпшувачі стан засоби для захворювань, проти яких ефективно є активація рецептора тромбоектину, особливо як засоби, що посилюють продукування тромбоцитів.

Нижче наданий докладний опис даного винаходу.

У даному винаході "n" означає "нормальний", "i" означає "ізо", "s" означає "вторинний", "t" означає "третинний", "c" означає "цикло". "o" означає "орто", "t" означає "мета", "p" означає "пара", "Ph" означає "феніл", "Py" означає "піридил", "Me" означає "метил", "Et" означає "етил", "Pr" означає "пропіл", а "Bu" означає "бутил".

Спочатку йде пояснення термінів у відповідних замісниках  $R^1$ - $R^{10}$ .

Як атом галогену може бути згаданий атом фтору, атом хлору, атом бромі або атом йоду.

Алкільна група  $C_{1-3}$  може являти собою групу з нерозгалуженим або з розгалуженим ланцюгом або циклоалкільну групу  $C_3$ , і в цьому зв'язку можуть бути згадані метил, етил, n-пропіл, i-пропіл, c-пропіл і тому подібне.

Алкільна група  $C_{1-6}$  може являти собою групу з нерозгалуженим або з розгалуженим ланцюгом або циклоалкільну групу  $C_{3-6}$ , і в цьому зв'язку на додаток до названих вище можуть бути згадані n-бутил, i-бутил, s-бутил, t-бутил, c-бутил, 1-метил-c-пропіл, 2-метил-c-пропіл, n-пентил, 1-метил-n-бутил, 2-метил-n-бутил, 3-метил-n-бутил, 1,1-диметил-n-пропіл, 1,2-диметил-n-пропіл, 2,2-диметил-n-пропіл, 1-етил-n-пропіл, c-пентил, 1-метил-n-бутил, 2-метил-c-бутил, 3-метил-c-бутил, 1,2-диметил-c-пропіл, 2,3-диметил-c-пропіл, 1-етил-c-пропіл, 2-етил-c-пропіл, n-гексил, 1-метил-n-пентил, 2-метил-n-пентил, 3-метил-n-пентил, 4-метил-n-пентил, 1,1-диметил-n-бутил, 1,2-диметил-n-бутил, 1,3-диметил-n-бутил, 2,2-диметил-n-бутил, 2,3-диметил-n-бутил, 3,3-диметил-n-бутил, 1-етил-n-бутил, 2-етил-n-бутил, 1,1,2-триметил-n-пропіл, 1,2,2-триметил-n-пропіл, 1-етил-2-метил-n-пропіл, c-гексил, 1-метил-c-пентил, 2-метил-c-пентил, 3-метил-c-пентил, 1-етил-c-бутил, 2-етил-c-бутил, 3-етил-c-бутил, 1,2-диметил-c-бутил, 1,3-диметил-c-бутил, 2,2-диметил-c-бутил, 2,3-диметил-c-бутил, 2,4-диметил-c-бутил, 3,3-диметил-c-бутил, 1-n-пропіл-c-пропіл, 2-n-пропіл-c-пропіл, 1-i-пропіл-c-пропіл, 2-i-пропіл-c-пропіл, 1,2,2-триметил-c-пропіл, 1,2,3-триметил-c-пропіл, 2,2,3-триметил-c-пропіл, 1-етил-2-метил-c-пропіл, 2-етил-1-метил-c-пропіл, 2-етил-2-метил-c-пропіл, 2-етил-3-метил-c-пропіл і тому подібне.

Алкоксильна група  $C_{1-3}$  може включати групу з нерозгалуженим або з розгалуженим ланцюгом або циклоалкоксильну групу  $C_3$ , і в цьому зв'язку можуть бути згадані, метокси, етокси, n-пропокси, i-пропокси, c-пропокси і тому подібне.

Арильна група  $C_{2-14}$  може являти собою арильну групу  $C_{6-14}$ , яка не містить гетероатомів як циклоутворюючих атомів, або гетероциклічну групу

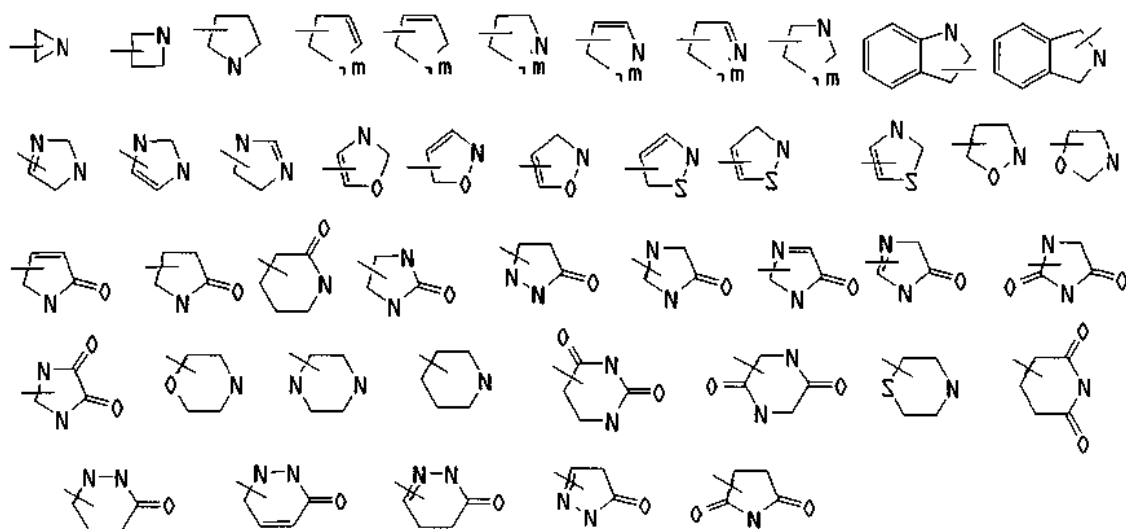
C<sub>2-9</sub> ароматичного ряду, причому гетероциклічна група C<sub>2-9</sub> ароматичного ряду може бути 5-7-членною гетеромоноциклічною групою C<sub>2-6</sub> або 8-10-членною змішаною гетеробіциклічною групою C<sub>5-9</sub>, що містить від 1 до 3 атомів кисню, атомів азоту або атомів сірки окремо або в комбінації.

Як арильна група C<sub>6-14</sub>, яка не містить гетероатомів, може бути згадана фенільна група, 1-інденільна група, 2-інденільна група, 3-інденільна група, 4-інденільна група, 5-інденільна група, 6-інденільна група, 7-інденільна група, α-нафтильна група, β-нафтильна група, 1-тетрагідронафтильна група, 2-тетрагідронафтильна група, 5-тетрагідронафтильна група, 6-тетрагідронафтильна група, о-біфенільна група, m-біфенільна група, p-біфенільна група, 1-антрильна група, 2-антрильна група, 9-антрильна група, 1-фенантрильна група, 2-фенантрильна група, 3-фенантрильна група, 4-фенантрильна група, 9-фенантрильна група або подібна група.

5-7-Членною гетеромоноциклічною групою C<sub>2-6</sub> може бути 2-тієнільна група, 3-тієнільна група, 2-фурильна група, 3-фурильна група, 2-піранільна група, 3-піранільна група, 4-піранільна група, 1-піроліньна група, 2-піроліньна група, 3-піроліньна група, 1-імідазолільна група, 2-імідазолільна група, 4-імідазолільна група, 1-піразолільна група, 3-піразолільна група, 4-піразолільна група, 2-тіазолільна група, 4-тіазолільна група, 5-тіазолільна група, 3-ізотіазолільна група, 4-ізотіазолільна група, 5-ізотіазолільна група, 2-оксазолільна група, 4-оксазолільна група, 5-оксазолільна група, 3-ізоксазолільна група, 4-ізоксазолільна група, 5-ізоксазолільна група, 2-піридинільна група, 3-піридинільна група, 4-піридинільна група, 2-піразинільна група, 2-піримідинільна група, 4-піримідинільна група, 5-піримідинільна група, 3-піридазинільна група, 4-піридазинільна група, 2-1,3,4-оксадіазолільна група, 2-1,3,4-тіадіазолільна група, 3-1,2,4-оксадіазолільна група, 5-1,2,4-оксадіазолільна група, 3-1,2,4-тіадіазолільна група, 5-1,2,4-тіадіазолільна група, 3-1,2,5-оксадіазолільна група, 3-1,2,5-тіадіазолільна група, 3-4H-1,2,4-тріазолільна, 3-1H-1,2,4-тріазолільна, 5-1H-1,2,4-тріазолільна, 4-2H-1,2,3-тріазолільна, 4-1H-1,2,3-тріазолільна, 5-1H-1,2,3-тріазолільна або подібна група.

8-10-Членною змішаною гетероциклічною групою C<sub>5-9</sub> може бути 2-бензофуранільна група, 3-бензофуранільна група, 4-бензофуранільна група, 5-бензофуранільна група, 6-бензофуранільна група, 7-бензофуранільна група, 1-ізобензофуранільна група, 4-ізобензофуранільна група, 5-ізобензофуранільна група, 2-бензотієнільна група, 3-бензотієнільна група, 4-бензотієнільна група, 5-бензотієнільна група, 6-бензотієнільна група, 7-бензотієнільна група, 1-ізобензотієнільна група, 4-ізобензотієнільна група, 5-ізобензотієнільна група, 2-хроменільна група, 3-

хроменільна група, 4-хроменільна група, 5-хроменільна група, 6-хроменільна група, 7-хроменільна група, 8-хроменільна група, 1-індолізинільна група, 2-індолізинільна група, 3-індолізинільна група, 5-індолізинільна група, 6-індолізинільна група, 7-індолізинільна група, 8-індолізинільна група, 1-ізоіндолільна група, 2-ізоіндолільна група, 4-ізоіндолільна група, 5-ізоіндолільна група, 1-індолільна група, 2-індолільна група, 3-індолільна група, 4-індолільна група, 5-індолільна група, 6-індолільна група, 7-індолільна група, 1-індазолільна група, 2-індазолільна група, 3-індазолільна група, 4-індазолільна група, 5-індазолільна група, 6-індазолільна група, 7-індазолільна група, 1-пуринільна група, 2-пуринільна група, 3-пуринільна група, 6-пуринільна група, 7-пуринільна група, 8-пуринільна група, 2-хіноліньна група, 3-хіноліньна група, 4-хіноліньна група, 5-хіноліньна група, 6-хіноліньна група, 7-хіноліньна група, 8-хіноліньна група, 1-ізохіноліньна група, 3-ізохіноліньна група, 4-ізохіноліньна група, 5-ізохіноліньна група, 6-ізохіноліньна група, 7-ізохіноліньна група, 8-ізохіноліньна група, 1-фталазинільна група, 5-фталазинільна група, 6-фталазинільна група, 1-2,7-нафтиридинільна група, 3-2,7-нафтиридинільна група, 4-2,7-нафтиридинільна група, 1-2,6-нафтиридинільна група, 3-2,6-нафтиридинільна група, 4-2,6-нафтиридинільна група, 2-1,8-нафтиридинільна група, 3-1,8-нафтиридинільна група, 4-1,8-нафтиридинільна група, 2-1,7-нафтиридинільна група, 3-1,7-нафтиридинільна група, 4-1,7-нафтиридинільна група, 5-1,7-нафтиридинільна група, 6-1,7-нафтиридинільна група, 8-1,7-нафтиридинільна група, 2-1,6-нафтиридинільна група, 3-1,6-нафтиридинільна група, 4-1,6-нафтиридинільна група, 5-1,6-нафтиридинільна група, 7-1,6-нафтиридинільна група, 8-1,6-нафтиридинільна група, 2-1,5-нафтиридинільна група, 3-1,5-нафтиридинільна група, 4-1,5-нафтиридинільна група, 6-1,5-нафтиридинільна група, 7-1,5-нафтиридинільна група, 8-1,5-нафтиридинільна група, 2-хіноксалінільна група, 5-хіноксалінільна група, 6-хіноксалінільна група, 2-хіназолінільна група, 4-хіназолінільна група, 5-хіназолінільна група, 6-хіназолінільна група, 7-хіназолінільна група, 8-хіназолінільна група, 3-циноліньна група, 4-циноліньна група, 5-циноліньна група, 6-циноліньна група, 7-циноліньна група, 8-циноліньна група, 2-птердинільна група, 4-птердинільна група, 6-птердинільна група, 7-птердинільна група або подібна група. Азотовмісна гетероциклічна група C<sub>2-9</sub> являє собою гетеромоноциклічну або змішану гетеробіциклічну групу, що містить один або більше атомів азоту і може додатково містити один або більше атомів, не обов'язково вибраних з атомів кисню й атомів сірки, і в цьому зв'язку конкретно можуть бути згадані:



Конкретними переважними прикладами замісника  $R^1$  є фенольні групи, заміщені одним або більше за наступних замісників.

Замісники: алкільна група  $C_{1-6}$ , алкільна група  $C_{1-3}$  (алкільна група  $C_{1-3}$  заміщена одним або більше атомами галогену), алкоксильна група  $C_{1-3}$  (алкоксильна група  $C_{1-3}$  заміщена одним або більше атомами галогену) і атом галогену.

Особливо переважними прикладами замісника  $R^1$  є 3,4-диметил-фенольна група, 4-і-бутил-фенольна група, 4-трифторметил-фенольна група, 3-хлор-фенольна група, 4-хлор-фенольна група, 4-фтор-фенольна група, 3,4-дихлор-фенольна група, 4-бром-фенольна група і 4-трифторметокси-фенольна група.

Конкретними переважними прикладами замісника  $R^2$  є атом водню, метильна група, етильна група, і-пропильна група, н-пропильна група і трифторметильна група.

Особливо переважним прикладом замісника  $R^2$  є метална група.

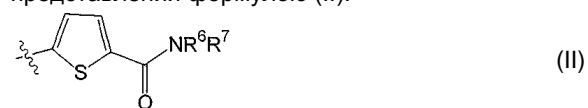
Конкретними переважними прикладами замісника  $R^3$  є фенольна група, піридині групи (2-піридині група, 3-піридині група і 4-піридині група) і тієнільні групи (2-тієнільна група і 3-тієнільна група), заміщені одним або більше замісниками, вибраними з ряду замісників А, що наданий нижче, і одним або більше замісниками, вибраними з ряду замісників В, що наданий нижче.

Замісники ряду А: атом водню, нітрогрупа, атом галогену, алкільна група  $C_{1-3}$  і алкільна група  $C_{1-3}$ , заміщена одним або більше атомами фтору.

Замісники ряду В:  $(C=O)R^5$  (де  $R^5$  -  $NR^6R^7$  (де  $R^6$  - атом водню або алкільна група  $C_{1-3}$  (алкільна група  $C_{1-3}$  може бути заміщена одним або більше атомами галогену), а  $R^7$  - алкільна група  $C_{1-6}$  (алкільна група  $C_{1-6}$  може бути заміщена одним або більше атомами галогену, однією або більше гідроксильними групами, однією або більше алкоксильними групами  $C_{1-3}$  або однією або більше арильними групами  $C_{2-14}$  (арильні групи  $C_{2-14}$  можуть бути заміщені однією або більше алкільними групами  $C_{1-3}$ , однією або більше алкоксильними гру-

пами  $C_{1-3}$ , однією або більше карбоксильними групами, однією або більше карбамоїльними групами, однією або більше ціаногрупами або одним або більше атомами галогену, а у випадку арильних груп, що містять один або більше атомів азоту, можуть являти собою їхні N-оксиди)), фенольна група, тієнільна група, піридині група або піридиніл-М-оксидна група (фенольна група, тієнільна група, піридині група і піридиніл-N-оксидна група можуть бути заміщені одним або більше атомами галогену), або  $NR^6R^7$ , як ціле, - азотовмісна гетероциклічна група (азотовмісна гетероциклічна група може бути заміщена одним або більше атомами водню, однією або більше алкільними групами  $C_{1-6}$  (алкільні групи  $C_{1-6}$  можуть бути заміщені одним або більше атомами галогену), одним або більше атомами галогену, однією або більше гідроксильними групами або однією або більше алкоксильними групами  $C_{1-3}$  (алкоксильні групи  $C_{1-3}$  можуть бути заміщені одним або більше атомами галогену))) або алкільна група  $C_{1-6}$  (алкільна група  $C_{1-6}$  може бути заміщена одним або більше атомами галогену, однією або більше піридинільними групами, однією або більше піридиніл-N-оксидними групами, однією або більше фурильними групами, однією або більше тієнільними групами або однією або більше фенольними групами і заміщений однією або більше ціаногрупами)).

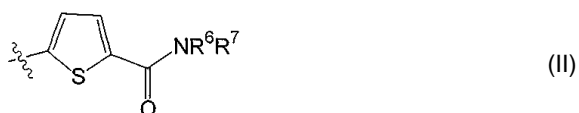
Особливо переважний приклад замісника  $R^3$  представлений формулою (II):



(де  $R^6$  - метильна група або етильна група, а  $R^7$  - алкільна група  $C_{1-6}$  (алкільна група  $C_{1-6}$  може бути заміщена однією або більше метоксильними групами)).

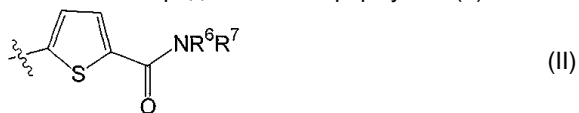
Інший особливо переважний приклад замісника  $R^3$  представлений формулою (II):





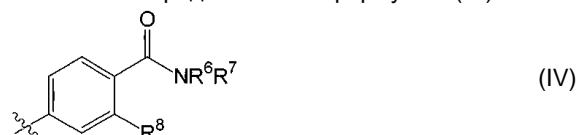
(де  $R^6$  - метильна група або етильна група, а  $R^7$  - алкільна група  $C_{1-3}$  (алкільна група  $C_{1-3}$  заміщена однією або більше фенільними групами або однією або більше піридинними групами)).

Ще один інший особливо переважний приклад замісника  $R^3$  представлений формулою (II):



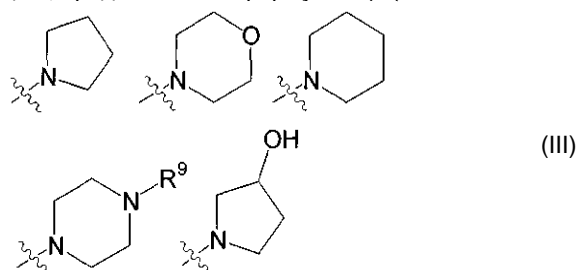
(де  $R^6$  - атом водню, а  $R^7$  - алкільна група  $C_{1-6}$  (алкільна група  $C_{1-6}$  заміщена однією або більше метоксильними групами) або піридинна група).

Ще один інший особливо переважний приклад замісника  $R^3$  представлений формулою (IV):



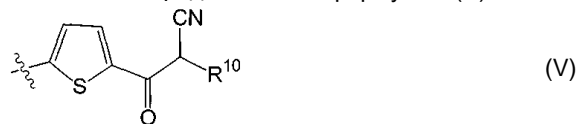
(де  $R^6$  - атом водню,  $R^7$  - алкільна група  $C_{1-3}$  (алкільна група  $C_{1-3}$  може бути заміщена однією або більше гідроксильними групами), а  $R^8$  - метильна група або атом хлору).

Ще один інший особливо переважний приклад замісника  $R^3$  являє собою групу, яка представлена формулою (II) або формулою (IV), де  $NR^6R^7$ , як ціле, представлений формулою (III):



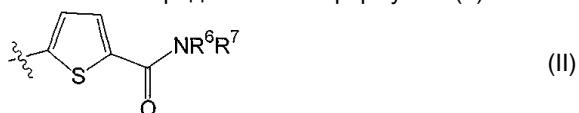
(де  $R^9$  - алкільна група  $C_{1-3}$ ).

Ще один інший особливо переважний приклад замісника  $R^3$  представлений формулою (V):



(де  $R^{10}$  - атом водню або алкільна група  $C_{1-3}$ ).

Ще один інший особливо переважний приклад замісника  $R^3$  представлений формулою (II):



(де  $R^6$  - атом водню, а  $R^7$  - ізопропільна група, метальна група, етильна група або нормальна пропільна група (метильна група, етильна група і нормальна пропільна група не заміщені або заміщені однією або більше піридинними групами, однією або більше піридил-N-оксидними групами, однією або більше фурильними групами, однією

або більше піразинільними групами, однією або більше імідазолільними групами, однією або більше піразолільними групами або однією або більше ізоксазолільними групами (піридинні групи, піридил-N-оксидні групи, фурильні групи, піразинільні групи, імідазолільні групи, піразолільні групи й ізоксазолільні групи можуть бути заміщені однією або більше метильними групами, однією або більше метоксильними групами, однією або більше карбоксильними групами або одним або більше атомами галогену))).

