



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **101836** (13) **C2**
(51) МПК (2013.01)

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/429 (2006.01)

A61P 1/00

A61P 25/00

A61P 25/08 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 25/30 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2010 13461**
(22) Дата подання заявки: **09.04.2009**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **13.05.2013**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **2008-106080, 61/045084**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **15.04.2008, 15.04.2008**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **JP, US**
(41) Публікація відомостей про заявку: **10.01.2011, Бюл.№ 1**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **13.05.2013, Бюл.№ 9**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **РСТ/JP2009/057270, 09.04.2009**

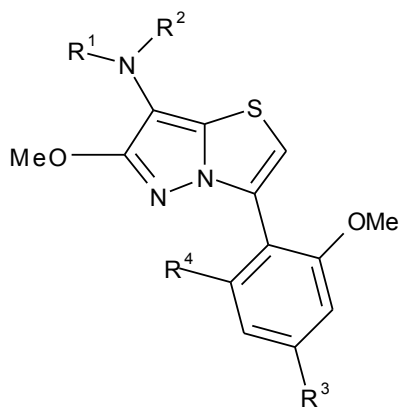
(72) Винахідник(и):
**Сібата Хісасі (JP),
Сіката Кодо (JP/GB),
Іномата Акіра (JP),
Сін Когуюку (KR/GB),
Тераючі Таро (JP),
Такахасі Йосінорі (JP),
Хасізуме Мінако (JP),
Такеда Кунітоші (JP)**
(73) Власник(и):
**ЕЙСЕЙ Р ЕНД Д МЕНЕДЖМЕНТ КО., ЛТД.,
6-10, Koishikawa 4-chome, Bunkyo-ku, Tokyo,
1128088, Japan (JP)**
(74) Представник:
**Бондаренко Ольга Миколаївна, реєстр.
№308**
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
**WO 02088121 (A1), 07.11.2002
WO 2004037822 (A1), 06.05.2004**

(54) СПОЛУКА 3-ФЕНІЛПІРАЗОЛ[5,1-Ь]ТІАЗОЛУ

(57) Реферат:

Винахід стосується сполуки, представленої формулою (I), або її солі, що виявляє винятковий антагонізм щодо рецептора CRF та істотну фармакологічну активність, безпечність та фармакокінетичні властивості як лікарський засіб.

UA 101836 C2



, (I)

де R^1 представляє групу формули $-A^{11}-A^{12}$; R^2 представляє тетрагідрофурилметил, тетрагідропіранілметил або тетрагідропіраніл; A^{11} представляє одинарний зв'язок, метилен або 1,2-етилен; A^{12} представляє C1-балкіл, C3-6циклоалкіл або C3-6циклоалкіловмісний метил; R^3 представляє метокси, ціано, циклобутилоксиметил, метоксиметил або етоксиметил; та R^4 представляє метокси або хлор.

Галузь техніки

[0001] Даний винахід стосується нових сполук, що виявляють антагонізм проти рецептора фактора вивільнення кортикотропіну (в подальшому, "CRF"), його солей та його медичного застосування.

5 Рівень техніки

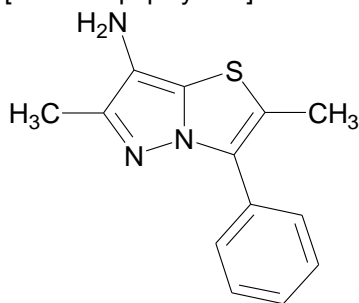
[0002] CRF - це нейропептид, який містить 41 аміно кислот, які виробляються та секретуються у гіпоталамусі та стимулюють вивільнення адренокортикотропного гормону (АКТГ) при стресі, та він також функціонує у мозку як нейротрансмітер або нейромодулятор, об'єднуючий електрофізіологію, вегетативні нерви та поведінку у відповідь на стрес.

10 [0003] CRF рецептори бувають двох типів, рецептори CRF1 та рецептори CRF2, серед яких рецептори CRF1 вважаються широко розповсюдженими у корі головного мозку, мізжечку, нюховій цибуліні, гіпофізі, мигдалевидних ядрах та в інших місцях.

Численні низькомолекулярні сполуки, що мають антагонізм рецепторів CRF, визнаються могутніми терапевтичними засобами при ряді захворювань, включаючи депресію, бентежність та розлади, пов'язані зі стресом. (Див. непатентну літературу 1).

15 [0004] Відомі сполуки, що мають антагонізм щодо рецептора CRF, включають 2,6-диметокси-4-метоксиметилфеніло-вмісні сполуки (див. патентну літературу 1), але сполуки, що мають піразоло[5,1-b]тіазоловий скелет згідно з даним винаходом, ніколи не були ані розкриті, ані запропоновані.