Конкретними переважними прикладами замісника  $R^4$  є атом водню, метильна група, етильна група, і-пропільна група, н-пропільна група і трифторметильна група.

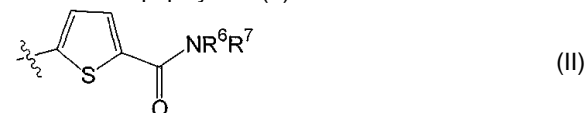
Особливо переважним прикладом замісника  $R^4$  є атом водню.

Підходящими сполуками у відповідності до даного винаходу для застосування в активаторі рецептора тромбопоетину, профілактичному, терапевтичному або поліпшуючому засобі при захворюваннях, проти яких ефективною є активація рецептора тромбопоетину, і в засобі, що збільшує кількість тромбоцитів, є надані нижче.

1) Сполуки, представлені формулою (I), де  $R^2$  - метильна група, а  $R^4$  - атом водню, таутомери, проліки або фармацевтично прийнятні солі сполук або їхні сольвати.

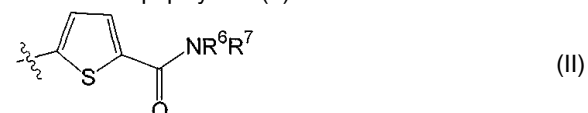
2) Сполуки у відповідності до п.1), де  $R^1$  - 3,4-диметил-фенільна група, 4-т-бутил-фенільна група, 4-трифторметил-фенільна група, 3-хлор-фенільна група, 4-хлор-фенільна група, 4-фтор-фенільна група, 3,4-дихлор-фенільна група, 4-бром-фенільна група або 4-трифторметокси-фенільна група, таутомери, проліки або фармацевтично прийнятні солі сполук або їхні сольвати.

3) Сполуки у відповідності до п.2), де  $R$  представлений формулою (II):



(де  $R^6$  - метильна група або етильна група, а  $R^7$  - алкільна група  $C_{1-6}$  (алкільна група  $C_{1-6}$  може бути заміщена однією або більше метоксильними групами)), таутомери, проліки або фармацевтично прийнятні солі сполук або їхні сольвати.

4) Сполуки у відповідності до п.2), де  $R^3$  представлений формулою (II):



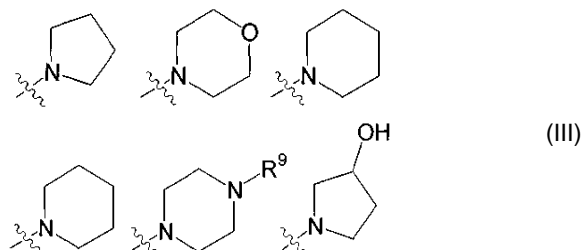
(де  $R^6$  - метильна група або етильна група, а  $R^7$  - алкільна група  $C_{1-3}$  (алкільна група  $C_{1-3}$  заміщена однією або більше фенільними групами або однією або більше піридинними групами)), таутомери, проліки або фармацевтично прийнятні солі сполук або їхні сольвати.

5) Сполуки у відповідності до п.2), де  $R$  представлений формулою (II):



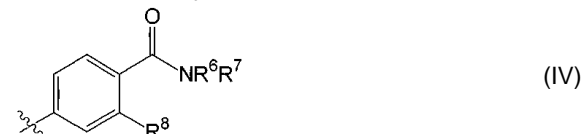
(де  $R^6$  - атом водню, а  $R^7$  - алкільна група  $C_{1-6}$  (алкільна група  $C_{1-6}$  заміщена однією або більше метоксильними групами) або піридилна група), таутомери, проліки або фармацевтично прийнятні солі сполук або їхні сольвати.

6) Сполуки у відповідності до п.2), де  $NR^6R^7$  у формулі (II), як ціле, представлений формулою (III):



(де  $R^9$  - алкільна група  $C_{1-3}$ ), таутомери, проліки або фармацевтично прийнятні солі сполук або їхні сольвати.

7) Сполуки у відповідності до п.2), де  $R^3$  представлений формулою (IV):



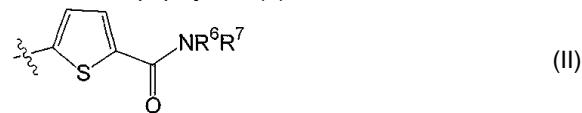
(де  $R^6$  - атом водню,  $R^7$  - алкільна група  $C_{1-3}$  (алкільна група  $C_{1-3}$  може бути заміщена однією або більше гідроксильними групами), а  $R^8$  - метильна група або атом хлору), таутомери, проліки або фармацевтично прийнятні солі сполук або їхні сольвати.

8) Сполуки у відповідності до п.2), де  $R^3$  представлений формулою (V):



(де  $R^{10}$  - атом водню або алкільна група  $C_{1-3}$ ), таутомери, проліки або фармацевтично прийнятні солі сполук або їхні сольвати.

9) Сполуки у відповідності до п.2), де  $R^3$  представлений формулою (II):



(де  $R^6$  - атом водню, а  $R^7$  - ізопропільна група, метильна група, етильна група або нормальна пропільна група (метильна група, етильна група і нормальна пропільна група не заміщені або заміщені однією або більше піридилними групами, однією або більше тридил-N-оксидними групами, однією або більше фурильними групами, однією або більше піразинільними групами, однією або більше імідазолільними групами, однією або більше піразолільними групами або однією або більше ізоксазолільними групами (піридилні групи, піридил-N-оксидні групи, фурильні групи, піразинільні групи, імідазолільні групи, піразолільні групи і ізоксазолільні групи можуть бути заміщені однією або більше метильними групами, однією або більше метоксильними групами, однією або більше карбоксильними групами або одним або більше атомами галогену))), таутомери, проліки або фармацевтично прийнятні солі сполук або їхні сольвати.

10) Сполуки у відповідності до будь-якого з пунктів 3)-9), де  $R^1$  - 3,4-диметил-фенільна група, таутомери, проліки або фармацевтично прийнятні солі сполук або їхні сольвати.

11) Сполуки у відповідності до будь-якого з пунктів 3)-9), де  $R^1$  - 3,4-дихлор-фенільна група, таутомери, проліки або фармацевтично прийнятні солі сполук або їхні сольвати.

12) Сполуки у відповідності до будь-якого з пунктів 3)-9), де  $R^1$  - 4-хлор-фенільна група, таутомери, проліки або фармацевтично прийнятні солі сполук або їхні сольвати.

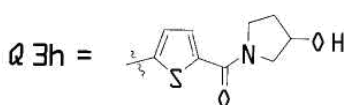
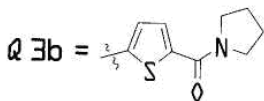
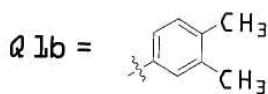
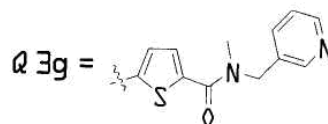
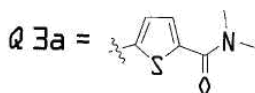
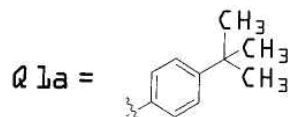
13) Сполуки у відповідності до будь-якого з пунктів 3)-9), де  $R^1$  - 4-трифторметил-фенільна група, таутомери, проліки або фармацевтично прийнятні солі сполук або їхні сольвати.

14) Сполуки у відповідності до будь-якого з пунктів 3)-9), де  $R^1$  - 4-бром-фенільна група, таутомери, проліки або фармацевтично прийнятні солі сполук або їхні сольвати.

15) Сполуки у відповідності до будь-якого з пунктів 3)-9), де  $R^1$  - 4-трифторметокси-фенільна група, таутомери, проліки або фармацевтично прийнятні солі сполук або їхні сольвати.

16) Сполуки, де  $R^4$  - атом водню, а  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3$  - будь-яка з комбінацій, приведених в таблиці 1, таутомери, проліки або фармацевтично прийнятні солі сполук або їхні сольвати.

Позначення в таблиці 1 означають наступні замісники.



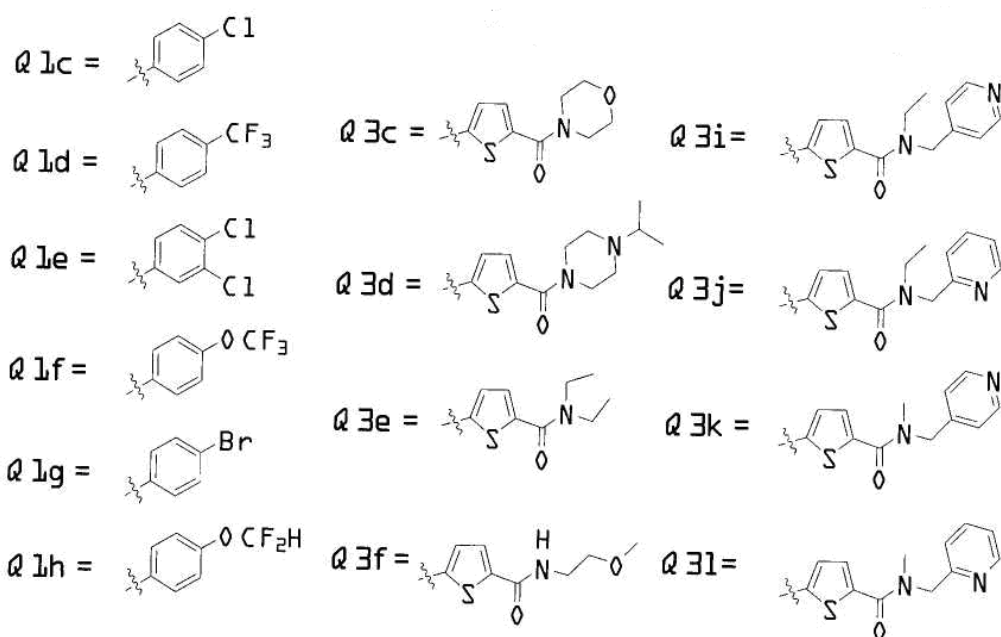


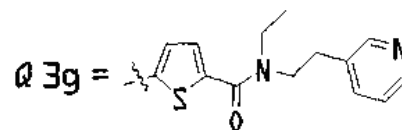
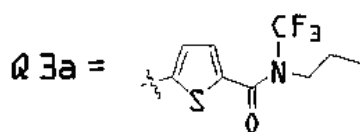
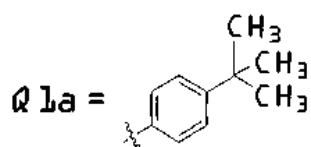
Таблица 1

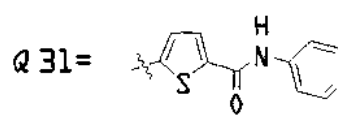
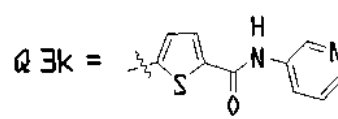
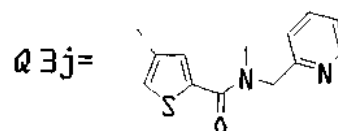
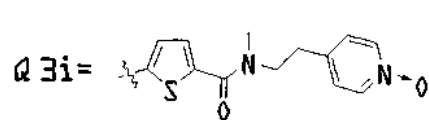
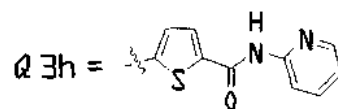
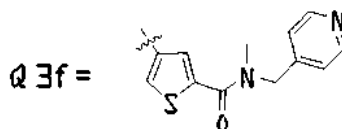
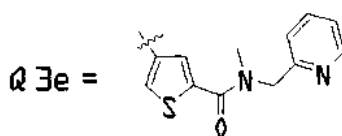
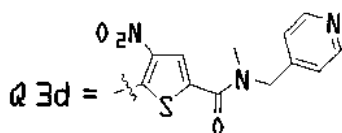
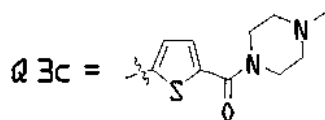
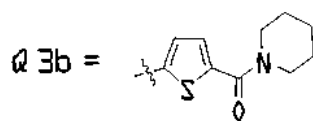
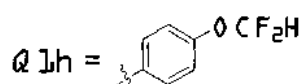
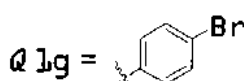
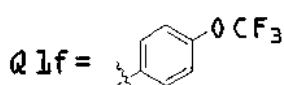
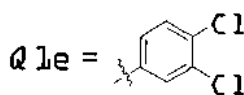
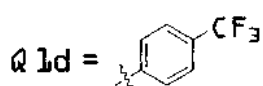
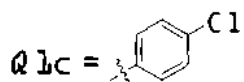
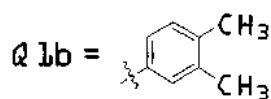
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
Q1a	Me	Q3a	Q1e	Me	Q3a
Q1a	Me	Q3b	Q1e	Me	Q3b
Q1a	Me	Q3c	Q1e	Me	Q3c
Q1a	Me	Q3d	Q1e	Me	Q3d
Q1a	Me	Q3e	Q1e	Me	Q3e
Q1a	Me	Q3f	Q1e	Me	Q3f
Q1a	Me	Q3g	Q1e	Me	Q3g
Q1a	Me	Q3h	Q1e	Me	Q3h
Q1a	Me	Q3i	Q1e	Me	Q3i
Q1a	Me	Q3j	Q1e	Me	Q3j
Q1a	Me	Q3k	Q1e	Me	Q3k
Q1a	Me	Q3l	Q1e	Me	Q3l
Q1b	Me	Q3a	Q1f	Me	Q3a
Q1b	Me	Q3b	Q1f	Me	Q3b
Q1b	Me	Q3c	Q1f	Me	Q3c
Q1b	Me	Q3d	Q1f	Me	Q3d
Q1b	Me	Q3e	Q1f	Me	Q3e
Q1b	Me	Q3f	Q1f	Me	Q3f
Q1b	Me	Q3g	Q1f	Me	Q3g
Q1b	Me	Q3h	Q1f	Me	Q3h

Q1b	Me	Q3i	Q1f	Me	Q3i
Q1b	Me	Q3j	Q1f	Me	Q3j
Q1b	Me	Q3k	Q1f	Me	Q3k
Q1b	Me	Q3l	Q1f	Me	Q3l
Q1c	Me	Q3a	Q1g	Me	Q3a
Q1c	Me	Q3b	Q1g	Me	Q3b
Q1c	Me	Q3c	Q1g	Me	Q3c
Q1c	Me	Q3d	Q1g	Me	Q3d
Q1c	Me	Q3e	Q1g	Me	Q3e
Q1c	Me	Q3f	Q1g	Me	Q3f
Q1c	Me	Q3g	Q1g	Me	Q3g
Q1c	Me	Q3h	Q1g	Me	Q3h
Q1c	Me	Q3i	Q1g	Me	Q3i
Q1c	Me	Q3j	Q1g	Me	Q3j
Q1c	Me	Q3k	Q1g	Me	Q3k
Q1c	Me	Q3l	Q1g	Me	Q3l
Q1d	Me	Q3a	Q1h	Me	Q3a
Q1d	Me	Q3b	Q1h	Me	Q3b
Q1d	Me	Q3c	Q1h	Me	Q3c
Q1d	Me	Q3d	Q1h	Me	Q3d
Q1d	Me	Q3e	Q1h	Me	Q3e
Q1d	Me	Q3f	Q1h	Me	Q3f
Q1d	Me	Q3g	Q1h	Me	Q3g
Q1d	Me	Q3h	Q1h	Me	Q3h
Q1d	Me	Q3i	Q1h	Me	Q3i
Q1d	Me	Q3j	Q1h	Me	Q3j
Q1d	Me	Q3k	Q1h	Me	Q3k
Q1d	Me	Q3l	Q1h	Me	Q3l

17) Сполуки, де R<sup>4</sup> - атом водню, а R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> - будь-яка з комбінацій, приведених в таблиці 1, таутомери, проліки або фармацевтично прийнятні солі сполук або їхні сольвати (за умови, що у ви-

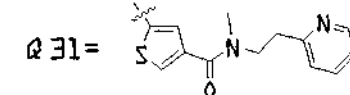
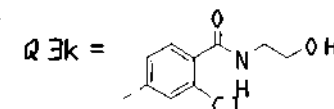
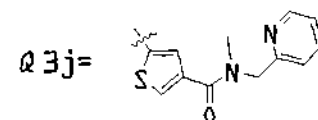
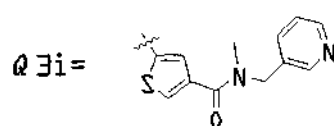
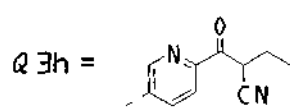
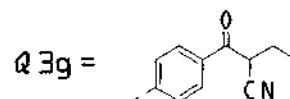
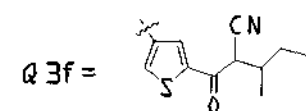
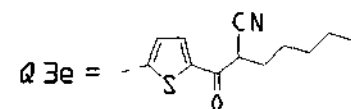
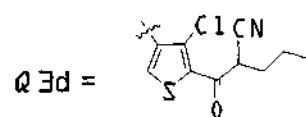
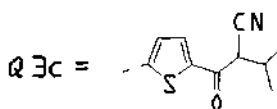
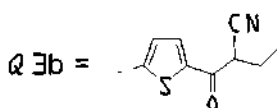
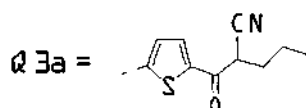
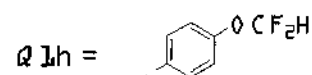
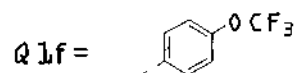
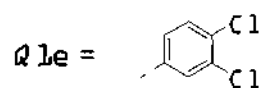
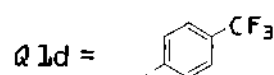
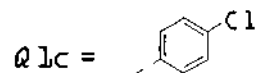
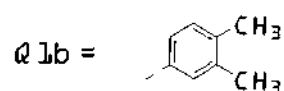
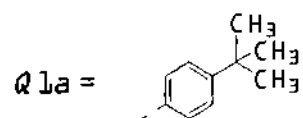
падку п.17), Q1a, Q1b, Q1c, Q1d, Q1e, Q1f, Q1g, Q1h, Q3a, Q3b, Q3c, Q3d, Q3e, Q3f, Q3g, Q3h, Q3i, Q3j, Q3k і Q3l в таблиці означають наступні замісники).





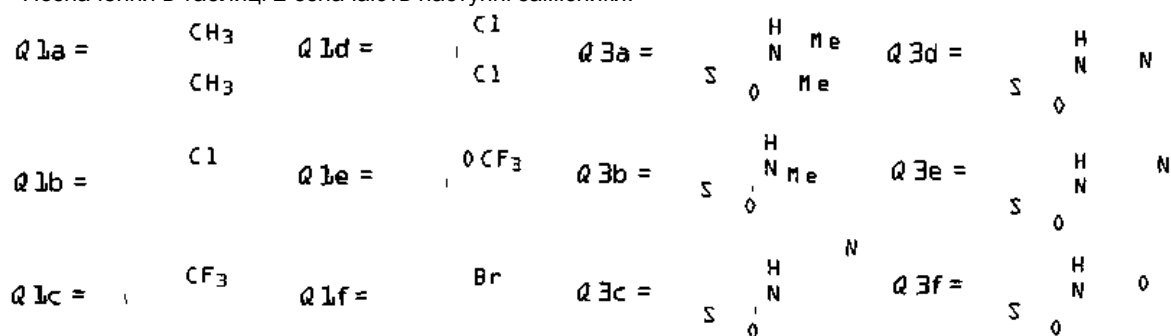
18) Сполуки, де  $R^4$  - атом водню, а  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3$  - будь-яка з комбінацій, приведених в таблиці 1, таутомери, проліки або фармацевтично прийнятні солі сполук або їхні сольвати (за умови, що у ви-

падку п.18), Q1a, Q1b, Q1c, Q1d, Q1e, Q1f, Q1g, Q1h, Q3a, Q3b, Q3c, Q3d, Q3e, Q3f, Q3g, Q3h, Q3i, Q3j, Q3k і Q3l в таблиці означають наступні замісники).



19) Сполуки, де  $R^4$  - атом водню, а  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3$  - будь-яка з комбінацій, приведених в таблиці 2, таутоте-  
ри, проліки або фармацевтично прийнятні солі сполук або їхні сольвати.

Позначення в таблиці 2 означають наступні замісники.