20 [0005] Сполука, наведена нижче, відома як сполука, що має піразоло[5,1-b]тіазоловий скелет, але вона застосовується для колориметрії. (Див. Приклад 16 із патентної літератури 2).
[Хімічна формула 1]



Список цитувань

25 [Патентна література]

[0006]

[Патентна література 1] патентна заявка U.S. №. 2004/0224974

[Патентна література 2] патент U.S. №. 5234818

[Непатентна література]

30 [0007]

[Непатентна література 1] Drugs of the Future, 24:1089-1098(1999)

Опис винаходу

Технічне завдання

35 [0008] Не відомо жодних сполук 3-фенілпіразоло[5,1-b]тіазолу, що мають винятковий антагонізм щодо рецептора CRF. Крім того, хоча доповідалось про сполуки, що мають антагонізм щодо рецептора CRF, вони не є достатніми з точки зору виявлення виняткового антагонізму щодо рецептора CRF, та з точки зору істотної фармакологічної активності, безпечності та фармакокінетичних властивостей як лікарського засобу.

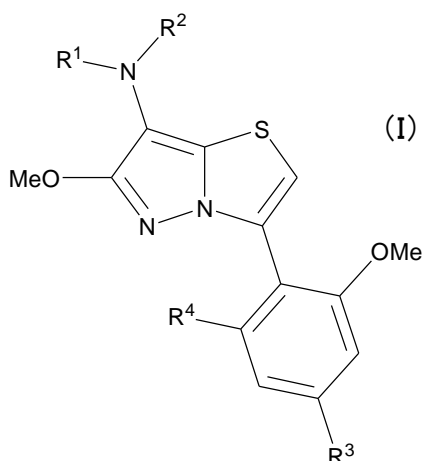
Шлях вирішення проблеми

40 [0009] У результаті старанних досліджень у світлі існуючих обставин, у даному винаході описані нові сполуки, які є винятковими антагоністами рецептора CRF з істотною фармакологічною активністю, безпечністю та фармакокінетичними властивостями, які тому є корисними як профілактичні або терапевтичні засоби проти депресії, бентежності, синдрому подразненого шлунку і тому подібного.

45 [0010] Зокрема, винахід стосується наступного.

<1> Сполука представлена наступною формулою (I) або її сіль,

[Хімічна формула 2]



де

R^1 представляє формулу $-A^{11}-A^{12}$;

R^2 представляє тетрагідрофурилметил, тетрагідропіранілметил або тетрагідропіраніл;

5 A^{11} представляє одинарний зв'язок, метиленову групу або 1,2-етилен;

A^{12} представляє C1-6 алкіл або C3-6 циклоалкіл, або C3-6 циклоалкіловмісний метил;

R^3 представляє метокси, ціано, циклобутилоксиметил, метоксиметил або етоксиметил; а

R^4 представляє метокси групу або хлор.

10 <2> Сполука або її сіль згідно з <1> вище, де R^2 - це тетрагідропіран-4-іл, тетрагідропіран-3-іл, (тетрагідропіран-4-іл)метил або (тетрагідрофуран-3-іл)метил.

<3> Сполука або її сіль згідно з <1> або <2> вище, де R^1 - це n-пропіл, n-бутил, n-пентил, циклопропілметил, циклобутилметил, 2-(циклопропіл)етил або (2-метилциклопропіл)метил.

<4> Фармацевтична композиція, що містить сполуку або її сіль згідно з будь-яким з <1> - <3> вище у якості діючого інгредієнта.

15 <5> Фармацевтична композиція згідно з <4> вище, яка являє собою антагоніст рецептора CRF1.

<6> Терапевтичний або профілактичний засіб проти захворювань, при яких ефективним є антагоніст рецептора CRF1, що містить сполуку або її сіль згідно з будь-яким з <1> - <3> вище.

20 <7> Терапевтичний або профілактичний засіб проти депресії, депресивних синдромів, бентежності, синдрому подразненого шлунку, розладів сну, безсоння, алкогольної залежності, похмільних симптомів, наркотичної залежності, наркотичних симптомів, викликаних стресом шлунково-кишкових дисфункцій, нервової анорексії, розладів харчування, післяопераційної кишкової непрохідності, ішемічної нейропатії, апоплексії, ексайтотоксичної нейропатії, конвульсій, епілепсії, гіпертензії, шизофренії, біполярних розладів або деменції, який містить

25 сполуку або її сіль згідно з будь-яким з <1> - <3> вище.

<8> Терапевтичний або профілактичний засіб проти депресії, депресивних симптомів, бентежності або синдрому подразненого шлунку, який містить сполуку або її сіль згідно з будь-яким з <1> - <3> вище.

30 <9> Спосіб лікування або запобігання депресії, депресивних симптомів, бентежності, синдрому подразненого шлунку, розладів сну, безсоння, алкогольної залежності, похмільних симптомів, наркотичної залежності, наркотичних симптомів, пов'язаних зі стресом шлунково-кишкових дисфункцій, нервової анорексії, розладів харчування, післяопераційна кишкова непрохідність, ішемічної нейропатії, апоплексії, ексайтотоксичної нейропатії, конвульсій, епілепсії, гіпертензії, шизофренії, біполярних розладів або деменції, який передбачає введення

35 пацієнту сполуки або її солі згідно з будь-яким з <1> - <3> вище.

<10> Спосіб лікування або запобігання депресії, депресивних симптомів, бентежності або синдрому подразненого шлунку, який передбачає введення пацієнту сполуки або її солі згідно з будь-яким з <1> - <3> вище.

40 <11> Сполука або її сіль згідно з будь-яким з <1> - <3> вище для лікування або запобігання депресії, депресивних симптомів, бентежності, синдрому подразненого шлунку, розладів сну, безсоння, алкогольної залежності, похмільні симптоми, наркотичної залежності, наркотичні симптоми, пов'язаних зі стресом шлунково-кишкових дисфункцій, нервової анорексії, розладів харчування, післяопераційна кишкова непрохідність, ішемічної нейропатії, апоплексії, ексайтотоксичної нейропатії, конвульсій, епілепсії, гіпертензії, шизофренії, біполярних розладів

45 або деменції.

<12> Сполука або її сіль згідно з будь-яким з <1> - <3> вище для лікування або запобігання депресії, депресивних симптомів, бентежності або синдрому подразненого шлунку.

<13> Застосування сполуки або її солі згідно з будь-яким з <1> - <3> вище для виготовлення терапевтичного або профілактичного засобу проти депресії, депресивних симптомів, бентежності, синдрому подразненого шлунку, розладів сну, безсоння, алкогольної залежності, похмільні симптоми, наркотичної залежності, наркотичні симптоми, пов'язаних зі стресом шлунково-кишкових дисфункцій, нервової анорексії, розладів харчування, післяопераційна кишкова непрохідність, ішемічної нейропатії, апоплексії, ексайтотоксичної нейропатії, конвульсій, епілепсії, гіпертензії, шизофренії, біполярних розладів або деменції.

<14> Застосування сполуки або її солі згідно з будь-яким з <1> - <3> вище для виготовлення терапевтичного або профілактичного засобу проти депресії, депресивних симптомів, бентежності або синдрому подразненого шлунку.

<15-1> N-Бутил-3-[2,6-диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метокси-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін або її сіль.

<15-2> N-Бутил-3-[4-(етоксиметил)-2,6-диметоксифеніл]-6-метокси-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін або її сіль.

<15-3> N-(2-Циклопропілметил)-3-[4-(етоксиметил)-2,6-диметоксифеніл]-6-метокси-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін або її сіль.

<15-4> N-(Циклобутилметил)-3-[4-(етоксиметил)-2,6-диметоксифеніл]-6-метокси-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін або її сіль.

<15-5> N-(Циклопропілметил)-3-[4-(етоксиметил)-2,6-диметоксифеніл]-6-метокси-N-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін або її сіль.

<15-6> 3-[4-(Етоксиметил)-2,6-диметоксифеніл]-6-метокси-N-пропіл-N-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін або її сіль.

<15-7> N-(Циклобутилметил)-3-[2,6-диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метокси-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін або її сіль.

<15-8> 3-[2,6-Диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метокси-N-пентил-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін або її сіль.

<15-9> N-(Циклопропілметил)-3-[2,6-диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метокси-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін або її сіль.

<15-10> 3-[2,6-Диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метокси-N-пропіл-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін або її сіль.

<15-11> N-(Циклопропілметил)-3-[2,6-диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метокси-N-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін або її сіль.

<15-12> 3-[2,6-Диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метокси-N-[(2-метилциклопропіл)метил]-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін або її сіль.

<15-13> 3-[2-Хлор-6-метокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метокси-N-пропіл-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін або її сіль.

<15-14> 4-{7-[(Циклопропілметил)(тетрагідрофуран-3-ілметил)аміно]-6-метоксипіразоло[5,1-b][1,3]тіазол-3-іл}-3,5-диметоксибензонітрил або її сіль.

<15-15> 4-{7-[(Циклопропілметил)(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]-6-метоксипіразоло[5,1-b][1,3]тіазол-3-іл}-3,5-диметоксибензонітрил або її сіль.

<15-16> N-(Циклопропілметил)-6-метокси-N-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-3-(2,4,6-триметоксифеніл)-піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін або її сіль.

<15-17> 3-{4-[(Циклобутилокси)метил]-2,6-диметоксифеніл}-6-метокси-N-пропіл-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін або її сіль.