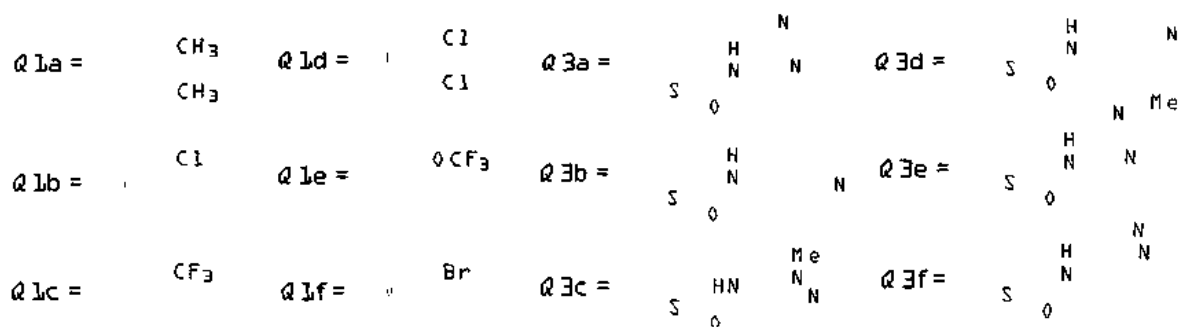


Таблиця 2

$R^1$	$R^2$	$R^3$	$R^1$	$R^2$	$R^3$
Q1a	Me	Q3a	Q1d	Me	Q3a
Q1a	Me	Q3b	Q1d	Me	Q3b
Q1a	Me	Q3c	Q1d	Me	Q3c
Q1a	Me	Q3d	Q1d	Me	Q3d
Q1a	Me	Q3e	Q1d	Me	Q3e
Q1a	Me	Q3f	Q1d	Me	Q3f
Q1b	Me	Q3a	Q1e	Me	Q3a
Q1b	Me	Q3b	Q1e	Me	Q3b
Q1b	Me	Q3c	Q1e	Me	Q3c
Q1b	Me	Q3d	Q1e	Me	Q3d
Q1b	Me	Q3e	Q1e	Me	Q3e
Q1b	Me	Q3f	Q1e	Me	Q3f
Q1c	Me	Q3a	Q1f	Me	Q3a
Q1c	Me	Q3b	Q1f	Me	Q3b
Q1c	Me	Q3c	Q1f	Me	Q3c
Q1c	Me	Q3d	Q1f	Me	Q3d
Q1c	Me	Q3e	Q1f	Me	Q3e
Q1c	Me	Q3f	Q1f	Me	Q3f

20) Сполуки, де  $R^4$  - атом водню, а  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3$  - будь-яка з комбінацій, приведених в таблиці 3, таутоте-  
ри, проліки або фармацевтично прийнятні солі сполук або їхні сольвати.

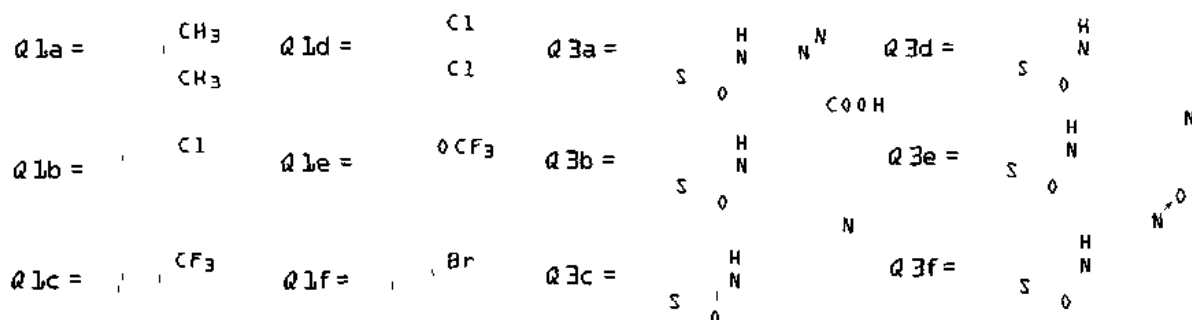
Позначення в таблиці 3 означають наступні замісники.



Таблиця 3

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
Q1a	Me	Q3a	Q1d	Me	Q3a
Q1a	Me	Q3b	Q1d	Me	Q3b
Q1a	Me	Q3c	Q1d	Me	Q3c
Q1a	Me	Q3d	Q1d	Me	Q3d
Q1a	Me	Q3e	Q1d	Me	Q3e
Q1a	Me	Q3f	Q1d	Me	Q3f
Q1b	Me	Q3a	Q1e	Me	Q3a
Q1b	Me	Q3b	Q1e	Me	Q3b
Q1b	Me	Q3c	Q1e	Me	Q3c
Q1b	Me	Q3d	Q1e	Me	Q3d
Q1b	Me	Q3e	Q1e	Me	Q3e
Q1b	Me	Q3f	Q1e	Me	Q3f
Q1c	Me	Q3a	Q1f	Me	Q3a
Q1c	Me	Q3b	Q1f	Me	Q3b
Q1c	Me	Q3c	Q1f	Me	Q3c
Q1c	Me	Q3d	Q1f	Me	Q3d
Q1c	Me	Q3e	Q1f	Me	Q3e
Q1c	Me	Q3f	Q1f	Me	Q3f

21) Сполуки, де R<sup>4</sup> - атом водню, а R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> - будь-яка з наступних комбінацій в таблиці 4, таутомери, проліки або фармацевтично прийнятні солі сполук або їхні сольвати.  
Позначення в таблиці 4 означають наступні замісники.



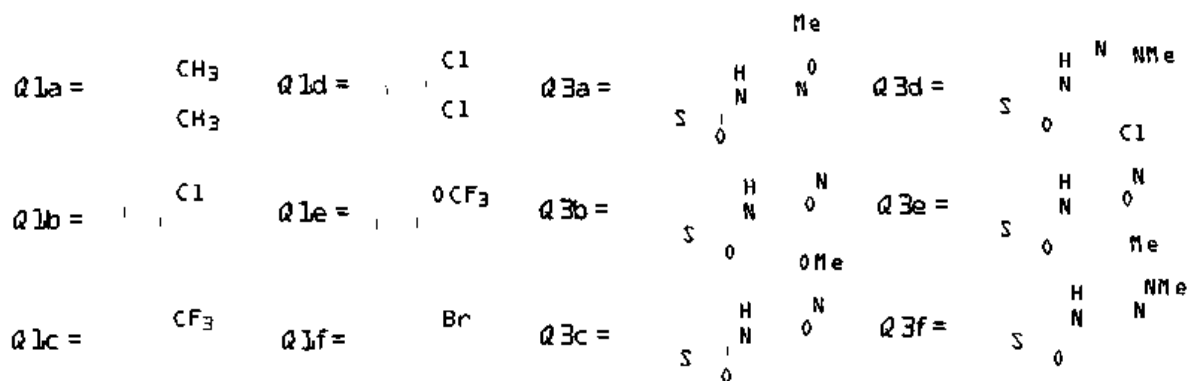
Таблиця 4

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
Q1a	Me	Q3a	Q1d	Me	Q3a
Q1a	Me	Q3b	Q1d	Me	Q3b
Q1a	Me	Q3c	Q1d	Me	Q3c
Q1a	Me	Q3d	Q1d	Me	Q3d
Q1a	Me	Q3e	Q1d	Me	Q3e
Q1a	Me	Q3f	Q1d	Me	Q3f
Q1b	Me	Q3a	Q1e	Me	Q3a
Q1b	Me	Q3b	Q1e	Me	Q3b
Q1b	Me	Q3c	Q1e	Me	Q3c
Q1b	Me	Q3d	Q1e	Me	Q3d
Q1b	Me	Q3e	Q1e	Me	Q3e
Q1b	Me	Q3f	Q1e	Me	Q3f
Q1c	Me	Q3a	Q1f	Me	Q3a
Q1c	Me	Q3b	Q1f	Me	Q3b
Q1c	Me	Q3c	Q1f	Me	Q3c
Q1c	Me	Q3d	Q1f	Me	Q3d
Q1c	Me	Q3e	Q1f	Me	Q3e
Q1c	Me	Q3f	Q1f	Me	Q3f

22) Сполуки, де R<sup>4</sup> - атом водню, а R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> - будь-яка з наступних комбінацій в таблиці 5, таутомери, проліки або фармацевтично прийнятні солі сполук або їхні сольвати.

Позначення в таблиці 5 означають наступні замісники.

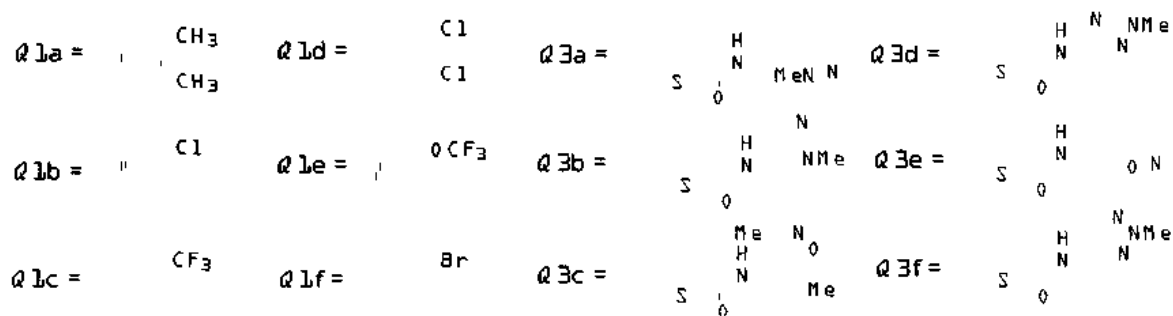




Таблиця 5

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
Q1a	Me	Q3a	Q1d	Me	Q3a
Q1a	Me	Q3b	Q1d	Me	Q3b
Q1a	Me	Q3c	Q1d	Me	Q3c
Q1a	Me	Q3d	Q1d	Me	Q3d
Q1a	Me	Q3e	Q1d	Me	Q3e
Q1a	Me	Q3f	Q1d	Me	Q3f
Q1b	Me	Q3a	Q1e	Me	Q3a
Q1b	Me	Q3b	Q1e	Me	Q3b
Q1b	Me	Q3c	Q1e	Me	Q3c
Q1b	Me	Q3d	Q1e	Me	Q3d
Q1b	Me	Q3e	Q1e	Me	Q3e
Q1b	Me	Q3f	Q1e	Me	Q3f
Q1c	Me	Q3a	Q1f	Me	Q3a
Q1c	Me	Q3b	Q1f	Me	Q3b
Q1c	Me	Q3c	Q1f	Me	Q3c
Q1c	Me	Q3d	Q1f	Me	Q3d
Q1c	Me	Q3e	Q1f	Me	Q3e
Q1c	Me	Q3f	Q1f	Me	Q3f

23) Сполуки, де R<sup>4</sup> - атом водню, а R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> - будь-яка з наступних комбінацій в таблиці 6, таутомери, проліки або фармацевтично прийнятні солі сполук або їхні сольвати.  
Позначення в таблиці 6 означають наступні замісники.



Таблиця 6

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
Q1a	Me	Q3a	Q1d	Me	Q3a
Q1a	Me	Q3b	Q1d	Me	Q3b
Q1a	Me	Q3c	Q1d	Me	Q3c
Q1a	Me	Q3d	Q1d	Me	Q3d
Q1a	Me	Q3e	Q1d	Me	Q3e
Q1a	Me	Q3f	Q1d	Me	Q3f
Q1b	Me	Q3a	Q1e	Me	Q3a
Q1b	Me	Q3b	Q1e	Me	Q3b
Q1b	Me	Q3c	Q1e	Me	Q3c
Q1b	Me	Q3d	Q1e	Me	Q3d
Q1b	Me	Q3e	Q1e	Me	Q3e
Q1b	Me	Q3f	Q1e	Me	Q3f
Q1c	Me	Q3a	Q1f	Me	Q3a
Q1c	Me	Q3b	Q1f	Me	Q3b
Q1c	Me	Q3c	Q1f	Me	Q3c
Q1c	Me	Q3d	Q1f	Me	Q3d
Q1c	Me	Q3e	Q1f	Me	Q3e
Q1c	Me	Q3f	Q1f	Me	Q3f

24) Сполуки у відповідності до пунктів 16)-23), де R<sup>2</sup> перетворений на атом водню, таутмери, проліки або фармацевтично прийнятні солі сполук або їхні сольвати.

25) Сполуки у відповідності до пунктів 16)-23), де R<sup>2</sup> перетворений на трифторметильну групу, таутмери, проліки або фармацевтично прийнятні солі сполук або їхні сольвати.

26) Сполуки у відповідності до пунктів 16)-23), де R<sup>2</sup> перетворений на етильну групу, таутмери,

проліки або фармацевтично прийнятні солі сполук або їхні сольвати.

27) Сполуки у відповідності до пунктів 16)-23), де R<sup>2</sup> перетворений на n-пропільну групу, таутмери, проліки або фармацевтично прийнятні солі сполук або їхні сольвати.

28) Сполуки у відповідності до пунктів 16)-23), де R<sup>2</sup> перетворений на i-пропільну групу, таутмери, проліки або фармацевтично прийнятні солі сполук або їхні сольвати.

29) Сполуки у відповідності до пунктів 16)-28), де  $R^4$  перетворений на метильну групу, таутмери, проліки або фармацевтично прийнятні солі сполук або їхні сольвати.

30) Сполуки у відповідності до пунктів 16)-28), де  $R^4$  перетворений на трифторметильну групу, таутмери, проліки або фармацевтично прийнятні солі сполук або їхні сольвати.

31) Сполуки у відповідності до пунктів 16)-28), де  $R^4$  перетворений на етильну групу, таутмери, проліки або фармацевтично прийнятні солі сполук або їхні сольвати.

32) Активатори рецептора тромбопоетину, що містять сполуки у відповідності до пунктів 1)-31), таутмери, проліки або фармацевтично прийнятні солі сполук або їхні сольвати як активний інгредієнт.

33) Профілактичні, терапевтичні і поліпшуючі стан засоби для захворювань, проти яких ефективною є активація рецептора тромбопоетину, що містять активатори рецептора тромбопоетину у відповідності до п.32) як активний інгредієнт.

34) Засоби для збільшення кількості тромбоцитів, що містять активатор рецептора тромбопоетину у відповідності до п.32) як активний інгредієнт.

35) Лікарські засоби, що містять сполуки у відповідності до пунктів 1)-31) або сполуки, представлені формулою (I), таутмери, проліки або фармацевтично прийнятні солі сполук або їхні сольвати як активний інгредієнт.

У даному винаході сполуки у відповідності до даного винаходу, представлені формулою (I), можуть бути присутніми у вигляді таутмерів або геометричних ізомерів, що піддаються ендоциклічній або екзоциклічній ізомеризації, сумішей таутмерів або геометричних ізомерів або їхніх сумішей. Коли сполуки у відповідності до даного винаходу мають асиметричний центр незалежно від того, чи є то результатом ізомеризації, чи ні, сполуки у відповідності до даного винаходу можуть бути присутніми у вигляді розчинених оптичних ізомерів або у вигляді сумішей, що містять їх у визначених співвідношеннях.

Сполуки у відповідності до даного винаходу, представлені формулою (I), або їх фармацевтично прийнятні солі можуть бути присутніми у вигляді довільних кристалів або довільних гідратів в залежності від умов їх одержання. Даний винахід охоплює ці кристали, гідрати і суміші. Вони можуть бути присутніми у формі сольватів з органічними розчинниками, такими як, наприклад, ацетон, етанол і тетрагідрофуран, і даний винахід охоплює будь-яку з цих форм.

Сполуки у відповідності до даного винаходу, представлені формулою (1), можуть бути перетворені у фармацевтично прийнятні солі або можуть бути вивільнені з отриманих солей, якщо це необхідно. Фармацевтично прийнятними солями відповідно до даного винаходу можуть бути, наприклад, солі лужних металів (таких як, наприклад, літій, натрій і калій), лужноземельних металів (таких як, наприклад, магній і кальцій), амонію, органічних основ і амінокислот. Вони можуть бути солями неорганічних кислот (таких як, наприклад, хлорис-

товоднева кислота, бромистоводнева кислота, фосфорна кислота і сірчана кислота) і органічних кислот (таких як, наприклад, оцтова кислота, лимонна кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, винна кислота, бензолсульфонова кислота і р-толуолсульфонова кислота).

Сполуки, що служать як проліки, являють собою похідні у відповідності до даного винаходу, які містять групи, що можуть розкладатися хімічно або метаболічно, які дозволяють одержати фармакологічно активні сполуки у відповідності до даного винаходу у результаті сольволізу або у фізіологічних умовах *in vivo*. Способи вибору або одержання підходящих проліків розкриті, наприклад, у Design of Prodrug (Elsevier, Amsterdam 1985). У даному винаході, коли сполука містить гідроксильну групу, як проліки можуть бути згадані, наприклад, ацилоксильні похідні, отримані у результаті реакції сполуки з підходящими ацилгалогенідами або підходящими ангідридами карбонових кислот. Ацилоксильні групи, які є особливо переважними як проліки, включають  $-OCOC_2H_5$ ,  $-OCO(t-Bu)$ ,  $-OCOC_{15}H_{31}$ ,  $-OCO(m-CO_2Na-Ph)$ ,  $-OCOCH_2CH_2CO_2Na$ ,  $-OCOCH(NH_2)CH_3$ ,  $-OCOCN(CH_3)_2$  і подібні групи. Коли сполука у відповідності до даного винаходу містить аміногрупу, як проліки можуть бути згадані, наприклад, амідні похідні, отримані у результаті реакції сполуки, яка містить аміногрупу, з підходящими змішаними галогенангідридами або підходящими змішаними ангідридами карбонових кислот. Амідні, які є особливо переважними як проліки, включають  $-NHCO(CH_2)_{20}OCH_3$ ,  $-NHCOCH(NH_2)CH_3$  і подібні групи. Коли сполука у відповідності до даного винаходу містить карбоксильну групу, як проліки можуть бути згадані, наприклад, складні ефіри карбонових кислот з аліфатичними спиртами або складні ефіри карбонових кислот, отримані у результаті реакції з гідроксильною групою, яка не містить спирт, 1,2- або 1,3-дигліцеридів. Особливо переважними проліками є метилові ефіри й етилові ефіри.

Профілактичні, терапевтичні і поліпшуючі стан засоби, що застосовуються при захворюваннях, проти яких ефективною є активація рецептора тромбопоетину, або засоби, які збільшують кількість тромбоцитів, що містять активатори рецептора тромбопоетину у відповідності до даного винаходу як активний інгредієнт, можуть застосовуватися, як правило, у вигляді лікарських препаратів, призначених для перорального прийому, наприклад, у вигляді таблеток, капсул, порошку, гранул, пігулок і сиропу, для ректального введення, трансдермального введення або ін'єкцій. Засоби у відповідності до даного винаходу можуть вводитися у вигляді окремого терапевтичного засобу або у вигляді суміші з іншими терапевтичними засобами. Хоча вони і можуть вводитися в тому вигляді, у якому вони знаходяться, як правило, вони вводяться у вигляді лікарських композицій. Ці фармацевтичні форми можуть бути отримані шляхом додавання фармакологічно і фармацевтично прийнятних добавок відомими способами. А саме, для лікарських препаратів, призначених для перорального прийому, як пра-

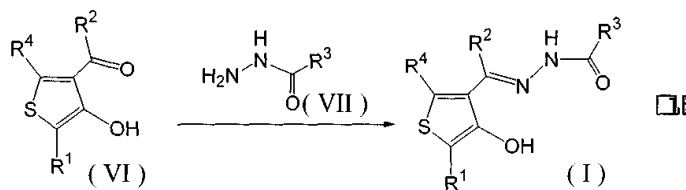
вило, можуть бути використані традиційні наповнювачі, змащувальні засоби, зв'язувальні засоби, розщеплювальні засоби, змочувальні засоби, пом'якшувальні засоби і засоби для утворення покриттів. Рідкі лікарські форми, призначені для перорального прийому, можуть бути присутніми у вигляді водних або масляних суспензій, розчинів, емульсій, сиропів або еліксирів або можуть подаватися у вигляді сухих сиропів, що перед вживанням варто змішувати з водою або іншими підходящими розчинниками. Такі рідкі лікарські форми можуть містити традиційні добавки, наприклад, суспендуючі засоби, віддушки, розріджуючі засоби і емульгатори. При ректальному введенні вони можуть застосовуватися у вигляді супозиторіїв. Супозиторії можуть використовувати як основу підходящу речовину, наприклад, масло-какао, лауриновий жир, Масrogol, гліцерожелатин, Witepsol, стеарат натрію і їх суміші і, якщо необхідно, містити емульгатор, суспендуючий засіб, консервант і тому подібне. Для ін'єкцій з метою одержання водних дозованих форм або дозованих форм, які перед вживанням треба розбавляти, можуть бути використані такі фармацевтичні інгредієнти, як, наприклад, дистильована вода для ін'єкцій, фізіологічний розчин, 5%-ний розчин глюкози, пропіленгліколь і інші розчинники або стабілізуючі засоби, регулятор pH, ізотонізуючий засіб і стабілізатор.