Переважний ефект винаходу

[0011] Доповідалось, що антагоністи рецептору CRF є ефективними при широкому ряді перелічених нижче захворювань.

(1) Депресія, депресивні симптоми, бентежність

Антагоніст рецептора CRF1 R121919 є ефективним при амеліоративний депресії, депресивних симптомах, бентежності тому подібному. (Journal of Psychiatric Research, 34:171-181(2000))

Антагоніст рецептора CRF1 R121919 виявляє проти-бентежну дію у щурів. (European Journal of Neuroscience, 13:373-380(2001))

Антагоніст рецептора CRF1 CP-154526 виявляє антидепресантну та проти-бентежну дію у щурів. (European Journal of Pharmacology, 492:195-201(2004))

(2) Синдром подразненого шлунку (IBS)

Антагоніст рецептора CRF1 α -спіральний CRF(9-41) пригнічує гіперкінез товстого кишківника у пацієнтів з синдромом подразненого шлунку та знижує абдомінальний біль та бентежність. (Gut 2004; 53:958-964)

(3) Розлади сну, безсоння

5 Антагоніст рецептора CRF1 R121919 пригнічує пов'язані зі стресом розлади сну зокрема у високо-бентежних щурів. (Journal of Psychiatric Research, 36:197-208(2002))

(4) Алкогольна залежність, похмільні симптоми, наркотична залежність, наркотичні симптоми

10 Антагоніст рецептора CRF1 CP-154526 пригнічує рецидиви викликаного стресом алкогольно-залежної поведінки у щурів. (Psychopharmacology, 150:317-324(2000))

Антагоніст рецептора CRF1 α -спіральний CRF(9-41) пригнічує поведінку бентежності при відвиканні від етанолу у щурів. (Brain Research, 605:25-32(1993))

Антагоніст рецептора CRF1 CP-154526 пригнічує рецидиви викликаного стресом (героїн, кокаїн) поведінки пошуку наркотиків у щурів. (Psychopharmacology, 137:184-190(1998))

15 Попереднє лікування антагоністом рецептора CRF1 CP-154526 пригнічує симптоми викликаного налтрексоном морфінової залежності. (Journal of Neurochemistry, 74:199-208(2000))

(5) Пов'язані зі стресом шлунково-кишкові дисфункції

Антагоніст рецептора CRF1 NBI-27914 пригнічує очищення шлунка при викликаній стресом відмові від води у щурів. (Brain Research, 893:29-35(2001))

20 (6) Нервова анорексія, розлади харчування

Антагоністи рецепторів CRF1 α -спіральний CRF(9-41) та CRA1000 пригнічують викликане стресом обмеження прийому їжі. (Brain Research, 823:221-225(1999))

(7) Післяоперативна кишкова непрохідність

25 Антагоніст рецептора CRF1 CP-154526 покращує спорожнення шлунку після операції. 125:654-659(2003))

(8) Деменція, стареча деменція по типу Альцгеймера, мульти-інфарктна деменція, стареча деменція

Антагоніст рецептора CRF1 CP-154526 пригнічує пізнавальну дисфункцію після гострого стресу. (Behavioural Brain Research, 138:207-213(2003))

30 Антагоніст рецептора CRF1 α -спіральний CRF(9-41) пригнічує викликане стресом підвищення внутрішньочеребрального амілоїда- β . (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 104:10673-10678(2007))

Антагоніст рецептора CRF1 NBI27914 пригнічує підвищений рівень викликаних стресом відкладень A β та A β бляшок у мишей Tg2576 (Journal of Neurochemistry, 108: 165-175 (2009))

35 Антагоніст рецептора CRF1 антальармін пригнічує викликану стресом гіпокампульну фосфоріляцію (Journal of Neuroscience, 27 (24): 6552-6562 (2007))

(9) Ішемічна нейропатія, апоплексія

Антагоніст рецептора CRF1 α -спіральний CRF(9-41) пригнічує ішемічну та ексайтотоксичну енцефалопатію. (Brain Research, 656:405-408(1994))

40 (10) Ексайтотоксична нейропатія

Антагоніст рецептора CRF1 аспресин пригнічує викликану каїновою кислотою ексайтотоксичну нейропатію. (Brain Research, 744:166-170(1997))

(11) Конвульсії, епілепсія

45 Антагоніст рецептора CRF1 NBI27914 пригнічує приступи лімбічної системи (конвульсії та епілепсії викликані застосуванням CRF). (Brain Research, 770:89-95(1997))

(12) Гіпертензія

Антагоніст рецептора CRF1 антальармін пригнічує гіпертензію, викликану внутрішньовенним введенням CRF. (Brain Research, 881:204-207(2000))

50 [0012] Сполуки та їх солі згідно з винаходом мають винятковий антагонізм щодо рецептора CRF, як видно із даних щодо активності у нижчеописаних Прикладах фармакологічних тестів. Тому, базуючись на вищевказаних публікаціях, які демонструють кореляцію між антагонізмом рецептора CRF та дією від лікування або запобігання захворювань, сполуки або їх солі згідно з винаходом є корисними при лікуванні або запобіганні захворювань, асоційованих з CRF та/або рецепторами CRF, та зокрема є корисними як терапевтичні або профілактичні засоби проти депресії, депресивних симптомів, бентежності, синдрому подразненого шлунку, розладів сну, безсоння, алкогольної залежності, похмільних симптомів, наркотичної залежності, наркотичних симптомів, пов'язаних зі стресом шлунково-кишкових дисфункцій, нервової анорексії, розладів харчування, післяоперативна кишкова непрохідність, ішемічної нейропатії, апоплексії, ексайтотоксичної нейропатії, конвульсій, епілепсії, гіпертензії, шизофренії, біполярних розладів або деменції.

60

Опис варіантів здійснення винаходу

[0013] Далі наводиться детальне пояснення винаходу.

[0014] У цьому описі, структурні формули сполук показують тільки один окремий ізомер для зручності, винахід охоплює усі ізомери, такі як геометричні ізомери, оптичні ізомери, стереоізомери і таутомери, які включають в собі структури сполуки, а також суміші їх ізомерів, і тому сполуки можуть бути будь-якими з ізомерів або їх сумішей у будь-якій бажаній пропорції, без обмежень до формул, які наведені для зручності. Тому, наприклад, сполуки за винаходом можуть існувати як оптично активні форми або рацемічні суміші, усі з яких без обмежень входять до обсягу даного винаходу, і у разі застосування рацемічних сумішей або оптично активних форм, вони можуть бути застосовані як суміші з оптично активними формами у будь-якій бажаній пропорції.

[0015] Також можуть існувати поліморфні кристали, і будь-які кристалічні форми або їх суміші можуть бути застосовані без жодних обмежень, як і аморфні форми, і сполуки за винаходом також включають і ангідрати, і сольвати (особливо гідрати). Також винахід охоплює метаболіти сполуки (I) згідно з винаходом, які виробляються завдяки метаболізму (окислення, відновлення, гідроліз, кон'югація тощо) у організмі. Далі винахід охоплює сполуки, які дають на виході сполуку (I) згідно з винаходом завдяки метаболізму (окислення, відновлення, гідроліз, кон'югація тощо) у тілі (так звані проліки).

[0016] Далі будуть пояснені значення термінів і символів, застосовані у цьому описі, у супроводі з більш детальним описом винаходу.

[0017] Термін "C1-6 алкіл", застосований у цьому описі, стосується C1-6 прямоланцюгової або розгалуженої алкільних груп, і як окремі приклади можуть бути наведені метил, етил, 1-пропіл (n-пропіл), 2-пропіл (i-пропіл), 2-метил-1-пропіл (i-бутил), 2-метил-2-пропіл (трет-бутил), 1-бутил (n-бутил), 2-бутил (s-бутил), 1-пентил, 2-пентил, 3-пентил, 2-метил-1-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-2-бутил, 3-метил-2-бутил, 2,2-диметил-1-пропіл, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 2-метил-1-пентил, 3-метил-1-пентил, 4-метил-1-пентил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 2-метил-3-пентил, 3-метил-3-пентил, 2,3-диметил-1-бутил, 3,3-диметил-1-бутил, 2,2-диметил-1-бутил, 2-етил-1-бутил, 3,3-диметил-2-бутил та 2,3-диметил-2-бутил.

[0018] Термін "C3-6 циклоалкіл", застосований у цьому описі, стосується C3-6 моноциклічних насичених аліфатичних вуглеводневих груп, і як окремі приклади можуть бути наведені циклопропіл, циклобутил, циклопентил та циклогексил.

[0019] Як окремі приклади "C3-6 циклоалкілвмісного метилу" у даному описі можуть бути вказані 2-метилциклобутил, 3-метилциклобутил та 2-метилциклопропіл, серед яких переважним є 2-метилциклопропіл.

[0020] Як окремі приклади "тетрагідропіранілу" у даному описі можуть бути вказані тетрагідропіран-4-іл та тетрагідропіран-3-іл, де переважним є тетрагідропіран-4-іл.

[0021] Як окремі приклади "тетрагідропіранілметилу" у даному описі можуть бути вказані (тетрагідропіран-4-іл)метил, (тетрагідропіран-3-іл)метил та (тетрагідропіран-2-іл)метил, серед яких переважним є (тетрагідропіран-4-іл)метил.

[0022] Як окремі приклади "тетрагідрофурилметилу" у даному описі можуть бути вказані (тетрагідрофуран-3-іл)метил та (тетрагідрофуран-2-іл)метил, де переважним є (тетрагідрофуран-3-іл)метил.