Доза лікарських засобів у відповідності до даного винаходу для введення людині складає, як правило, приблизно від 0,1 до 1000мг/людина/день при пероральному або ректальному прийомі ліків і приблизно від 0,05 до 500мг/людина/день при ін'єкціях для дорослих, хоча це залежить від віку і стану пацієнта. Наведені вище межі є простими прикладами, і дозу варто встановлювати, виходячи зі стану пацієнта.

Даний винахід застосовується в тих випадках, коли від використання сполук, що мають спорідне-

ність до рецептора тромбопоетину і діють як агоністи рецептора тромбопоетину, очікується поліпшення патологічних станів. У цьому зв'язку можуть бути згадані, наприклад, гематологічні розлади, супроводжувані аномальною кількістю тромбоцитів. Більш конкретно, винахід є ефективним при лікуванні або профілактиці захворювань людини і ссавців, викликаних аномальним мегакаріопоезом, особливо тих, котрі супроводжуються тромбоцитопенією. Приклади таких захворювань включають тромбоцитопенію, що супроводжує хіміотерапію або радіотерапію при лікуванні раку, тромбоцитопенію, викликану пересадженням кісткового мозку, хірургічним втручанням і серйозними інфекціями або шлунково-кишковою кровотечею, однак ці захворювання не обмежуються згаданими вище. Типова тромбоцитопенія, наприклад, апластична анемія, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, мієлодиспластичний синдром, гепатит, ВІЛ-інфекція і тромбопоетинова недостатність, також є мішенями для лікарських засобів у відповідності до даного винаходу. Даний винахід може використовуватися як мобілізуючий засіб для периферійних стовбурних клітин, як стимулятор диференціації мегакаріобластичних або мегакаріоцитичних лейкозних клітин і як засіб для збільшення кількості тромбоцитів для донорів тромбоцитів. Крім того, потенційне застосування включає терапевтичний ангіогенез, заснований на диференціації і проліферації судинних ендотеліальних клітин і ендотеліальних прабатьківських клітин, профілактику і лікування артеріосклерозу, інфаркту міокарда, нестабільної ангіни, обтураючої хвороби периферійних артерій, однак і тут немає ніяких обмежень.

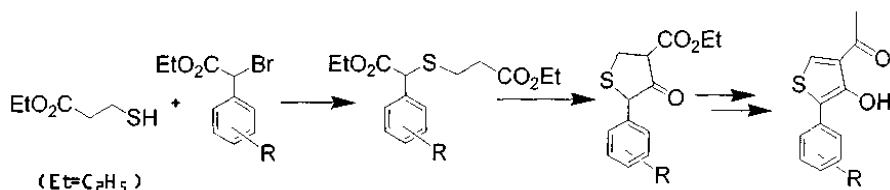
Сполуки, представлені формулою (I), можуть бути отримані способом, представленим формулою (I), що наведена нижче.



Реакція сполуки (IV) зі сполукою -NH<sub>2</sub> (VII) у розчиннику і, якщо це необхідно, у присутності каталізатора, в умовах нагрівання з перемішуванням дозволяє одержати цільову сполуку або її прекурсор. Прекурсор може бути підданий, якщо це необхідно, гідролізові, зняттю захисту, відновленню або окислюванню до цільової сполуки. Сполуки у відповідності до даного винаходу, як правило, можуть бути піддані очищенню методом колонкової хроматографії, тонкошарової хромато-

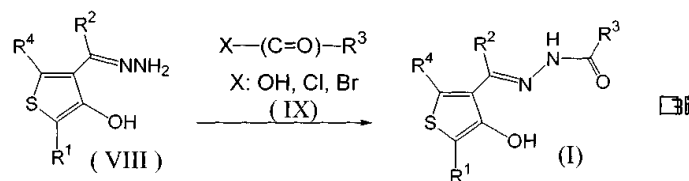
графії, високоефективної рідинної хроматографії (HPLC) або високоефективної рідинної хроматографії/мас-спектрометрії (LC-MS) і, якщо це необхідно, вони можуть бути одержані з високим ступенем очищення перекристалізацією або промиванням у розчинниках.

Що стосується синтезу проміжних сполук (VI), то в цьому зв'язку можна, наприклад, звернутися до способу, розкритому в JP-A-48-026755.



Що стосується синтезу сполук -NH<sub>2</sub> (VII), то в цьому зв'язку можна, наприклад, звернутися до способів, розкритих в *Synthetic Commun.*, 28(7), 1223-1231 (1998), *J. Chem. Soc.*, 1225 (1948) і *J. Chem. Soc.*, 2831 (1952).

Сполуки, представлені формулою (I), можуть бути також одержані способом, представленим формулою (3), ілюстрованою нижче.



Реакція сполуки (VIII) зі сполукою (IX) у розчиннику і, якщо це необхідно, у присутності каталізатора, засобу дегідроконденсації або основи, в умовах нагрівання з перемішуванням дозволяє одержати цільову сполуку або її прекурсор. Прекурсор може бути підданий, якщо це необхідно, гідролізові, зняттю захисту, відновленню або окислюванню до цільової сполуки. Сполуки у відповідності до даного винаходу, як правило, можуть бути піддані очищенню методом колонкової хроматографії, тонкошарової хроматографії, високоефективної рідинної хроматографії (HPLC) або високоефективної рідинної хроматографії/мас-спектрометрії (LC-MS) і, якщо це необхідно, вони можуть бути одержані з високим ступенем очищення перекристалізацією або промиванням у розчинниках.

Сполука (VIII) може бути одержана шляхом перемішування сполуки (VI) з гідразинном або його похідною в розчиннику і, якщо необхідно, у присутності каталізатора, в умовах нагрівання.

#### Приклади

Нижче даний винахід описаний більш докладно з посиланням на довідкові приклади синтезу, приклади синтезу, приклади випробувань і приклади технології приготування лікарських засобів. Слід, однак, розуміти, що даний винахід ніяким чином не обмежується цими конкретними прикладами.

<sup>1</sup>H ЯМР-аналіз проводився на частоті 300МГц, а заміри методом LC/MS здійснювалися за наступними умовами.

#### Умови LC/MS-замірів 1

Колонка: Waters SunFire C18 (3,5мкм, 4,6×30мм)

Елюент: ацетонітрил/0,1%-ний водний розчин мурашиної кислоти (10/90→30/70)

#### Умови LC/MS-замірів 2

Колонка: Waters SunFire C18 (3,5мкм, 4,6×30мм)

Елюент: ацетонітрил/0,1%-ний водний розчин мурашиної кислоти (10/90→60/40)

#### Умови LC/MS-замірів 3

Колонка: Waters SunFire C18 (3,5мкм, 4,6×30мм)

Елюент: ацетонітрил/0,1%-ний водний розчин мурашиної кислоти (10/90→85/15)

#### Умови LC/MS-замірів 4

Колонка: Waters Xterra MSC18 (5мкм, 4,6×50мм)

Елюент: ацетонітрил/0,1%-ний водний розчин мурашиної кислоти (10/90→30/70)

#### Умови LC/MS-замірів 5

Колонка: Waters Xterra MSC18 (5мкм, 4,6×50мм)

Елюент: ацетонітрил/0,1%-ний водний розчин мурашиної кислоти (10/90→60/40)

#### Умови LC/MS-замірів 6

Колонка: Waters Xterra MSC18 (5мкм, 4,6×50мм)

Елюент: ацетонітрил/0,1%-ний водний розчин мурашиної кислоти (10/90→85/15)

#### Умови LC/MS-замірів 7

Колонка: Waters Xterra MSC18 (5мкм, 4,6×50мм)

Елюент: ацетонітрил/0,1%-ний водний розчин мурашиної кислоти (20/80→100/0)

#### Умови LC/MS-замірів 8

Колонка: Waters Xterra MSC18 (3,5мкм, 2,1×20мм)

Елюент: ацетонітрил/0,2%-ний водний розчин мурашиної кислоти (20/80→90/10)

#### Довідковий приклад синтезу 1

Синтез 5-(4-ізопропілпіперазин-1-карбоніл)тіофен-2-карбогідрозиду

Розчин 59мг (0,02ммоль) метил-5-(4-ізопропілпіперазин-1-карбоніл)тіофен-2-карбоксилату розчинили в 2мл етанолу і піддали нагріванню разом з 100мкл гідразинмоногідрату при 80°C протягом 5 годин в умовах дефлегмації. Після охолодження реакційний розчин влили в рідку суміш 5мл води і 5мл насиченого водного

розчину хлориду натрію і екстрагували 20мл етилацетату і 20мл хлороформу.

Екстракт просушили над сульфатом магнію, а розчинник випарили при 40°C, у результаті чого було отримано 30мг цільового продукту, 5-(4-ізопропілпіперазин-1-карбоніл)тіофен-2-карбогідразиду (вихід 51%).

Морфологія: безбарвна тверда речовина

LC/MS: умови замірів 4, час утримання 0,32 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 297 [M+1]+

LC/MS (ESI-) m/z; 295 [M-1]-

Довідковий приклад синтезу 2

Синтез 5-(морфолін-4-карбоніл)тіофен-2-карбогідразиду

Цільовий продукт, 5-(морфолін-4-карбоніл)тіофен-2-карбогідрозид, був отриманий у відповідності до методики, викладеної у довідковому прикладі синтезу 1, з використанням метил-5-(4-ізопропілпіперазин-1-карбоніл)тіофен-2-карбоксилату (вихід 51%).

Морфологія: безбарвна тверда речовина

LC/MS: умови замірів 5, час утримання 0,34 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 256 [M+1]+

LC/MS (ESI-) m/z; 254 [M-1]-

Довідковий приклад синтезу 3

Синтез діетиламиду 5-гідразінокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти

Цільовий продукт, діетиламід 5-гідразінокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти, був отриманий у відповідності до методики, викладеної у довідковому прикладі синтезу 1, з використанням метил-5-(діетилкарбамоїл)тіофен-2-карбоксилату (вихід 89%).

Морфологія: тверда речовина білого кольору

LC/MS: умови замірів 8, час утримання 0,63 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 242 [M+1]+

Довідковий приклад синтезу 4

Синтез 5-(піролідін-1-карбоніл)тіофен-2-карбогідразиду

Цільовий продукт, 5-(піролідін-1-карбоніл)тіофен-2-карбогідрозид, був отриманий у відповідності до методики, викладеної у довідковому прикладі синтезу 1, з використанням метил-5-(піролідін-1-карбоніл)тіофен-2-карбоксилату.

Морфологія: тверда речовина білого кольору

LC/MS: умови замірів 8, час утримання 0,50 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 240 [M+1]+

Довідковий приклад синтезу 5

Синтез диметиламиду 5-гідразінокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти

Цільовий продукт, диметиламід 5-гідразінокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти, був отриманий у відповідності до методики, викладеної у довідковому прикладі синтезу 1, з використанням метил-5-(диметилкарбамоїл)тіофен-2-карбоксилату (вихід 23%).

Морфологія: безбарвна тверда речовина

LC/MS: умови замірів 6, час утримання 0,37 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 214 [M+1]+

LC/MS (ESI-) m/z; 212 [M-1]-

Довідковий приклад синтезу 6

Синтез 2-метоксиетиламиду 5-гідразінокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти

Цільовий продукт, 2-метоксиетиламід 5-гідразінокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти, був отриманий у відповідності до методики, викладеної у довідковому прикладі синтезу 1, з використанням метил-5-(2-метоксиетилкарбамоїл)тіофен-2-карбоксилату (вихід 84%).

Морфологія: тверда речовина білого кольору

LC/MS: умови замірів 1, час утримання 0,34 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 244 [M+1]+

LC/MS (ESI-) m/z; 242 [M-1]-

Довідковий приклад синтезу 7

Синтез 3-піридиламіду 5-гідразінокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти

Цільовий продукт, 3-піридиламід 5-гідразінокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти, був отриманий у відповідності до методики, викладеної у довідковому прикладі синтезу 1, з використанням метил-5-(3-піридилкарбамоїл)тіофен-2-карбоксилату (вихід 78%).

Морфологія: безбарвна тверда речовина

LC/MS: умови замірів 1, час утримання 0,34 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 263 [M+1]+

LC/MS (ESI-) m/z; 261 [M-1]-

Довідковий приклад синтезу 8

Синтез 2-хлор-4-гідразінокарбоніл-N-(2-гідроксиетил)бензаміду

Цільовий продукт, 2-хлор-4-гідразінокарбоніл-N-(2-гідроксиетил)бензамід, був отриманий у відповідності до методики, викладеної у довідковому прикладі синтезу 1, з використанням метилового ефіру метил-3-хлор-N-(2-гідроксиетил)терефталевої кислоти (вихід 66%).

Морфологія: безбарвна тверда речовина

LC/MS: умови замірів 2, час утримання 0,32 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 258, 260 [M+1]+

LC/MS (ESI-) m/z; 256, 258 [M-1]-

Довідковий приклад синтезу 9

Синтез 5-(2-ціанобутирил)тіофен-2-карбогідразиду

Метил-5-(2-ціанобутирил)тіофен-2-карбоксилат

До розчину бутиронітрилу (957мкл, 11ммоль) в тетрагідрофурані додали гексаметилдисилазид літію (12,5мл 1н. розчину тетрагідрофурану, 12,5ммоль) при -78°C, і отриманий розчин піддали перемішуванню протягом 1 години, потім його по краплях додали до розчину 5-метоксикарбонілтіофен-2-карбонілхлориду (1,02г, 5ммоль) в тетрагідрофурані при -78°C протягом 30 хвилин, після чого отриману реакційну суміш піддали перемішуванню при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник випарили, а реакційний розчин змішали з етилацетатом і промили насиченим водним розчином хлориду амонію і насиченим розчином хлориду натрію, після чого його очистили методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат =3/1), у результаті чого був одержаний цільовий продукт,

метил-5-(2-ціанобутирил)тіофен-2-карбоксилат (вихід 41%).

Морфологія: тверда речовина жовтого кольору  
LC/MS: умови замірів 3, час утримання 2,45 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 238 [M+1]+

LC/MS (ESI-) m/z; 236 [M-1]-

5-(2-Ціанобутирил)тіофен-2-карбогідрозид

Розчин метил-5-(2-ціанобутирил)тіофен-2-карбоксилату (213мг, 0,90ммоль) в метанолі піддали перемішуванню разом з 0,1н. розчином гідроксиду калію в метанолі (9,0мл, 0,90ммоль) при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, а потім разом з гідразинмоногідратом (225мг, 4,50ммоль) при 80°C протягом 6 годин. Після додавання насиченого водного розчину хлориду натрію реакційний розчин екстрагували етилацетатом і просушили над безводним сульфатом магнію, після чого піддали концентруванню, у результаті чого був отриманий неочищений цільовий продукт.

Морфологія: тверда речовина жовтого кольору

Довідковий приклад синтезу 10

Синтез метил-2-піколіламіду 5-гідразінокарбонілтїофен-2-карбонової кислоти

Цільовий продукт, метил-2-піколіламід 5-гідразінокарбонілтїофен-2-карбонової кислоти, був отриманий у відповідності до методики, викладеної у довідковому прикладі синтезу 1, з використанням метил-5-(метил-2-піколіламідо)тіофен-2-карбоксилату (вихід 77%).

Морфологія: тверда речовина білого кольору

LC/MS: умови замірів 8, час утримання 0,45 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 291 [M+1]+

LC/MS (ESI-) m/z; 289 [M-1]-

Довідковий приклад синтезу 11

Синтез 3-піколіламіду 5-гідразінокарбонілтїофен-2-карбонової кислоти

Розчин метил-5-(3-піколілкарбамоїл)тіофен-2-карбоксилату (860мг, 3,11ммоль) в етанолі (34мл) піддали перемішуванню разом з гідразинмоногідратом (1,57мл, 31,1ммоль) при 85°C протягом 12 годин. Реакційний розчин піддали концентруванню, а потім перемішуванню разом з діетиловим ефіром при 0°C протягом 1 години. Осаджену тверду речовину відновили фільтруванням і промили рідкою сумішшю діетилового ефіру і етанолу і просушили, у результаті чого був отриманий цільовий продукт, 3-піколіламід 5-гідразінокарбонілтїофен-2-карбонової кислоти (вихід 92%).

Морфологія: тверда речовина білого кольору

LC/MS: умови замірів 1, час утримання 0,23 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 277 [M+1]+

LC/MS (ESI-) m/z; 275 [M-1]-

Довідковий приклад синтезу 12

Синтез 4-піколіламіду 5-гідразінокарбонілтїофен-2-карбонової кислоти

Цільовий продукт, 4-піколіламід 5-гідразінокарбонілтїофен-2-карбонової кислоти, був отриманий у відповідності до методики, викладеної у довідковому прикладі синтезу 11, з використанням метил-5-(метил-2-піколілкарбамоїл)тіофен-2-карбоксилату (вихід 81%).

Морфологія: тверда речовина білого кольору  
LC/MS: умови замірів 1, час утримання 0,23 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 277 [M+1]+

LC/MS (ESI-) m/z; 275 [M-1]-

Довідковий приклад синтезу 13

Синтез (фуран-2-ілметил)аміду 5-гідразінокарбонілтїофен-2-карбонової кислоти

Цільовий продукт, (фуран-2-ілметил)амід 5-гідразінокарбонілтїофен-2-карбонової кислоти, був отриманий у відповідності до методики, викладеної у довідковому прикладі синтезу 11, з використанням метил-5-(фуран-2-ілметилкарбамоїл)тіофен-2-карбоксилату (вихід 86%).

Морфологія: тверда речовина білого кольору

LC/MS: умови замірів 3, час утримання 1,50 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 266 [M+1]+

LC/MS (ESI-) m/z; 264 [M-1]-

Довідковий приклад синтезу 14

Синтез метиламіду 5-гідразінокарбонілтїофен-2-карбонової кислоти

Цільовий продукт, метиламід 5-гідразінокарбонілтїофен-2-карбонової кислоти, був отриманий у відповідності до методики, викладеної у довідковому прикладі синтезу 11, з використанням метил-5-(метилкарбамоїл)тіофен-2-карбоксилату (вихід 83%).

Морфологія: тверда речовина блідо-жовтого кольору

LC/MS: умови замірів 3, час утримання 0,37 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 200 [M+1]+

LC/MS (ESI-) m/z; 198 [M-1]-

Довідковий приклад синтезу 15

Синтез ізопропіламіду 5-гідразінокарбонілтїофен-2-карбонової кислоти

Цільовий продукт, ізопропіламід 5-гідразінокарбонілтїофен-2-карбонової кислоти, був отриманий у відповідності до методики, викладеної у довідковому прикладі синтезу 11, з використанням метил-5-(ізопропілкарбамоїл)тіофен-2-карбоксилату (вихід 45%).

Морфологія: тверда речовина білого кольору

LC/MS: умови замірів 2, час утримання 1,07 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 228 [M+1]+

LC/MS (ESI-) m/z; 226 [M-1]-

Довідковий приклад синтезу 16

Синтез 2-піколіламіду 5-гідразінокарбонілтїофен-2-карбонової кислоти

Цільовий продукт, 2-піколіламід 5-гідразінокарбонілтїофен-2-карбонової кислоти, був отриманий у відповідності до методики, викладеної у довідковому прикладі синтезу 11, з використанням метил-5-(2-піколілкарбамоїл)тіофен-2-карбоксилату (вихід 81%).

Морфологія: тверда речовина білого кольору

LC/MS: умови замірів 1, час утримання 0,28 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 277 [M+1]+

LC/MS (ESI-) m/z; 275 [M-1]-

Довідковий приклад синтезу 17

Синтез (2-піридин-4-іл)етиламід 5-гідразінокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти

Метил-5-[2-(піридин-4-іл)етилкарбамоїл]тіофен-2-карбоксилат (0,40г, 1,4ммоль) суспендували в рідкій суміші метанолу (4,0мл) і тетрагідрофурану (2,0мл) і залишили при 55°C, поки не було підтверджено перетворення отриманої суспензії у однорідний розчин жовтого кольору. Після додавання 80%-ного гідразинмоногідрату (0,17мл, 2,8ммоль) його залишили при 55°C на 24 години. Після додаткового додавання 80%-ного гідразинмоногідрату (0,17мл, 2,8ммоль) його залишили при 55°C на 4,5 години, а потім на 14 годин при кімнатній температурі. Осаджену тверду речовину відновили фільтруванням і просушили, у результаті чого був отриманий цільовий продукт, 2-піридин-4-іл)етиламід 5-гідразінокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти (вихід 82%).