[0023] Термін "бентежність" у даному описі стосується не тільки бентежності у прямому сенсі, але також станів в межах узагальненого поняття бентежності, такі як загальні розлади бентежності, розлади паніки, фобія, розлади нав'язливого неврозу та після-травматичні стресові розлади, а також захворювання, які близько стосуються бентежності.

[0024] Термін "деменція" у даному описі стосується не тільки деменції у прямому сенсі, але також станів в межах узагальненого поняття деменції, як от стареча деменція по типу Альцгеймера, множинно-інфарктна деменція та стареча деменція, а також захворювання, які близько стосуються деменції.

[0025] "Сіль" у даному описі не має особливих обмежень, окрім того, що вона утворюється зі сполукою за винаходом, хоча це переважно є фармакологічно прийнятна сіль, і як окремі приклади можуть бути вказані солі неорганічних кислот, солі органічних кислот та солі кислотних амінокислот.

[0026] "Сіль" у даному описі, якщо не зазначено інше, може утворювати сіль при відповідній пропорції, а кількість молекул кислоти до однієї молекули сполуки не має особливих обмежень, але переважно існують приблизно від 0.1 до приблизно 5 молекул кислоти до однієї молекули сполуки, більш переважно існує від приблизно 0.5 до приблизно 2 молекул кислоти до однієї молекули сполуки, і навіть більш переважно існує приблизно 0.5, приблизно 1 або приблизно 2 молекули кислоти до однієї молекули сполуки.

[0027] Як переважні приклади солей неорганічних кислот можуть бути вказані гідрохлорид, гідробромід, сульфат, нітрат та фосфат, а як переважні приклади солей органічних кислот можуть бути вказані ацетат, сукцинат, фумарат, малеат, тартарат, цитрат, лактат, стеарат, бензоат, метансульфонат та р-толуолсульфонат.

[0028] Як переважні приклади солей кислотних амінокислот можуть бути вказані аспартат та глутамат.

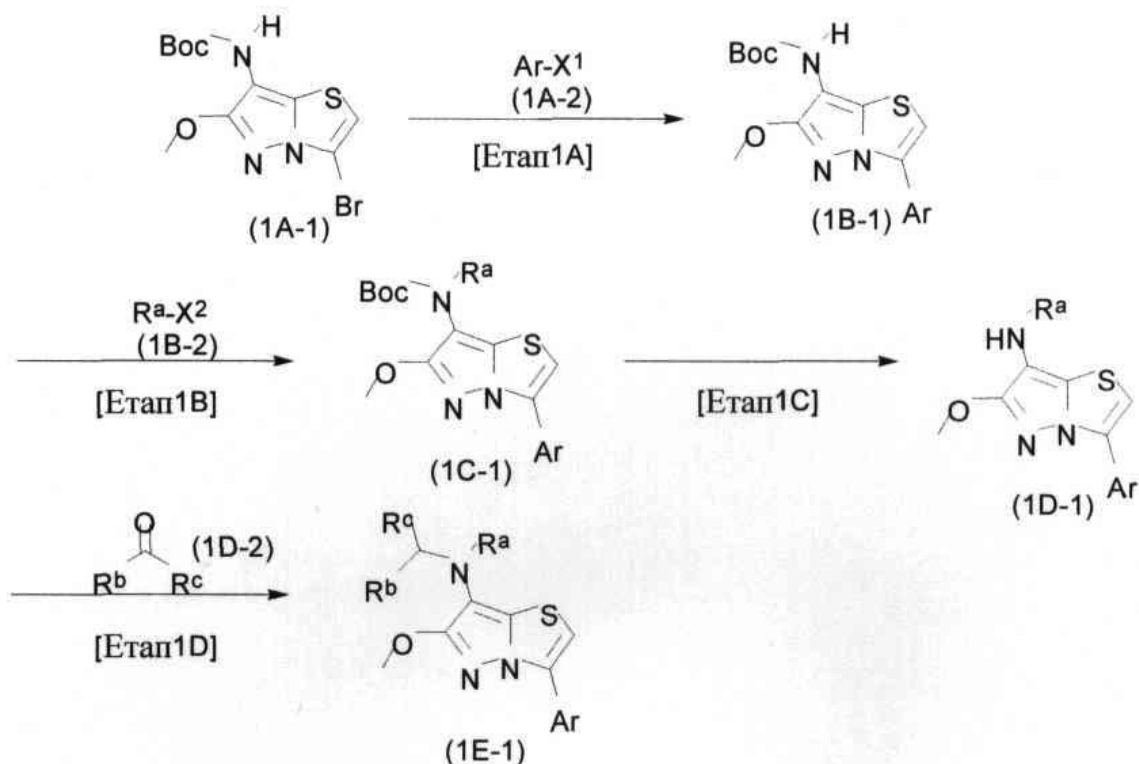
[0029] (Загальні схеми виготовлення)

Нижче будуть наведені загальні схеми виготовлення сполук згідно з винаходом, хоча вони не можуть обмежувати обсяг винаходу. Вихідні сполуки та реагенти, застосовані у загальних схемах виготовлення сполук за винаходом, можуть також утворювати солі або сольвати (особливо гідрати).

[0030] Сполуки, представлені загальною формулою (I) за винаходом, можуть бути виготовлені згідно наступним схемам виготовлення.

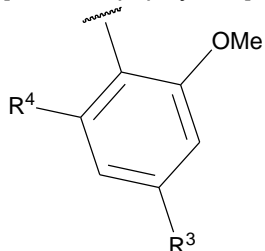
[0031] Схема виготовлення 1

[Хімічна формула 3]



де Ar відповідає групі, представленю формулою:

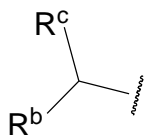
[Хімічна формула 4]



у сполуці (I), описаній вище;

R^a та група, представлена формулою:

[Хімічна формула 5]



кожна незалежно відповідає R^1 або R^2 вище;

X^1 представляє $B(OH)_2$ або подібні;

5 X^2 представляє вихідну групу, як от йодин, бромін, хлор, метансульфонілокси або р-толуолсульфонілокси; та
Вос представляє трет-бутоксикарбоніл.

[0032] Етап 1А

Це етап реакції сполуки (1А-1) та сполуки (1А-2) у розчиннику у присутності основи та паладієвого каталізатора, з одержанням сполуки (1В-1).

10 Цей етап може бути виконаний з посиланням на умови реакції, описані у WO 04/037822 (етап 5-Е Процесу виготовлення 5, Приклад 47) та у (2f) Прикладу 2 нижче та подібні.

Сполуки, представлені загальною формулою (1А-1) можуть бути виготовлені згідно з (2е) Прикладу 2 та подібними.

15 Для сполук, представлених загальною формулою (1А-2) може бути застосована сполука, яка може бути виготовлена при умовах реакції, описаних у WO 04/037822 (Приклади одержання 29 та 33) та у Прикладах одержання 1С(3) та 2С(6) і Прикладах 16(b) та 17(d) нижче та подібних. Для сполуки, представленої загальною формулою (1А-2) може бути застосована будь-яка комерційно доступна сполука, або сполука, яка може бути легко одержана фахівцем із комерційно доступних сполук.

20 Реакція може бути виконана при умовах потоку або у атмосфері інертного газу, як от азот або аргон.

Розчинник, застосований у реакції, не має особливих обмежень, окрім того, щоб він розчинював вихідні матеріали до певного ступеня та не перешкоджає реакції, а приклади включають спиртові розчинники, як от метанол, етанол та n-бутанол, етерні розчинники, як от тетрагідрофуран, 1,2-диметоксиетан, метил-трет-бутил етер, циклопентил метил етер, діетил етер, діізопропіл етер, дибутил етер, дициклопентил етер, 1,2-диметоксиетан та 1,4-діоксан, ароматичні вуглеводневі розчинники, як от бензол, толуол, ксилол та мезитилол, амідні розчинники, як от N,N-диметилформамід, аліфатичні вуглеводневі розчинники, як от гептан та гексан, або 1-метил-2-пірролідінон, вода, та їх суміші, з-поміж яких переважні розчинники - це вода, спиртові розчинники, ароматичні вуглеводневі розчинники, етерні розчинники та їх суміші, а більш переважні розчинники - це змішаний розчинник з етанолу та толуолу, або змішаний розчинник 1,2-диметоксиметану та води.

30 Основа, застосована на цьому етапі, не має особливих обмежень і відрізняється в залежності від вихідного матеріалу та застосованого розчинника, а приклади включають неогранічні основи, як от гідроксид літію, гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид барію, карбонат літію, карбонат натрію, карбонат калію, натрій гідрогенкарбонат, калій гідрогенкарбонат, карбонат цезію, фторид цезію фторид калію, циклічні основи, як от імідазол та піридин та органічні аміни, як от триетиламін та N,N-діізопропілетиламін, з-поміж яких переважними є карбонат натрію та карбонат калію.

40 Паладієвий каталізатор не має особливих обмежень окрім того, щоб він не впливає на реакцію, і відрізняється в залежності від вихідного матеріалу та застосованого розчинника, а як переважні приклади можуть бути наведені тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), паладій(II) ацетат/трифенілфосфін, паладій(II) ацетат/2-дициклогексилфосфін-2',4',6'-триізопропілбіфеніл, паладій(II) хлорид, трис(добензиліденацетон) дипаладій(0)/три-трет-бутилфосфін та дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфін)-ферроцен]паладій(0).