Морфологія: тверда речовина білого кольору  
<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,86 (т, J=7,0Гц, 2H), 3,50 (дт, J=5,5 & 7,0Гц, 2H), 4,52 (ушир, с, 2H), 7,26 (д, J=6,0Гц, 2H), 8,46 (д, J=6,0Гц, 2H), 8,72 (т, J=5,5Гц, 1H), 9,90 (ушир, с, 1H).

Довідковий приклад синтезу 18

Синтез (1-метил-1H-піразол-5-ілметил)аміду 5-гідразінокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти

Розчин метил-5-(1-метил-1H-піразол-5-ілметилкарбамоїл)тіофен-2-карбоксилату (0,25г, 0,90ммоль) в метанолі (2,5мл) піддали перемішуванню разом з гідразинмоногідратом (0,17мл, 3,6ммоль) при 70°C протягом 3,5 годин. Осаджену тверду речовину відновили фільтруванням, промили хлороформом і просушили, у результаті чого був отриманий цільовий продукт, (1-метил-1H-піразол-5-ілметил)амід 5-гідразінокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти (вихід 49%).

Морфологія: тверда речовина білого кольору  
 LC/MS: умови замірів 2, час утримання 0,40 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 280 [M+1]<sup>+</sup>

LC/MS (ESI-) m/z; 278 [M-1]<sup>-</sup>

Довідковий приклад синтезу 19

Синтез (5-метилізоксазол-3-ілметил)аміду 5-гідразінокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти

Цільовий продукт, (5-метилізоксазол-3-ілметил)амід 5-гідразінокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти, був отриманий у відповідності до методики, викладеної у довідковому прикладі синтезу 18, з використанням метил-5-(5-метилізоксазол-3-ілметилкарбамоїл)тіофен-2-карбоксилату (вихід 47%).

Морфологія: тверда речовина білого кольору  
 LC/MS: умови замірів 2, час утримання 1,00 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 281 [M+1]<sup>+</sup>

LC/MS (ESI-) m/z; 279 [M-1]<sup>-</sup>

Довідковий приклад синтезу 20

Синтез (5-метилпіразин-2-ілметил)аміду 5-гідразінокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти

Розчин метил-5-(5-метилпіразин-2-ілметилкарбамоїл)тіофен-2-карбоксилату (304мг, 1,04ммоль) в метанолі (3мл) піддали перемішуванню разом з гідразинмоногідратом при 60°C протягом 12 годин. Після додавання хлороформу

його піддали перемішуванню при кімнатній температурі протягом 5 годин. Осаджену тверду речовину відновили фільтруванням, у результаті чого був отриманий цільовий продукт, (5-метилпіразин-2-ілметил)амід 5-гідразінокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти (вихід 72%).

Морфологія: тверда речовина білого кольору  
 LC/MS: умови замірів 3, час утримання 0,69 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 292 [M+1]<sup>+</sup>

LC/MS (ESI-) m/z; 290 [M-1]<sup>-</sup>

Довідковий приклад синтезу 21

Синтез (ізоксазол-5-ілметил)аміду 5-гідразінокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти

Цільовий продукт, (ізоксазол-5-ілметил)амід 5-гідразінокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти, був отриманий у відповідності до методики, викладеної у довідковому прикладі синтезу 18, з використанням метил-5-(ізоксазол-5-ілметилкарбамоїл)тіофен-2-карбоксилату (вихід 46%).

Морфологія: тверда речовина білого кольору  
 LC/MS: умови замірів 2, час утримання 0,62 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 267 [M+1]<sup>+</sup>

LC/MS (ESI-) m/z; 265 [M-1]<sup>-</sup>

Довідковий приклад синтезу 22

Синтез (3-метоксиізоксазол-5-ілметил)аміду 5-гідразінокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти

Цільовий продукт, (3-метоксиізоксазол-5-ілметил)амід 5-гідразінокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти, був отриманий у відповідності до методики, викладеної у довідковому прикладі синтезу 18, з використанням метил-5-(3-метоксиізоксазол-5-ілметилкарбамоїл)тіофен-2-карбоксилату (вихід 50%).

Морфологія: безбарвна тверда речовина  
 LC/MS: умови замірів 2, час утримання 1,25 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 297 [M+1]<sup>+</sup>

LC/MS (ESI-) m/z; 295 [M-1]<sup>-</sup>

Довідковий приклад синтезу 23

Синтез (1,5-диметил-1H-піразол-3-ілметил)аміду 5-гідразінокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти

Цільовий продукт, (1,5-диметил-1H-піразол-3-ілметил)амід 5-гідразінокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти, був отриманий у відповідності до методики, викладеної у довідковому прикладі синтезу 18, з використанням метил-5-(1,5-диметил-1H-піразол-3-ілметилкарбамоїл)тіофен-2-карбоксилату (вихід 59%).

Морфологія: тверда речовина білого кольору  
 LC/MS: умови замірів 2, час утримання 1,00 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 294 [M+1]<sup>+</sup>

LC/MS (ESI-) m/z; 292 [M-1]<sup>-</sup>

Довідковий приклад синтезу 24

Синтез (піразин-2-ілметил)аміду 5-гідразінокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти

Цільовий продукт, (піразин-2-ілметил)амід 5-гідразінокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти, був отриманий у відповідності до методики, викладеної у довідковому прикладі синтезу 18, з використанням метил-5-(піразин-2-



ілметилкарбамоїл)тіофен-2-карбоксилату (вихід 82%).

Морфологія: тверда речовина білого кольору

LC/MS: умови замірів 2, час утримання 0,37 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 278 [M+1]<sup>+</sup>

LC/MS (ESI-) m/z; 276 [M-1]<sup>-</sup>

Довідковий приклад синтезу 25

а) Синтез 4-[[5-(метоксикарбоніл)тіофен-2-карбоксамідо]метил]піридин-1-оксиду

Розчин 4-піколіламід

5-гідразінокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти (0,20г, 0,72ммоль), приготованого у відповідності до довідкового прикладу синтезу 12, в хлороформі (4,0мл) піддали перемішуванню разом з 65%-ною (за масовою часткою) т-хлорпербензойною кислотою (0,21г, 0,80ммоль) протягом 9 годин при кімнатній температурі, потім залишили на 18 годин, після чого піддали концентруванню до сухості в умовах зниженого тиску. До залишку додали хлороформ (30мл), насичений водний гідрогенкарбонат натрію (3мл) і воду (7мл), а органічний шар відокремили. Водяний шар екстрагували хлороформом (10 мл×2) і гарячим хлороформом (10мл × 1). Одержаний органічний шар піддали концентруванню, у результаті чого був отриманий цільовий неочищений продукт, 4-[[5-(метоксикарбоніл)тіофен-2-карбоксамідо]метил]піридин-1-оксид (чистота 80% мас, вихід 62%).

Морфологія: тверда речовина білого кольору

LC/MS: умови замірів 2, час утримання 1,77 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 293 [M+1]<sup>+</sup>

LC/MS (ESI-) m/z; 291 [M-1]<sup>-</sup>

б) Синтез 4-[[5-гідразінокарбоніл)тіофен-2-карбоксамідо]метил]піридин-1-оксиду

4-[[5-(Метоксикарбоніл)тіофен-2-

карбоксамідо]метил]піридин-1-оксид (0,12г, 0,34ммоль), приготований у відповідності до описаного вище способу, суспендували в метанолі (2,0мл) і залишили при 60°C. Після додавання 80%-ного гідразинмоногідрата (0,082мл, 1,4ммоль) його залишили на 3,5 години при 60°C, а потім на 5,5 години при кімнатній температурі і на 11,5 години при 0°C. Осаджену тверду речовину відновили фільтруванням і просушили, у результаті чого був отриманий цільовий продукт, 4-[[5-гідразінокарбоніл)тіофен-2-карбоксамідо]метил]піридин-1-оксид (вихід 51%).

Морфологія: тверда речовина блідо-жовтого кольору

LC/MS: умови замірів 2, час утримання 0,37 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 293 [M+1]<sup>+</sup>

LC/MS (ESI-) m/z; 291 [M-1]<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4,42 (ушир, с, 2H), 4,51 (ушир, с, 0,7H), 7,32 (д, J=7,0Гц, 2H), 7,68 (д, J=4,0Гц, 1H), 7,75 (д, J=7,0Гц, 1H), 8,17 (д, J=7,0Гц, 2H), 9,25 (т, J=6,0Гц, 0,3H), 9,92 (ушир, с, 0,3H).

Довідковий приклад синтезу 26

Синтез 3-(піридин-4-іл)пропіламід 5-гідразінокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти

До розчину метил-5-[3-(піридин-4-іл)пропілкарбамоїл]тіофен-2-карбоксилату (0,28г,

0,92ммоль) в метанолі (10мл) додали 80%-ний гідразинмоногідрат (0,17мл, 2,8ммоль), і реакційний розчин залишили на 95 годин при 50°C. Після додаткового додавання 80%-ного гідразинмоногідрату (0,17мл, 2,8ммоль) його залишили на інші 14 годин при 55°C, після чого піддали концентруванню до сухості шляхом випаровування розчинника в умовах зниженого тиску. До залишку додали метанол (2мл), і отриманий розчин помістили у пристрій для обробки ультразвуком. Осаджену тверду речовину відновили фільтруванням і просушили, у результаті чого був отриманий цільовий продукт, 3-(піридин-4-іл)пропіламід 5-гідразінокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти (вихід 61%).

Морфологія: тверда речовина білого кольору

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,84 (тт, J=7,5 & 6,5Гц, 2H), 2,64 (т, J=7,5Гц, 2H), 3,25 (дт, J=5,5 & 6,5Гц, 2H), 4,54 (ушир, с, 1,6H), 7,26 (д, J=6,0Гц, 2H), 7,65 (д, J=4,0Гц, 1H), 7,67 (д, J=4,0Гц, 1H), 8,45 (д, J=6,0Гц, 2H), 8,65 (ушир, т, J=5,5Гц, 0,9H), 9,90 (ушир, с, 0,9H).

Довідковий приклад синтезу 27

Синтез (1-метил-1H-імідазол-5-ілметил)амід 5-гідразінокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти

Цільовий продукт, (1-метил-1H-імідазол-5-ілметил)амід 5-гідразінокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти, був отриманий у відповідності до методики, викладеної у довідковому прикладі синтезу 18, з використанням метил-5-(1-метил-1H-імідазол-5-ілметилкарбамоїл)тіофен-2-карбоксилату (вихід 70%).

Морфологія: тверда речовина блідо-жовтого кольору

LC/MS: умови замірів 3, час утримання 0,30 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 280 [M+1]<sup>+</sup>

LC/MS (ESI-) m/z; 278 [M-1]<sup>-</sup>

Довідковий приклад синтезу 28

Синтез 5-(3-гідроксипіролідін-1-карбоніл)тіофен-2-карбогідрозиду

Цільовий продукт, 5-(3-гідроксипіролідін-1-карбоніл)тіофен-2-карбогідрозид, був отриманий у відповідності до методики, викладеної у довідковому прикладі синтезу 18, з використанням метил-5-(3-гідроксипіролідін-1-карбоніл)тіофен-2-карбоксилату (вихід 53%).

Морфологія: тверда речовина білого кольору

Приклад синтезу 1

Синтез {1-[5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліден}гідрозиду 5-(4-ізопропілпіперазин-1-карбоніл)тіофен-2-карбонової кислоти

Гідрохлорид {1-[5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліден}гідрозиду 5-(4-ізопропілпіперазин-1-карбоніл)тіофен-2-карбонової кислоти

Розчин 28мг 2-(3,4-дихлорфеніл)-3-гідрокси-4-метилкарбонілтіофену (синтезованого у відповідності до WO 2004/108683) і 29,7мг 5-(4-ізопропілпіперазин-1-карбоніл)тіофен-2-карбогідрозиду, приготованого у відповідності до довідкового прикладу синтезу 1, в 2мл ізопропілового спирту піддали нагріванню разом з 3мг моногідрату р-тозілової кислоти і 25мкл (1 еквівалент)

4н. суміші хлористий водень/діоксан протягом 8 годин при 105°C. Потім реакційний розчин піддали нагріванню разом з 2мл диметилформаміду протягом 5 годин при 105°C, після чого охолодили до кімнатної температури. Осаджену тверду речовину відновили фільтруванням і промили 1мл ізопропілового спирту і 1мл хлороформу, а отримані кристали просушили, у результаті чого був отриманий цільовий продукт (вихід 54%).

Морфологія: безбарвна тверда речовина

LC/MS: умови замірів 5, час утримання 3,80 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 565, 567 [M+1]+

LC/MS (ESI-) m/z; 563, 565 [M-1]-

{1-[5-(3,4-Дихлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліден}гідразид 5-(4-ізопропілпіперазин-1-карбоніл)тіофен-2-карбонової кислоти

Гідрохлорид {1-[5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліден}гідразиду 5-(4-ізопропілпіперазин-1-карбоніл)тіофен-2-карбонової кислоти (14мг, 0,025ммоль) суспендували в метанолі (2,7мл) і додали 0,1н. розчин гідроксиду калію в метанолі (0,24мл) і метанол (5,4мл). Суспензію нагріли в 50°C і піддали концентруванню до сухості в умовах зниженого тиску, у результаті чого був отриманий цільовий продукт (вихід 100%).

Морфологія: тверда речовина світло-коричневого кольору

Приклад синтезу 2

Синтез калієвої солі {1-[5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліден}гідразиду 5-(морфолін-4-карбоніл)тіофен-2-карбонової кислоти

{1-[5-(3,4-Дихлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліден}гідразид 5-(морфолін-4-карбоніл)тіофен-2-карбонової кислоти

28мг 2-(3,4-дихлорфеніл)-3-гідрокси-4-метилкарбонілтіофену і 26мг 5-(морфолін-4-карбоніл)тіофен-2-карбогідразиду, приготованого у відповідності до довідкового прикладу синтезу 2, піддали нагріванню в ізопропіловому спирті разом з 3мг моногідрату р-тозілової кислоти протягом 18 годин при 105°C, після чого охолодили до кімнатної температури. Осаджену тверду речовину відновили фільтруванням і промили 1мл ізопропілового спирту, а отримані кристали просушили, у результаті чого був отриманий цільовий продукт (вихід 86%).

Морфологія: тверда речовина блідо-жовтого кольору

LC/MS: умови замірів 5, час утримання 4,89 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 524, 526 [M+1]+

LC/MS (ESI-) m/z; 522, 524 [M-1]-

Калієва сіль {1-[5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліден}гідразиду 5-(морфолін-4-карбоніл)тіофен-2-карбонової кислоти

{1-[5-(3,4-Дихлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліден}гідразид 5-(морфолін-4-карбоніл)тіофен-2-карбонової кислоти (20мг, 0,038ммоль) суспендували в метанолі (2,4мл) і додали 0,1н. розчину гідроксиду калію в метанолі (0,38мл), а потім додали метанол (5,6мл). Суспензію нагріли до 50°C і піддали концентруванню до

сухості в умовах зниженого тиску, у результаті чого був отриманий цільовий продукт (вихід 100%).

Приклад синтезу 3

Синтез калієвої солі діетиламід 5-{1-[5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліден}гідразинокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти

Діетиламід 5-{1-[5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліден}гідразинокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти

Синтез здійснювали у відповідності до методики, викладеної у прикладі синтезу 2, шляхом використання 2-(3,4-дихлорфеніл)-3-гідрокси-4-метилкарбонілтіофену і діетиламід 5-гідразинокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти, приготованого у відповідності до довідкового прикладу синтезу 3 (вихід 76%).

Морфологія: тверда речовина блідо-жовтого кольору

LC/MS: умови замірів 5, час утримання 5,82 (хвилин)

LC/MS (ESI+)m/z; 510, 512 [M+1]+

LC/MS (ESI-) m/z; 508, 510 [M-1]-

Калієва сіль діетиламід 5-{1-[5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліден}гідразинокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти

Синтез здійснювали у відповідності до методики, викладеної у прикладі синтезу 2, шляхом використання діетиламід 5-{1-[5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліден}гідразинокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти (вихід 100%).

Морфологія: тверда речовина оранжевого кольору

Приклад синтезу 4

Синтез калієвої солі {1-[5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліден}гідразиду 5-(піролідін-1-карбоніл)тіофен-2-карбонової кислоти

{1-[5-(3,4-Дихлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліден}гідразид 5-(піролідін-1-карбоніл)тіофен-2-карбонової кислоти

Синтез здійснювали у відповідності до методики, викладеної у прикладі синтезу 2, шляхом використання 2-(3,4-дихлорфеніл)-3-гідрокси-4-метилкарбонілтіофену і 5-(піролідін-1-карбоніл)тіофен-2-карбогідразиду, приготованого у відповідності до довідкового прикладу синтезу 4 (вихід 94%).

Морфологія: тверда речовина блідо-жовтого кольору

LC/MS: умови замірів 5, час утримання 5,34 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 508, 510 [M+1]+

LC/MS (ESI-) m/z; 506, 508 [M-1]-

Калієва сіль {1-[5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліден}гідразиду 5-(піролідін-1-карбоніл)тіофен-2-карбонової кислоти

Синтез здійснювали у відповідності до методики, викладеної у прикладі синтезу 2, шляхом використання {1-[5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліден}гідразиду 5-

(піролідин-1-карбоніл)тіофен-2-карбонової кислоти (вихід 100%).

Морфологія: тверда речовина оранжевого кольору

Приклад синтезу 5

Синтез калієвої солі диметиламід 5-{1-[5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразинокарбоніл}тіофен-2-карбонової кислоти

Диметиламід 5-{1-[5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразинокарбоніл}тіофен-2-карбонової кислоти

Синтез здійснювали у відповідності до методики, викладеної у прикладі синтезу 2, шляхом використання 2-(3,4-дихлорфеніл)-3-гідрокси-4-метилкарбонілтіофену і диметиламід 5-гідразинокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти, приготованого у відповідності до довідкового прикладу синтезу 5 (вихід 65%).

Морфологія: безбарвна тверда речовина

LC/MS: умови замірів 5, час утримання 4,93 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 482, 484 [M+1]+

LC/MS (ESI-) m/z; 480, 482 [M-1]-

Калієва сіль диметиламід 5-{1-[5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразинокарбоніл}тіофен-2-карбонової кислоти

Синтез здійснювали у відповідності до методики, викладеної у прикладі синтезу 2, шляхом використання диметиламід 5-{1-[5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразинокарбоніл}тіофен-2-карбонової кислоти (вихід 100%).

Морфологія: тверда речовина оранжевого кольору

Приклад синтезу 6

Синтез калієвої солі 2-метоксиетиламід 5-{1-[5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразинокарбоніл}тіофен-2-карбонової кислоти

2-Метоксиетиламід 5-{1-[5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразинокарбоніл}тіофен-2-карбонової кислоти

Синтез здійснювали у відповідності до методики, викладеної у прикладі синтезу 2, шляхом використання 2-(3,4-дихлорфеніл)-3-гідрокси-4-метилкарбонілтіофену і 2-метоксиетиламід 5-гідразинокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти, приготованого у відповідності до довідкового прикладу синтезу 6 (вихід 80%).

Морфологія: тверда речовина блідо-жовтого кольору

LC/MS: умови замірів 7, час 3,15 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 512, 514 [M+1]+

LC/MS (ESI-) m/z; 510, 512 [M-1]-

Калієва сіль 2-метоксиетиламід 5-{1-[5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразинокарбоніл}тіофен-2-карбонової кислоти

Синтез здійснювали у відповідності до методики, викладеної у прикладі синтезу 2, шляхом використання 2-метоксиетиламід 5-{1-[5-(3,4-

дихлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразинокарбоніл}тіофен-2-карбонової кислоти (вихід 100%).

Морфологія: тверда речовина оранжевого кольору

Приклад синтезу 7

Синтез калієвої солі 3-піридиламід 5-{1-[5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразинокарбоніл}тіофен-2-карбонової кислоти

3-Піридиламід 5-{1-[5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразинокарбоніл}тіофен-2-карбонової кислоти

28мг 2-(3,4-дихлорфеніл)-3-гідрокси-4-метилкарбонілтіофену і 26мг 3-піридиламід 5-гідразинокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти розчинили в 2мл диметилсульфоксиду і піддали нагріванню протягом 18 годин при 100°C, після чого розчинник випарили. Цільовий продукт був отриманий у результаті перекристалізації з суміші хлороформ/діетиловий ефір (вихід 94%).

Морфологія: тверда речовина блідо-жовтого кольору

LC/MS: умови замірів 2, час утримання 4,02 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 531, 533 [M+1]+

LC/MS (ESI-) m/z; 529, 531 [M-1]-

Калієва сіль 3-піридиламід 5-{1-[5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразинокарбоніл}тіофен-2-карбонової кислоти

Синтез здійснювали у відповідності до методики, викладеної у прикладі синтезу 2, шляхом використання 3-піридиламід 5-{1-[5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразинокарбоніл}тіофен-2-карбонової кислоти (вихід 76%).

Морфологія: тверда речовина оранжевого кольору

Приклад синтезу 8

Синтез діетиламід 5-{1-[5-(4-трифторметилфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразинокарбоніл}тіофен-2-карбонової кислоти

Синтез здійснювали у відповідності до методики, викладеної у прикладі синтезу 2, шляхом використання 2-(4-трифторметилфеніл)-3-гідрокси-4-метилкарбонілтіофену (синтезованого у відповідності до WO 2004/108683) і діетиламід 5-гідразинокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти, приготованого у відповідності до довідкового прикладу синтезу 3 (вихід 67%).

Морфологія: тверда речовина блідо-жовтого кольору

LC/MS: умови замірів 6, час утримання 3,82 (хвилин)

LC/MS (ESI-) m/z; 508 [M-1]-

Приклад синтезу 9

Синтез калієвої солі {1-[5-(4-трифторметилфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразиду 5-(4-ізопропілпіперазин-1-карбоніл)тіофен-2-карбонової кислоти

{1-[5-(4-Трифторметилфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразид 5-(4-

ізопропілпіперазин-1-карбонілтіофен-2-карбонової кислоти

Синтез здійснювали у відповідності до методики, викладеної у прикладі синтезу 7, шляхом використання 2-(4-трифторметилфеніл)-3-гідрокси-4-метилкарбонілтіофену і 5-(4-ізопропілпіперазин-1-карбонілтіофен-2-карбогідрозиду, приготованого у відповідності до довідкового прикладу синтезу 1 (вихід 55%).

Морфологія: тверда речовина жовтого кольору  
LC/MS: умови замірів 3, час утримання 2,49 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 565 [M+1]<sup>+</sup>

LC/MS (ESI-) m/z; 563 [M-1]<sup>-</sup>

Калієва сіль {1-[5-(4-трифторметилфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліден} гідрозиду 5-(4-ізопропілпіперазин-1-карбонілтіофен-2-карбонової кислоти

Синтез здійснювали у відповідності до методики, викладеної у прикладі синтезу 2, шляхом використання {1-[5-(4-трифторметилфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліден}гідрозиду 5-(4-ізопропілпіперазин-1-карбонілтіофен-2-карбонової кислоти (вихід 100%).

Морфологія: тверда речовина червоного кольору

Приклад синтезу 10

Синтез калієвої солі {1-[5-(4-трифторметилфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліден}гідрозиду 5-(піролідін-1-карбонілтіофен-2-карбонової кислоти

{1-[5-(4-Трифторметилфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліден}гідрозид 5-(піролідін-1-карбонілтіофен-2-карбонової кислоти

Синтез здійснювали у відповідності до методики, викладеної у прикладі синтезу 2, шляхом використання 2-(4-трифторметилфеніл)-3-гідрокси-4-метилкарбонілтіофену і 5-(піролідін-1-карбонілтіофен-2-карбогідрозиду, приготованого у відповідності до довідкового прикладу синтезу 4 (вихід 82%).

Морфологія: тверда речовина блідо-жовтого кольору

LC/MS: умови замірів 8, час утримання 5,10 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 508 [M+1]<sup>+</sup>

LC/MS (ESI-) m/z; 506 [M-1]<sup>-</sup>

Калієва сіль {1-[5-(4-трифторметилфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліден}гідрозиду 5-(піролідін-1-карбонілтіофен-2-карбонової кислоти

Синтез здійснювали у відповідності до методики, викладеної у прикладі синтезу 2, шляхом використання {1-[5-(4-трифторметилфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліден}гідрозиду 5-(піролідін-1-карбонілтіофен-2-карбонової кислоти (вихід 100%).

Морфологія: тверда речовина червоного кольору

Приклад синтезу 11

Синтез калієвої солі 2-хлор-4-{1-[5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліден}гідрозидокарбоніл-N-(2-гідроксиетил)бензаміду

2-Хлор-4-{1-[5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліден}гідрозидокарбоніл-N-(2-гідроксиетил)бензамід

До розчину 2-(3,4-дихлорфеніл)-3-гідрокси-4-метилкарбонілтіофену (40мг, 0,14ммоль) і 2-хлор-4-гідрозидокарбоніл-N-(2-гідроксиетил)бензаміду (43мг, 0,17ммоль), приготованого у відповідності до довідкового прикладу синтезу 8, в диметилформаміді (0,7мл) додали концентровану хлористоводневу кислоту (12мл, 0,14ммоль) при кімнатній температурі, і отриману суміш піддали перемішуванню протягом 1 дня при кімнатній температурі, після чого її піддали перемішуванню разом з 2-хлор-4-гідрозидокарбоніл-N-(2-гідроксиетил)бензамідом (18мг, 0,07ммоль) протягом 1 дня. Після додавання води отримані кристали відновили фільтруванням і просушили. Потім додали хлороформ, після чого отримані кристали відновили фільтруванням, у результаті чого був отриманий цільовий продукт (вихід 83%).

Морфологія: тверда речовина блідо-зеленого кольору

LC/MS: умови замірів 3, час утримання 3,42 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 526, 528 [M+1]<sup>+</sup>

LC/MS (ESI-) m/z; 524, 526 [M-1]<sup>-</sup>

Калієва сіль 2-хлор-4-{1-[5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліден}гідрозидокарбоніл-N-(2-гідроксиетил)бензаміду

Синтез здійснювали у відповідності до методики, викладеної у прикладі синтезу 2, шляхом використання 2-хлор-4-{1-[5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліден}гідрозидокарбоніл-N-(2-гідроксиетил)бензаміду (вихід 77%).

Морфологія: тверда речовина червоного кольору

Приклад синтезу 12

Синтез калієвої солі метил-2-піколіламиду 5-{1-[5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліден}гідрозидокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти

Метил-2-піколіламід 5-{1-[5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліден}гідрозидокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти

Синтез здійснювали у відповідності до методики, викладеної у прикладі синтезу 7, шляхом використання 2-(3,4-дихлорфеніл)-3-гідрокси-4-метилкарбонілтіофену і метил-2-піколіламиду 5-гідрозидокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти, приготованого у відповідності до довідкового прикладу синтезу 10 (вихід 66%).

Морфологія: тверда речовина блідо-жовтого кольору

LC/MS: умови замірів 3, час утримання 3,57 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 559, 561 [M+1]<sup>+</sup>

LC/MS (ESI-) m/z; 557, 559 [M-1]<sup>-</sup>

Калієва сіль метил-2-піколіламиду 5-{1-[5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліден}гідрозидокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти

Синтез здійснювали у відповідності до методики, викладеної у прикладі синтезу 2, шляхом використання метил-2-піколіламиду 5-{1-[5-(3,4-

дихлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразинокарбоніл}тіофен-2-карбонової кислоти (вихід 100%).

Морфологія: тверда речовина червоного кольору

Приклад синтезу 13

Синтез калієвої солі метил-2-піколіламіду 5-{1-[5-(4-трифторметилфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразинокарбоніл}тіофен-2-карбонової кислоти

Метил-2-піколіламід 5-{1-[5-(4-трифторметилфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразинокарбоніл}тіофен-2-карбонової кислоти

Синтез здійснювали у відповідності до методики, викладеної у прикладі синтезу 7, шляхом використання 2-(4-трифторметилр'єпу)-3-гідрокси-4-метилкарбонілтіофену і метил-2-піколіламіду 5-гідразинокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти, приготованого у відповідності до довідкового прикладу синтезу 10.

Морфологія: тверда речовина блідо-зеленого кольору

Калієва сіль метил-2-піколіламіду 5-{1-[5-(4-трифторметилфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразинокарбоніл}тіофен-2-карбонової кислоти

Синтез здійснювали у відповідності до методики, викладеної у прикладі синтезу 2, шляхом використання метил-2-піколіламіду 5-{1-[5-(4-трифторметилфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразинокарбоніл}тіофен-2-карбонової кислоти (вихід 100%).

Морфологія: тверда речовина оранжевого кольору

Приклад синтезу 14

Синтез калієвої солі {1-[5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразиду 5-(2-ціанобутирил)тіофен-2-карбонової кислоти

{1-[5-(3,4-Дихлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразид 5-(2-ціанобутирил)тіофен-2-карбонової кислоти

Синтез здійснювали у відповідності до методики, викладеної у прикладі синтезу 7, шляхом використання 2-(3,4-дихлорфеніл)-3-гідрокси-4-метилкарбонілтіофену і 5-(2-ціанобутирил)тіофен-2-карбогідразиду, приготованого у відповідності до довідкового прикладу синтезу 9 (вихід 36%).

Морфологія: тверда речовина жовтого кольору  
LC/MS: умови замірів 3, час утримання 3,45 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 506, 508 [M+1]+

LC/MS (ESI-) m/z; 504, 506 [M-1]-

Калієва сіль {1-[5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразиду 5-(2-ціанобутирил)тіофен-2-карбонової кислоти

Синтез здійснювали у відповідності до методики, викладеної у прикладі синтезу 2, шляхом використання {1-[5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразиду 5-(2-ціанобутирил)тіофен-2-карбонової кислоти (вихід 75%).

Морфологія: тверда речовина червоного кольору

Приклад синтезу 15

Синтез калієвої солі {1-[5-(4-трифторметилфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразиду 5-(2-ціанобутирил)тіофен-2-карбонової кислоти

{1-[5-(4-Трифторметилфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразид 5-(2-ціанобутирил)тіофен-2-карбонової кислоти

Синтез здійснювали у відповідності до методики, викладеної у прикладі синтезу 7, шляхом використання 2-(4-трифторметилфеніл)-3-гідрокси-4-метилкарбонілтіофену і 5-(2-ціанобутирил)тіофен-2-карбогідразиду, приготованого у відповідності до довідкового прикладу синтезу 9 (вихід 53%).

Морфологія: тверда речовина жовтого кольору  
LC/MS: умови замірів 3, час утримання 3,82 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 506 [M+1]+

LC/MS (ESI-) m/z; 504 [M-1]-

Калієва сіль {1-[5-(4-трифторметилфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразиду 5-(2-ціанобутирил)тіофен-2-карбонової кислоти

Синтез здійснювали у відповідності до методики, викладеної у прикладі синтезу 2, шляхом використання {1-[5-(4-трифторметилфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразиду 5-(2-ціанобутирил)тіофен-2-карбонової кислоти (вихід 91%).

Морфологія: тверда речовина червоного кольору

Приклад синтезу 16

Синтез калієвої солі {1-[5-(4-бромфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразиду 5-(2-ціанобутирил)тіофен-2-карбонової кислоти

{1-[5-(4-Бромфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразид 5-(2-ціанобутирил)тіофен-2-карбонової кислоти

Синтез здійснювали у відповідності до методики, викладеної у прикладі синтезу 7, шляхом використання 2-(4-бромфеніл)-3-гідрокси-4-метилкарбонілтіофену (синтезованого у відповідності до WO 2004/108684) і 5-(2-ціанобутирил)тіофен-2-карбогідразиду, приготованого у відповідності до довідкового прикладу синтезу 9 (вихід 51%).

Морфологія: тверда речовина жовтого кольору  
LC/MS: умови замірів 3, час утримання 3,85 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 516, 518 [M+1]+

LC/MS (ESI-) m/z; 514, 516 [M-1]-

Калієва сіль {1-[5-(4-бромфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразиду 5-(2-ціанобутирил)тіофен-2-карбонової кислоти

Синтез здійснювали у відповідності до методики, викладеної у прикладі синтезу 2, шляхом використання {1-[5-(4-бромфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразиду 5-(2-ціанобутирил)тіофен-2-карбонової кислоти (вихід 91%).

Морфологія: тверда речовина червоного кольору

Приклад синтезу 17

Синтез 3-піколіламіду 5-{1-[5-(4-бромфеніл)-4-гідрокситіофен-3-

іл]етиліденгідразинокарбоніл]тіофен-2-карбонової кислоти

2-(4-Бромфеніл)-3-гідрокси-4-метилкарбонілтіофен (50,5мг, 0,17ммоль) (синтезований у відповідності до WO 2004/108683) і 3-піколіламід 5-гідразинокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти, приготований у відповідності до довідкового прикладу синтезу 11, розчинили в диметилсульфоксиді (4,0мл) і піддали нагріванню протягом 24 годин при 110°C. Розчинник випарили, а залишок промили метанолом і водою, у результаті чого був отриманий цільовий продукт (вихід 81%).

Морфологія: тверда речовина блідо-жовтого кольору

LC/MS: умови замірів 6, час утримання 4,15 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 555, 557 [M+1]+

LC/MS (ESI-) m/z; 553, 555 [M-1]-

Приклад синтезу 18

Синтез 4-піколіламід 5-{1-[5-(4-бромфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразинокарбоніл]тіофен-2-карбонової кислоти

Синтез здійснювали у відповідності до методики, викладеної у прикладі синтезу 17, шляхом використання 2-(4-бромфеніл)-3-гідроксильн-4-метилкарбонілтіофену і 4-піколіламід 5-гідразинокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти, приготованого у відповідності до довідкового прикладу синтезу 12 (вихід 72%).

Морфологія: тверда речовина блідо-жовтого кольору

LC/MS: умови замірів 6, час утримання 4,03 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 555, 557 [M+1]+

LC/MS (ESI-) m/z; 553, 555 [M-1]-

Приклад синтезу 19

Синтез (фуран-2-ілметил)амід 5-{1-[5-(4-бромфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразинокарбоніл]тіофен-2-карбонової кислоти

Розчин 2-(4-бромфеніл)-3-гідрокси-4-метилкарбонілтіофену (50,1мг, 0,17ммоль) і (фуран-2-ілметил)амід 5-гідразинокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти (45,0мг, 0,17ммоль), приготованого у відповідності до довідкового прикладу синтезу 13, в 2-пропанолі (4,0мл) піддали нагріванню разом з моногідратом р-тозілової кислоти (6мг) протягом 7,5 годин при 100°C, а потім охолодили до кімнатної температури. Осаджену тверду речовину відновили фільтруванням, промили 2-пропанолом (1мл) і просушили, у результаті чого був отриманий цільовий продукт (вихід 72%).

Морфологія: тверда речовина блідо-жовтого кольору

LC/MS: умови замірів 6, час утримання 4,98 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 544, 546 [M+1]+

LC/MS (ESI-) m/z; 542, 544 [M-1]-

Приклад синтезу 20

Синтез метиламід 5-{1-[5-(4-бромфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразинокарбоніл]тіофен-2-карбонової кислоти

Синтез здійснювали у відповідності до методики, викладеної у прикладі синтезу 19, шляхом використання 2-(4-бромфеніл)-3-гідрокси-4-метилкарбонілтіофену і метиламід 5-гідразинокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти, приготованого у відповідності до довідкового прикладу синтезу 14 (вихід 65%).

Морфологія: тверда речовина блідо-жовтого кольору

LC/MS: умови замірів 6, час утримання 4,67 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 478, 480 [M+1]+

LC/MS (ESI-) m/z; 476, 478 [M-1]-

Приклад синтезу 21

Синтез ізопропіламід 5-{1-[5-(4-бромфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразинокарбоніл]тіофен-2-карбонової кислоти

Синтез здійснювали в у відповідності до методики, викладеної у прикладі синтезу 19, шляхом використання 2-(4-бромфеніл)-3-гідрокси-4-метилкарбонілтіофену і ізопропіламід 5-гідразинокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти, приготованого у відповідності до довідкового прикладу синтезу 15 (вихід 70%).

Морфологія: тверда речовина білого кольору

LC/MS: умови замірів 2, час утримання 4,50 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 506, 508 [M+1]+

LC/MS (ESI-) m/z; 504, 506 [M-1]-

Приклад синтезу 22

Синтез 2-піколіламід 5-{1-[4-гідрокси-5-(4-трифторметоксифеніл)тіофен-3-іл]етиліденгідразинокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти

Синтез здійснювали у відповідності до методики, викладеної у прикладі синтезу 17, шляхом використання 3-гідрокси-2-(4-трифторметоксифеніл)-4-метилкарбонілтіофену (синтезованого у відповідності до WO 2004/108683) і 2-піколіламід 5-гідразинокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти, приготованого у відповідності до довідкового прикладу синтезу 16 (вихід 76%).

Морфологія: тверда речовина блідо-жовтого кольору

LC/MS: умови замірів 2, час утримання 3,92 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 561 [M+1]+

LC/MS (ESI-) m/z; 559 [M-1]-

Приклад синтезу 23

Синтез ізопропіламід 5-{1-[5-(4-трифторметилфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразинокарбоніл]тіофен-2-карбонової кислоти

Синтез здійснювали у відповідності до методики, викладеної у прикладі синтезу 19, шляхом використання 2-(4-трифторметилфеніл)-3-гідрокси-4-метилкарбонілтіофену (синтезованого у відповідності до WO 2004/108683) і ізопропіламід 5-гідразинокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти, приготованого у відповідності до довідкового прикладу синтезу 15 (вихід 83%).

Морфологія: тверда речовина світло-сірого кольору

LC/MS: умови замірів 3, час утримання 3,65 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 496 [M+1]+

LC/MS (ESI-) m/z; 494 [M-1]-

Приклад синтезу 24

Синтез 4-піколіламіду 5-{1-5-[(4-хлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразінокарбоніл}тіофен-2-карбонової кислоти

Синтез здійснювали у відповідності до методики, викладеної у прикладі синтезу 17, шляхом використання 2-(4-хлорфеніл)-3-гідрокси-4-метилкарбонілтіофену (синтезованого у відповідності до WO 2004/108683) і 4-піколіламіду 5-гідразінокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти, приготованого у відповідності до довідкового прикладу синтезу 12 (вихід 69%).

Морфологія: тверда речовина світло-коричневого кольору

LC/MS: умови замірів 3, час утримання 2,55 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 511, 513 [M+1]+

LC/MS (ESI-) m/z; 509, 511 [M-1]-

Приклад синтезу 25

Синтез 2-піколіламіду 5-{1-[5-(4-хлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразінокарбоніл}тіофен-2-карбонової кислоти

Синтез здійснювали у відповідності до методики, викладеної у прикладі синтезу 17, шляхом використання 2-(4-хлорфеніл)-3-гідрокси-4-метилкарбонілтіофену і 2-піколіламіду 5-гідразінокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти, приготованого у відповідності до довідкового прикладу синтезу 16 (вихід 68%).

Морфологія: тверда речовина жовтого кольору

LC/MS: умови замірів 3, час утримання 3,10 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 511, 513 [M+1]+

LC/MS (ESI-) m/z; 509, 511 [M-1]-

Приклад синтезу 26

Синтез 3-піколіламіду 5-{1-[5-(4-хлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразінокарбоніл}тіофен-2-карбонової кислоти

Синтез здійснювали у відповідності до методики, викладеної у прикладі синтезу 17, шляхом використання 2-(4-хлорфеніл)-3-гідрокси-4-метилкарбонілтіофену і 3-піколіламіду 5-гідразінокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти, приготованого у відповідності до довідкового прикладу синтезу 11 (вихід 50%).

Морфологія: тверда речовина жовтого кольору

LC/MS: умови замірів 3, час утримання 2,72 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 511, 513 [M+1]+

LC/MS (ESI-) m/z; 509, 511 [M-1]-

Приклад синтезу 27

Синтез метиламіду 5-{1-[5-(4-хлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразінокарбоніл}тіофен-2-карбонової кислоти

Синтез здійснювали у відповідності до методики, викладеної у прикладі синтезу 19, шляхом використання 2-(4-хлорфеніл)-3-гідрокси-4-

метилкарбонілтіофену і метиламіду 5-гідразінокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти, приготованого у відповідності до довідкового прикладу синтезу 14 (вихід 82%).

Морфологія: тверда речовина блідо-жовтого кольору

LC/MS: умови замірів 6, час утримання 4,62 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 434, 436 [M+1]+

LC/MS (ESI-) m/z; 432, 434 [M-1]-

Приклад синтезу 28

Синтез ізопропіламіду 5-{1-[5-(3,4-диметилфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразінокарбоніл}тіофен-2-карбонової кислоти

Синтез здійснювали у відповідності до методики, викладеної у прикладі синтезу 19, шляхом використання 2-(3,4-диметилфеніл)-3-гідрокси-4-метилкарбонілтіофену (синтезованого у відповідності до WO 2004/108683) і ізопропіламіду 5-гідразінокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти, приготованого у відповідності до довідкового прикладу синтезу 15 (вихід 71%).

Морфологія: тверда речовина блідо-жовтого кольору

LC/MS: умови замірів 2, час утримання 4,40 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 456 [M+1]+

LC/MS (ESI-) m/z; 454 [M-1]-

Приклад синтезу 29

Синтез 2-піколіламіду 5-{1-[5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразінокарбоніл}тіофен-2-карбонової кислоти

Синтез здійснювали у відповідності до методики, викладеної у прикладі синтезу 17, шляхом використання 2-(3,4-дихлорфеніл)-3-гідрокси-4-метилкарбонілтіофену (синтезованого у відповідності до WO 2004/108683) і 2-піколіламіду 5-гідразінокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти, приготованого у відповідності до довідкового прикладу синтезу 16 (вихід 65%).

Морфологія: тверда речовина жовтого кольору

LC/MS: умови замірів 3, час утримання 3,30 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 545, 547 [M+1]+

LC/MS (ESI-) m/z; 543, 545 [M-1]-

Приклад синтезу 30

Синтез 4-піколіламіду 5-{1-[5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразінокарбоніл}тіофен-2-карбонової кислоти

Синтез здійснювали у відповідності до методики, викладеної у прикладі синтезу 17, шляхом використання 2-(3,4-дихлорфеніл)-3-гідрокси-4-метилкарбонілтіофену і 4-піколіламіду 5-гідразінокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти, приготованого у відповідності до довідкового прикладу синтезу 12 (вихід 51%).

Морфологія: тверда речовина блідо-жовтого кольору

LC/MS: умови замірів 2, час утримання 3,25 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 545, 547 [M+1]+

LC/MS (ESI-) m/z; 543, 545 [M-1]-

## Синтетичний приклад 31

Синтез 2-(піридин-4-іл)етиламід 5-{1-[5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразинокарбоніл}тіофен-2-карбонової кислоти

2-(3,4-Дихлорфеніл)-3-гідрокси-4-метилкарбонілтіофен (0,11г, 0,38ммоль) і 2-(піридин-4-іл)етиламід 5-гідразинокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти (0,10г, 0,34ммоль), приготований у відповідності до довідкового прикладу синтезу 17, суспендували в N,N-диметилформаміді (2,0мл) і залишили на 5 годин при 100°C, а потім на 20 годин при кімнатній температурі. Потім додали воду (0,20мл) в умовах перемішування, а осаджену тверду речовину відновили фільтруванням, промили хлороформом і просушили, у результаті чого був отриманий цільовий продукт, 2-(піридин-4-іл)етиламід 5-{1-[5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразинокарбоніл}тіофен-2-карбонової кислоти (вихід 66%).

Морфологія: тверда речовина білого кольору

LC/MS: умови замірів 3, час утримання 2,67 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 559, 561 [M+1]+

Приклад синтезу 32

Синтез (1-метил-1Н-піразол-5-ілметил)амід 5-{1-[5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразинокарбоніл}тіофен-2-карбонової кислоти

2-(3,4-Дихлорфеніл)-3-гідрокси-4-метилкарбонілтіофен (50мг, 0,17ммоль) і (1-метил-1Н-піразол-5-ілметил)амід 5-гідразинокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти (49мг, 0,17ммоль), приготований у відповідності до довідкового прикладу синтезу 18, розчинили в N,N-диметилформаміді (0,50мл) і піддали нагріванню протягом 24 годин при 70°C, після чого охолодили до кімнатної температури. Після додавання води осаджені кристали відновили фільтруванням, промили водою і хлороформом і просушили, у результаті чого був отриманий цільовий продукт (вихід 76%).

Морфологія: тверда речовина блідо-жовтого кольору

LC/MS: умови замірів 3, час утримання 3,60 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 548, 550 [M+1]+

LC/MS (ESI-) m/z; 546, 548 [M-1]-

Приклад синтезу 33

Синтез (5-метилізоксазол-3-ілметил)амід 5-{1-[5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразинокарбоніл}тіофен-2-карбонової кислоти

Синтез здійснювали у відповідності до методики, викладеної у прикладі синтезу 32, шляхом використання 2-(3,4-дихлорфеніл)-3-гідрокси-4-метилкарбонілтіофену і (5-метилізоксазол-3-ілметил)амід 5-гідразинокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти, приготованого у відповідності до довідкового прикладу синтезу 19 (вихід 67%).

Морфологія: тверда речовина жовтого кольору

LC/MS: умови замірів 3, час утримання 3,77 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 549, 551 [M+1]+

LC/MS (ESI-) m/z; 547, 549 [M-1]-

Приклад синтезу 34

Синтез (5-метилпіразин-2-ілметил)амід 5-{1-[5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразинокарбоніл}тіофен-2-карбонової кислоти

Синтез здійснювали у відповідності до методики, викладеної у прикладі синтезу 17, шляхом використання 2-(3,4-дихлорфеніл)-3-гідрокси-4-метилкарбонілтіофену і (5-метилпіразин-2-ілметил)амід 5-гідразинокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти, приготованого у відповідності до довідкового прикладу синтезу 20 (вихід 74%).

Морфологія: тверда речовина блідо-жовтого кольору

LC/MS: умови замірів 3, час утримання 3,62 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 560, 562 [M+1]+

LC/MS (ESI-) m/z; 558, 560 [M-1]-

Приклад синтезу 35

Синтез (ізоксазол-5-ілметил)амід 5-{1-[5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразинокарбоніл}тіофен-2-карбонової кислоти

Синтез здійснювали у відповідності до методики, викладеної у прикладі синтезу 19, шляхом використання 2-(3,4-дихлорфеніл)-3-гідрокси-4-метилкарбонілтіофену і (ізоксазол-5-ілметил)амід 5-гідразинокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти, приготованого у відповідності до довідкового прикладу синтезу 19 (вихід 74%).

Морфологія: тверда речовина блідо-жовтого кольору

LC/MS: умови замірів 3, час утримання 3,69 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 535, 537 [M+1]+

LC/MS (ESI-) m/z; 533, 535 [M-1]-

Приклад синтезу 36

Синтез (3-метоксиізоксазол-5-ілметил)амід 5-{1-[5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразинокарбоніл}тіофен-2-карбонової кислоти

Синтез здійснювали у відповідності до методики, викладеної у прикладі синтезу 19, шляхом використання 2-(3,4-дихлорфеніл)-3-гідрокси-4-метилкарбонілтіофену і (3-метоксиізоксазол-5-ілметил)амід 5-гідразинокарбонілтіофен-2-карбонової кислоти, приготованого у відповідності до довідкового прикладу синтезу 22 (вихід 52%).

Морфологія: тверда речовина блідо-жовтого кольору

LC/MS: умови замірів 3, час утримання 3,75 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 565, 567 [M+1]+

LC/MS (ESI-) m/z; 563, 565 [M-1]-

Приклад синтезу 37

Синтез (1,5-диметил-1Н-піразол-3-ілметил)амід 5-{1-[5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідрокситіофен-3-іл]етиліденгідразинокарбоніл}тіофен-2-карбонової кислоти

Синтез здійснювали у відповідності до методики, викладеної у прикладі синтезу 17, шляхом використання 2-(3,4-дихлорфеніл)-3-гідрокси-4-метилкарбонілтіофену і (1,5-диметил-1Н-піразол-



3-ілметил)аміду 5-гідразінокарбонілтїофен-2-карбонової кислоти, приготованого у відповідності до довідкового прикладу синтезу 23 (вихід 86%).

Морфологія: тверда речовина жовтого кольору  
LC/MS: умови замірів 3, час утримання 3,65 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 562, 564 [M+1]+

LC/MS (ESI-) m/z; 560, 562 [M-1]-

Приклад синтезу 38

Синтез (піразин-2-ілметил)аміду 5-{1-[5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідрокситїофен-3-іл]етиліденгідразінокарбоніл}тїофен-2-карбонової кислоти

Синтез здійснювали у відповідності до методики, викладеної у прикладі синтезу 17, шляхом використання 2-(3,4-дихлорфеніл)-3-гідрокси-4-метилкарбонілтїофену і (піразин-2-ілметил)аміду 5-гідразінокарбонілтїофен-2-карбонової кислоти, приготованого у відповідності до довідкового прикладу синтезу 24 (вихід 88%).

Морфологія: тверда речовина блідо-жовтого кольору

LC/MS: умови замірів 3, час утримання 3,57 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 546, 548 [M+1]+

LC/MS (ESI-) m/z; 544, 546 [M-1]-

Приклад синтезу 39

Синтез 4-[[5-(2-[1-{5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідрокситїофен-3-

іл]етиліденгідразінокарбоніл}тїофен-2-карбоксамідо)метил]піридин-1-оксиду

2-(3,4-Дихлорфеніл)-3-гідрокси-4-метилкарбонілтїофен (32мг, 0,11ммоль) і 4-[[5-гідразінокарбоніл}тїофен-2-карбоксамідо)метил]піридин-1-оксид (30мг, 0,10ммоль), приготований у відповідності до довідкового прикладу синтезу 25, суспендували в N,N-диметилформаміді (0,60мл) і піддали перемішуванню протягом 90 годин при 80°C. Після додавання

2-(3,4-дихлорфеніл)-3-гідрокси-4-метилкарбонілтїофену (26мг, 0,091ммоль) суспензію піддали перемішуванню протягом 24 годин при 80°C, потім залишили на 5 годин при кімнатній температурі, після чого піддали концентруванню до сухості, у результаті чого була отримана неочищена пастоподібна речовина жовтого кольору (91мг). Отриману пастоподібну речовину суспендували в хлороформі (2,0мл), а нерозчинні домішки відновили фільтруванням і просушили, у результаті чого був отриманий цільовий продукт, 4-[[5-(2-[1-{5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідрокситїофен-3-іл]етиліденгідразінокарбоніл}тїофен-2-карбоксамідо)метил]піридин-1-оксид (вихід 52%).

Морфологія: тверда речовина блідо-жовтого кольору

LC/MS: умови замірів 3, час утримання 3,29 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 561, 563 [M+1]+

LC/MS (ESI-) m/z; 559, 561 [M-1]-

Приклад синтезу 40

Синтез 3-(піридин-4-іл)пропіламід 5-{1-[5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідрокситїофен-3-іл]етиліденгідразінокарбоніл}тїофен-2-карбонової кислоти

2-(3,4-Дихлорфеніл)-3-гідрокси-4-метилкарбонілтїофен (42мг, 0,14ммоль) і 3-(піридин-4-іл)пропіламід 5-гідразінокарбонілтїофен-2-карбонової кислоти (40мг, 0,13ммоль), приготований у відповідності до довідкового прикладу синтезу 26, розчинили в N,N-диметилформаміді (1,0мл) і залишили на 16 годин при 70°C, а потім на 24 години при кімнатній температурі. Потім додали воду (0,36мл) в умовах перемішування, а осаджену тверду речовину відновили фільтруванням, у результаті чого був отриманий цільовий продукт, 3-(піридин-4-іл)пропіламід 5-{1-[5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідрокситїофен-3-іл]етиліденгідразінокарбоніл}тїофен-2-карбонової кислоти (вихід 95%).

Морфологія: тверда речовина блідо-жовтого кольору

LC/MS: умови замірів 2, час утримання 3,31 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 573, 575 [M+1]+

LC/MS (ESI-) m/z; 571, 573 [M-1]-

Приклад синтезу 41

Синтез (1-метил-1H-імідазол-5-ілметил)аміду 5-{1-[5-(4-трифторметилфеніл)-4-гідрокситїофен-3-іл]етиліденгідразінокарбоніл}тїофен-2-карбонової кислоти

Синтез здійснювали у відповідності до методики, викладеної у прикладі синтезу 17, шляхом використання

2-(4-трифторметилфеніл)-3-гідрокси-4-метилкарбонілтїофену і (1-метил-1H-імідазол-5-ілметил)аміду

5-гідразінокарбонілтїофен-2-карбонової кислоти, приготованого у відповідності до довідкового прикладу синтезу 27 (вихід 39%).

Морфологія: тверда речовина блідо-жовтого кольору

LC/MS: умови замірів 2, час утримання 3,02 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 548 [M+1]+

LC/MS (ESI-) m/z; 546 [M-1]-

Приклад синтезу 42

Синтез {1-[5-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідрокситїофен-3-іл]етиліден}гідразиду 5-(3-гідроксипіролідін-1-карбоніл)тїофен-2-карбонової кислоти

Синтез здійснювали у відповідності до методики, викладеної у прикладі синтезу 2, шляхом використання 2-(3,4-дихлорфеніл)-3-гідрокси-4-метилкарбонілтїофену і 5-(3-гідроксипіролідін-1-карбоніл)тїофен-2-карбогідразиду, приготованого у відповідності до довідкового прикладу синтезу 28 (вихід 91%).

Морфологія: тверда речовина жовтого кольору

LC/MS: умови замірів 6, час утримання 3,47 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 524, 526 [M+1]+

LC/MS (ESI-) m/z; 522, 524 [M-1]-

Приклад синтезу 43

Синтез {1-[5-(4-трифторметилфеніл)-4-гідрокситїофен-3-іл]етиліден}гідразиду 5-(3-гідроксипіролідін-1-карбоніл)тїофен-2-карбонової кислоти

Синтез здійснювали у відповідності до методики, викладеної у прикладі синтезу 2, шляхом

використання 2-(4-трифторметилфеніл)-3-гідрокси-4-метилкарбонілтіофену і 5-(3-гідроксипіролідін-1-карбоніл)тіофен-2-карбогідрозиду, приготованого у відповідності до довідкового прикладу синтезу 28 (вихід 84%).

Морфологія: тверда речовина блідо-жовтого кольору

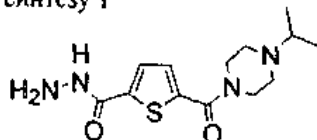
LC/MS: умови замірів 6, час утримання 3,34 (хвилин)

LC/MS (ESI+) m/z; 524, 525 [M+1]<sup>+</sup>

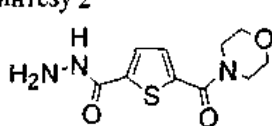
LC/MS (ESI-) m/z; 522, 523 [M-1]<sup>-</sup>

Структури сумішей, отриманих у відповідності до довідкових прикладів синтезу і прикладів синтезу, представлені нижче.

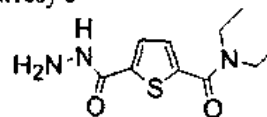
Довідковий  
приклад  
синтезу 1



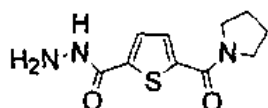
Довідковий  
приклад  
синтезу 2



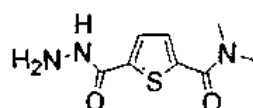
Довідковий  
приклад  
синтезу 3



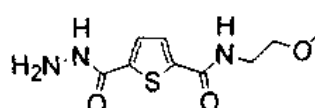
Довідковий  
приклад  
синтезу 4



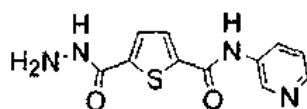
Довідковий  
приклад  
синтезу 5



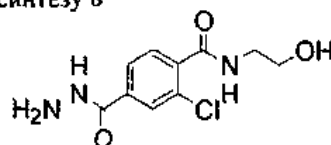
Довідковий  
приклад  
синтезу 6



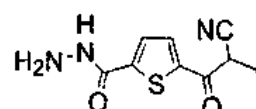
Довідковий  
приклад  
синтезу 7



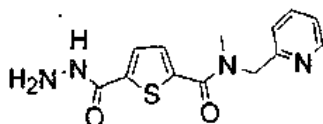
Довідковий  
приклад  
синтезу 8



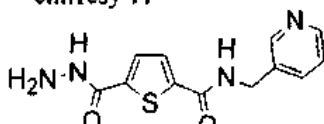
Довідковий  
приклад  
синтезу 9



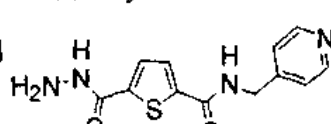
Довідковий  
приклад  
синтезу 10



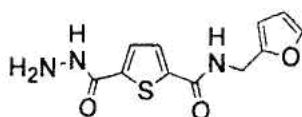
Довідковий  
приклад  
синтезу 11



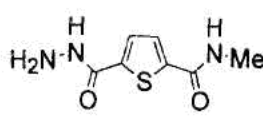
Довідковий  
приклад  
синтезу 12



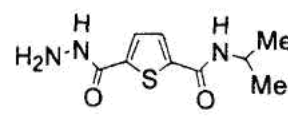
Довідковий  
приклад  
синтезу 13



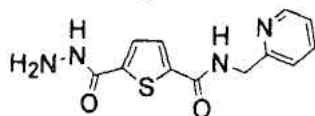
Довідковий  
приклад  
синтезу 14



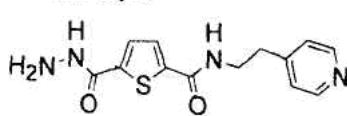
Довідковий  
приклад  
синтезу 15



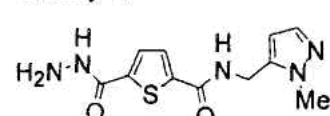
Довідковий  
приклад  
синтезу 16

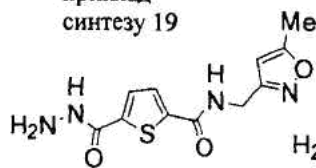
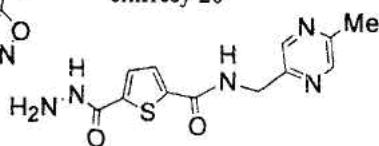
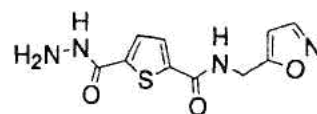
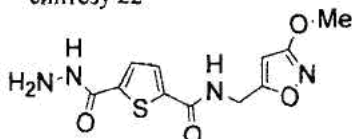
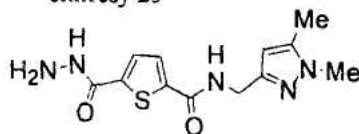
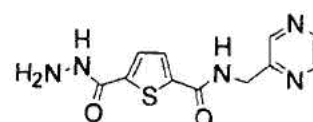
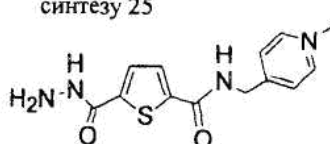
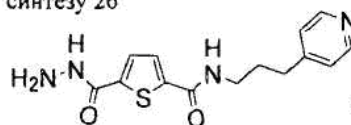
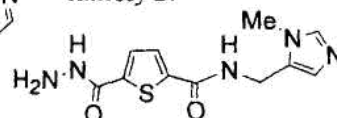
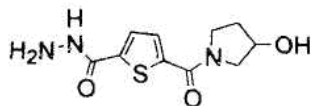
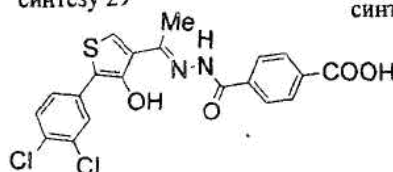
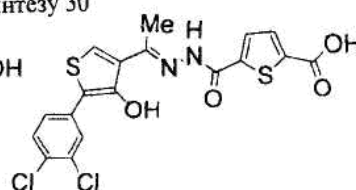


Довідковий  
приклад  
синтезу 17

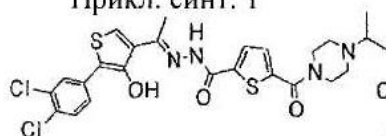


Довідковий  
приклад  
синтезу 18

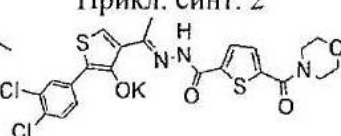


Довідковий  
приклад  
синтезу 19Довідковий  
приклад  
синтезу 20Довідковий  
приклад  
синтезу 21Довідковий  
приклад  
синтезу 22Довідковий  
приклад  
синтезу 23Довідковий  
приклад  
синтезу 24Довідковий  
приклад  
синтезу 25Довідковий  
приклад  
синтезу 26Довідковий  
приклад  
синтезу 27Довідковий  
приклад  
синтезу 28Довідковий  
приклад  
синтезу 29Довідковий  
приклад  
синтезу 30Патентний  
документ 26  
Приклад 45Патентний  
документ 26  
Приклад 68

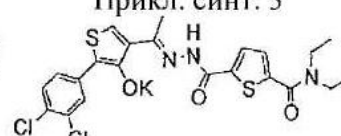
Прикл. синтез. 1



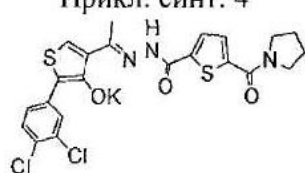
Прикл. синтез. 2



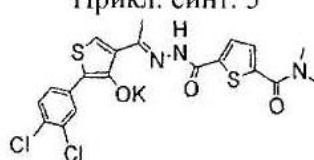
Прикл. синтез. 3



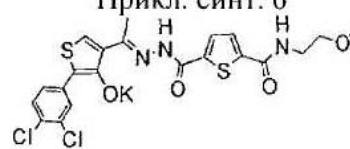
Прикл. синтез. 4



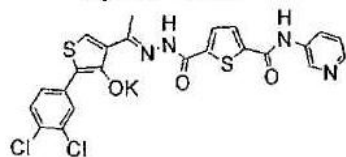
Прикл. синтез. 5



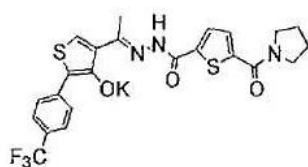
Прикл. синтез. 6



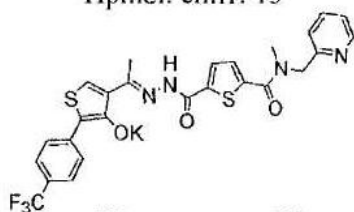
Прикл. синт. 7



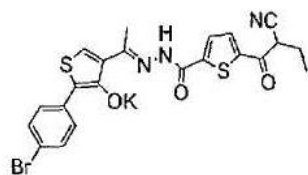
Прикл. синт. 10



Прикл. синт. 13



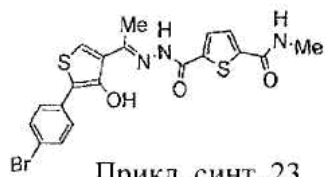
Прикл. синт. 16



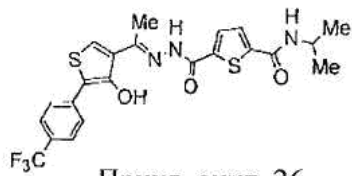
Прикл. синт. 17



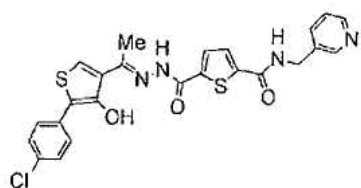
Прикл. синт. 20



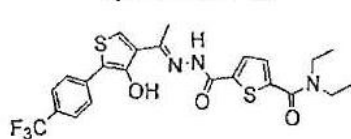
Прикл. синт. 23



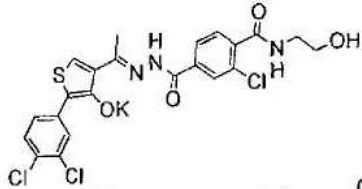
Прикл. синт. 26



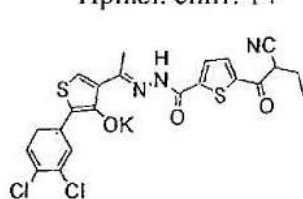
Прикл. синт. 8



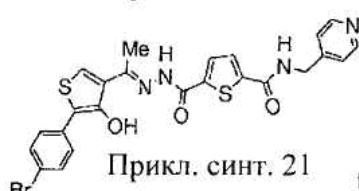
Прикл. синт. 11



Прикл. синт. 14



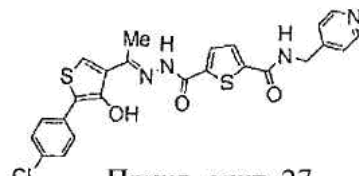
Прикл. синт. 18



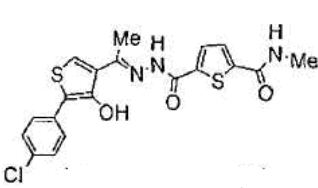
Прикл. синт. 21



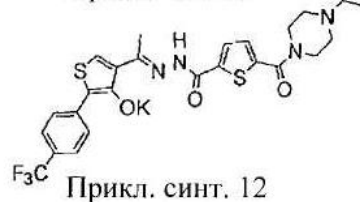
Прикл. синт. 24



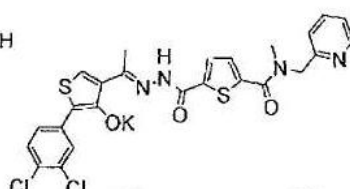
Прикл. синт. 27



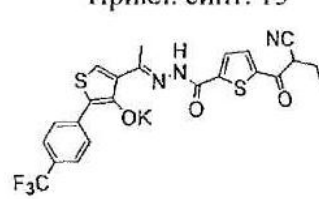
Прикл. синт. 9



Прикл. синт. 12



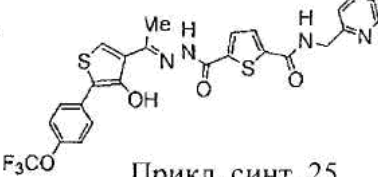
Прикл. синт. 15



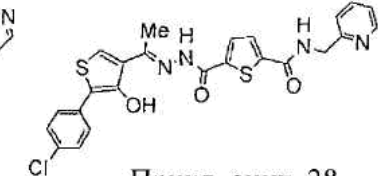
Прикл. синт. 19



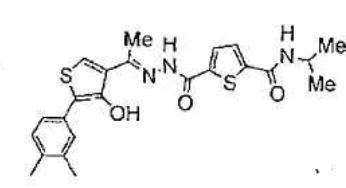
Прикл. синт. 22



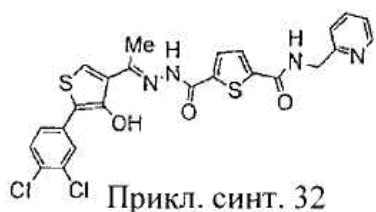
Прикл. синт. 25



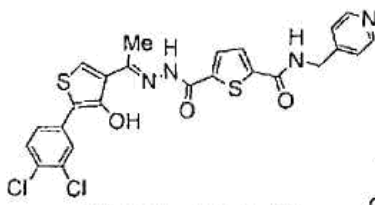
Прикл. синт. 28



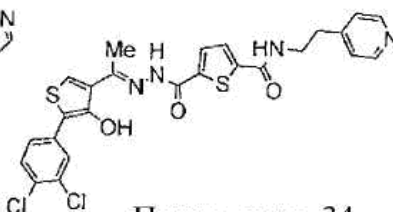
Прикл. синт. 29



Прикл. синт. 30



Прикл. синт. 31



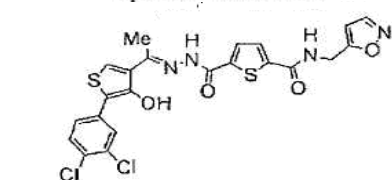
Прикл. синт. 33



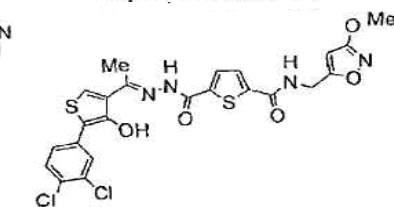
Прикл. синт. 34



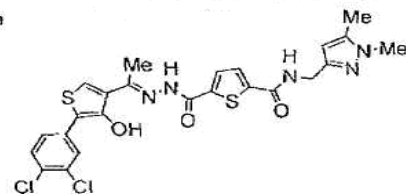
Прикл. синт. 35



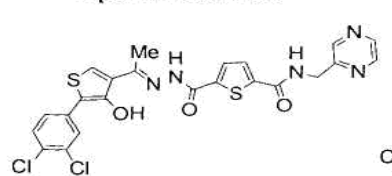
Прикл. синт. 36



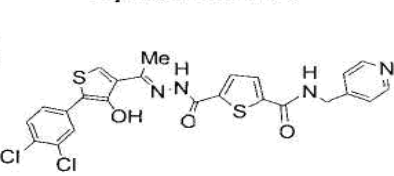
Прикл. синт. 37



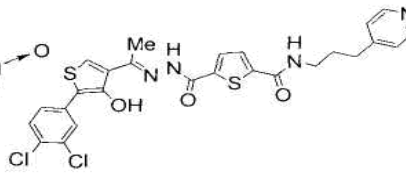
Прикл. синт. 38



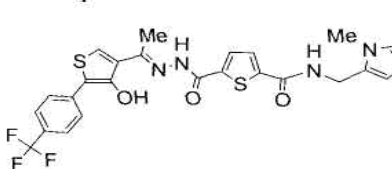
Прикл. синт. 39



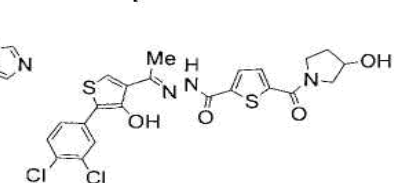
Прикл. синт. 40



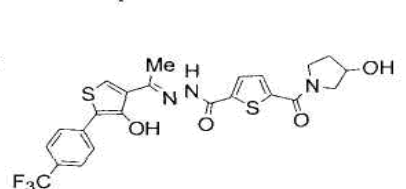
Прикл. синт. 41



Прикл. синт. 42



Прикл. синт. 43



Приклад випробувань 1  
Стимулювання проліферації тромбоцитин-залежної клітинної лінії

Реакційну здатність сполук у відповідності до прикладів синтезу даного винаходу відносно рецептора тромбоцитину (ТРО) визначали з використанням лінії лейкозних клітин людини, UT7/EPO-mp1.

#### (1) Клітини і клітинна культура

UT7/EPO-mp1 - це стійка лінія трансформованих клітин, отримана шляхом введення в лінію лейкозних клітин людини UT7/EPO вектора, що індукуює експресію рецептора тромбоцитину людини (c-mp1) під контролем цитомегаловірусного передпопереднього промотору за методом Takatoku et al. (J. Biol. Chem., 272: 7259-7263 (1997)). Проліферація цієї клітинної лінії стимулюється тромбоцитином, у той час як її материнська клітинна лінія, UT7/EPO, не виявляє ніякої реакції до тромбоцитину. Ці дві клітинні лінії були інокульовані в середовищі Дульбекко, модифікованому

за способом Ісков (IMDM; GIBCO), що містило 10% ембріональної бичачої сироватки (Thermo Electron or BioWest), з використанням CO<sub>2</sub>-інкубатора (5% CO<sub>2</sub>, 37°C).

#### (2) Оцінка проліферації клітин

Інокульовані клітини, описані вище, двічі промивали фізіологічним розчином, забуференим фосфатом, (PBS) і суспендували в IMDM, що містило 10% ембріональної бичачої сироватки, при щільності клітин 6×10<sup>4</sup> клітин на 1мл. Клітинну суспензію переносили в 96-лунковий планшет для вирощування культури клітин тканин (CORNING) у 100-мікролітрових аліквотах. Потім або тромбоцитин (Perpro Tech EC), або сполуки у відповідності до прикладів синтезу, розчинені в диметилсульфоксиді, розбавляли в 83-кратному розмірі IMDM, що містило 10% ембріональної бичачої сироватки, і додавали до згаданої вище клітинної суспензії в 20-мікролітрових аліквотах. Клітинну суспензію інкубували в CO<sub>2</sub>-інкубаторі (5% CO<sub>2</sub>, 37°C) протягом 4 днів. Проліферацію клітин оцінювали, вико-



ристовуючи реагент WST-8 (Kishida Chemical Co., Ltd.) у відповідності до інструкцій виробника. У кожну лунку планшета для вирощування культури клітин тканин додавали 10-мікролітрових аліквот розчину реагенту WST-8 (5ммоль), і планшет залишали на інкубацію на 4 години при 37°C. Пігмент формазан, що генерувався, виявляли шляхом вимірювання оптичної щільності на довжині хвилі 450nm за допомогою 96-лункового планшет-ридера (Nihon Molecular Devices, Spectramax 190). Проліферація реагуючих на тромбопоетин клітин, UT7/EPO-mp1, стимулювалась сполуками у відповідності до прикладів синтезу даного винаходу у залежній від концентрації формі, у той час як ніякого ефекту сполук у відповідності до прикладів синтезу на проліферацію клітин материнської лінії, UT7/EPO, не спостерігалось. Ці результати свідчать про те, що сполуки у відповідності до прикладів синтезу даного винаходу діють на рецептор тромбопоетину вибірково як його активатор.

Сполуки у відповідності до прикладів синтезу 1-43 (у вільних формах) перевіряли для визначення концентрації кожної складової, яка впливає на швидкість росту, що відповідає 50% росту лінії лейкозних клітин людини, UT7/EPO-mp1, який спостерігався у присутності 10нг/мл TPO (EC<sub>50</sub>). Всі сполуки у відповідності до прикладів синтезу 1-43 мали EC<sub>50</sub>, що дорівнював приблизно 10нг/мл або нижче.

#### Приклад випробувань 2

Кожну із сполук у відповідності до прикладів синтезу суспендували в 99/1 рідкій суміші 0,5%-ного розчину метилцелюлоза/поліоксиетиленсорбітанмоноолеат і перорально вводили 7-тижневим щурам-самцям лінії Sprague-Dawley (Japan SLC, Inc.) в дозі 10мг/кг/10мл через шлункову трубку. Між 0,5 і 2 годинами після введення сполук з потиличної вени періодично збирали кров з використанням гепарину як антикоагулянту. Кров піддавали центрифугуванню протягом 10 хвилин при швидкості 3500<sup>1</sup> хвилин для отримання плазми. Плазму додавали до аналітичної системи, яка використовувалася для випробування проліферації тромбопоетин-залежної лінії лейкозних клітин людини, UT7/EPO-mp1, у відповідності

до прикладу випробувань 1 при кінцевих концентраціях від 0,1 до 3% і оцінювали проліферацію клітин. Концентрацію кожної сполуки в плазмі виходячи з проліферації клітин у присутності плазми, шляхом порівняння із стандартною кривою проліферації клітин в залежності від концентрації сполуки, приготованої для кожної сполуки або зміряної за методом LC/MS (Agilent Technologies, Agilent 1100 series LC/MS D). Кожна із сполук у відповідності до прикладів синтезу 1-16, 31 і 38 (сполуки у відповідності до прикладів синтезу 31 і 38 перевіряли у формі калієвих солей) досягала максимальної концентрації (C<sub>max</sub>) крові, яка дорівнювала, щонайменше, приблизно 300нг/мл, через 0,5-2 години після перорального введення щурам.

#### Приклад випробувань 3

Мегакаріоцитична колонієстимулююча активність

Дію сполук у відповідності до прикладів синтезу 1-43 даного винаходу на проліферацію, диференціацію і дозрівання мегакаріоцитичних клітин оцінювали за способом формування колоній мегакаріоцитів з використанням клітин кісткового мозку людини. Клітини кісткового мозку людини CD34<sup>+</sup> (Cambrex Bio Science Walkersville) інкубували на предметному склі 2-лункового планшета протягом 11 днів у CO<sub>2</sub>-інкубаторі (5% CO<sub>2</sub>, 37°C) з використанням середовища MegaCult™-C (StemCell Technologies), що містило 0,1% (об'єм/об'єм) сполук у відповідності до прикладів синтезу, розчинених в DMSO. Після дегідратації і фіксації клітини забарвили антитілом проти глікопротеїну IIb/IIIa відповідно до інструкції виробника. Колонії, що склалися з, щонайменше, 8 забарвлених мегакаріоцитичних клітин у кожній лунці, перераховували під мікроскопом. Результати підрахунків колоній мегакаріоцитів після двох або більше випробувань усереднювали.

Отримані результати свідчать про те, що сполуки у відповідності до даного винаходу мають чудову мегакаріоцитичну колонієстимулюючу активність і за допомогою цієї активності збільшують кількість тромбоцитів.

Таблиця 7

Сполука №	Підрахунок колонії мегакаріоцитів		
	Концентрація лікарського засобу, мкг/мл		
	0,1	0,3	1
Приклад синтезу 1			154
Приклад синтезу 2			239
Приклад синтезу 3			348
Приклад синтезу 4	84		148
Приклад синтезу 5			274
Приклад синтезу 6	115		151
Приклад синтезу 8	147		227
Приклад синтезу 10	105		208

Приклад синтезу 13	61		
Приклад синтезу 17			146
Приклад синтезу 18			125
Приклад синтезу 19			171
Приклад синтезу 20			185
Приклад синтезу 21	85		
Приклад синтезу 22	96		
Приклад синтезу 23			134
Приклад синтезу 24			164
Приклад синтезу 25			118
Приклад синтезу 26			182
Приклад синтезу 27			201
Приклад синтезу 28			105
Приклад синтезу 29	62		
Приклад синтезу 30	145		271
Приклад синтезу 31	70		136
Приклад синтезу 32	55		
Приклад синтезу 33	53		
Приклад синтезу 34	50		
Приклад синтезу 35	135		153
Приклад синтезу 36	102		135
Приклад синтезу 37	81		
Приклад синтезу 38	66		
Приклад синтезу 39	86		
Приклад синтезу 40	70		
Приклад синтезу 41	41		
Приклад синтезу 42	90		
Приклад синтезу 43	109		
Довідковий приклад синтезу 29	2		31
Довідковий приклад синтезу 30	12	34	87

Приклад технології приготування лікарського засобу 1

Приготовляють гранульовану форму, що містить наступні інгредієнти.

Інгредієнти

Сполука, представлена формулою (I)	10мг
Лактоза	700мг
Кукурудзяний крохмаль	274мг
HPC-L	16мг
	1000мг

Сполуку, представлену формулою (I), і лактозу просівають крізь сито з розміром отвору 60 меш (0,248мм). Кукурудзяний крохмаль просівають крізь сито з розміром отвору 120 меш (0,124мм). Потім їх змішують у ножовому змішувачі. Порош-

кову суміш змішують з малов'язким водним розчином гідроксипропілцелюлози (HPC-L), гранулюють (грануляція видавлюванням, розмір гранулюючої голівки 0,5-1мм) і просушують. Отримані сухі гранули просівають крізь вібросито (12/60 меш) (1,68/0,248мм), у результаті чого одержують гранульовану форму.

Приклад технології приготування лікарського засобу 2

Приготовляють порошок для капсулювання, що містить наступні інгредієнти.

Інгредієнти

Сполука, представлена формулою (I)	10мг
Лактоза	79мг
Кукурудзяний крохмаль	10мг

Стеарат магнію	1мг
	100мг

Сполуку, представлену формулою (I), і лактозу просівають крізь сито з розміром отвору 60 меш (0,248мм). Кукурудзяний крохмаль просівають крізь сито з розміром отвору 120 меш (0,124мм). Потім їх змішують зі стеаратом магнію у ножовому змішувачі. 10% Порошку поміщають у тверді желатинові капсули №5 по 100мг кожна.

Приклад технології приготування лікарського засобу 3

Приготовляють гранули для капсулювання, що містять наступні інгредієнти.

Інгредієнти	
Сполука, представлена формулою (I)	15мг
Лактоза	90мг
Кукурудзяний крохмаль	42мг
HPC-L	3мг
	150мг

Сполуку, представлену формулою (I), і лактозу просівають крізь сито з розміром отвору 60 меш (0,248мм). Кукурудзяний крохмаль просівають крізь сито з розміром отвору 120 меш (0,124мм). Потім їх змішують у ножовому змішувачі. Порошкову суміш змішують з малов'язким водним розчином гідроксипропілцелюлози (HPC-L), гранулюють (грануляція видавлюванням, розмір гранулюючої голівки 0,5-1мм) і просушують. Отримані сухі гранули просівають крізь вібросито (12/60 меш) (1,68/0,248мм). Гранули поміщають у тверді капсули №4 по 100мг кожна.

Приклад технології приготування лікарського засобу 4

Приготовляють таблетки, що містять наступні інгредієнти.

Інгредієнти	
Сполука, представлена формулою (I)	10мг

Лактоза	90мг
Мікрокристалічна целюлоза	30мг
Стеарат магнію	5мг
CMC-Na	15мг
	150мг

Сполуку, представлену формулою (I), лактозу, мікрокристалічну целюлозу і CMC-Na (натрієва сіль карбоксиметилцелюлози) просівають крізь сито з розміром отвору 60 меш (0,248мм) і перемішують. Порошкову суміш змішують зі стеаратом магнію, у результаті чого одержують суху порошкову суміш. Порошкову суміш пресують безпосередньо у 150-міліграмові таблетки.

Приклад технології приготування лікарського засобу 5

Приготовляють препарат для внутрішньовенного введення в такий спосіб.

Сполука, представлена формулою (I)	100мг
Гліцерид насичених жирних кислот	1000мг

Розчини, що містять наведений вище склад, як правило, вводять пацієнтові внутрішньовенно зі швидкістю 1мл за 1 хвилину.

Промислова застосовність

Сполуки у відповідності до даного винаходу, що мають спорідненість до рецептора тромбоектину і діють як агоністи рецептора тромбоектину, корисні як профілактичні, терапевтичні і поліпшуючі засоби при хворобах, проти яких ефективною є активація рецептора тромбоектину, особливо як лікарські засоби при гематологічних розладах, супроводжуваних аномальною кількістю тромбоцитів, і як лікарські засоби при ваннях, що лікуються або запобігаються шляхом стимулювання диференціації і проліферації судинних ендотеліальних клітин і ендотеліальних прабатьківських клітин, і корисні як лікарські засоби.