45 Температура реакції взагалі відрізняється в залежності від вихідних матеріалів, розчинника та інших реагентів, застосованих у реакції, і є переважно між 0 °C та температурою рефлюксу розчинника (як внутрішня температура реактора), і більш переважно 60 °C-100 °C.

Час реакції також, взагалі, відрізняється в залежності від вихідних матеріалів, розчинника та інших реагентів, застосованих у реакції, та від температури реакції, і є переважно 1-48 годин і більш переважно 1-6 годин при вищевказаній температурі реакції після додавання реагентів.

Сполука (1А-2) може бути застосована у 1-5 молярних еквівалентів і переважно у 1-3 молярних еквівалентів по відношенню до сполуки (1А-1).

55 Вищевказана основа може бути застосована у 1-10 молярних еквівалентів і переважно 2-5 молярних еквівалентів по відношенню до сполуки (1А-1).

Паладієвий каталізатор може бути застосований у 0.01-1 молярних еквівалентів і переважно 0.05-0.1 молярних еквівалентів по відношенню до сполуки (1А-1).

[0033] Етап 1В

Це етап реакції сполуки (1В-1) та сполуки (1В-2) у розчиннику у присутності основи, з одержанням сполуки (1С-1).

Етап може бути виконаний з посиланням на умови реакції, описані у WO 04/037822 (етап 5-А Процесу виготовлення 5, та Прикладу виготовлення 24) та у (2g) Прикладу 2 нижче та подібних.

Реакція може бути виконана в умовах потоку або у атмосфері інертного газу як, от азот або аргон.

Сполука (1В-2) може бути сполука, яка може бути виготовлена згідно з умовами реакції, описаними у Прикладі виготовлення 1В нижче та подібних. Сполука (1В-2) може бути комерційно доступною, або сполукою, яка може бути легко одержана фахівцем із комерційно доступних сполук.

Розчинник, застосований у цій реакції, не має особливих обмежень окрім того, щоб він розчинював вихідні матеріали до певного ступеня та не впливає на реакцію, і наприклад, тут можуть бути застосовані нітрильні розчинники, як от ацетонітрил, етерні розчинники, як от тетрагідрофуран, 1,2-диметоксиетан, метил-трет-бутил етер, циклопентил метил етер, діетил етер, діізопропіл етер, дибутил етер та дициклопентил етер, ароматичні вуглеводневі розчинники, як от бензол та толуол, амідні розчинники, як от N,N-диметилформамід, аліфатичні вуглеводневі розчинники, як от гептан та гексан, диметил сульфоксид, або їх суміші, серед яких переважними є N,N-диметилформамід та диметил сульфоксид.

Основа, застосована на цьому етапі, не має особливих обмежень та відрізняється в залежності від вихідного матеріалу та застосованого розчинника, а як приклади можуть бути наведені неогранічні основи, як от гідроксид літію, гідроксид натрію, гідроксид калію, карбонат літію, карбонат натрію, карбонат калію, натрій гідрогенкарбонат, калій гідрогенкарбонат та карбонат цезію, органометалеві основи, як от калій-трет-бутоксид, бутилітій, метилітій, літій біс(триметилсиліл)амід, натрій біс(триметилсиліл)амід та калій біс(триметилсиліл)амід, гідридні основи, як от гідрид літію, гідрид натрію та гідрид калію, циклічні основи, як от імідазол, піридин та 4-диметиламінопіридин, та органічні аміни, як от триетиламін та N,N-діізопропілетиламін, серед яких переважними є гідрид натрію та гідроксид натрію.

Температура реакції загалом відрізняється в залежності від вихідних матеріалів, розчинника та інших реагентів, застосованих у реакції, і є переважно 0 °C-80 °C (як внутрішня температура реактора).

Час реакції загалом відрізняється в залежності від вихідних матеріалів, розчинника та інших реагентів, застосованих у реакції, та від температури реакції, а перемішування переважно виконують 1-8 годин при вищевказаній температурі реакції після додавання реагентів.

Сполука (1В-2) може бути застосована у кількості 1-5 молей по відношенню до сполуки (1В-1).

Основа може бути застосована як 1-5 молярних еквівалентів та переважно 1.5 молярних еквівалентів по відношенню до сполуки (1В-1).

[0034] Етап 1С

Це етап кислотної обробки сполуки (1С-1) з одержанням сполуки (1D-1).

Етап може бути виконаний з посиланням на умови реакції, описані у WO 04/037822 (етап 5-В Процесу виготовлення 5, та Прикладу виготовлення 24) та у (2g) Прикладу 2 нижче та подібних.

Цей етап може бути виконаний у присутності або у відсутності розчинника, і коли застосовується розчинник, то розчинник, застосований для реакції, не має особливих обмежень, окрім того, щоб він міг розчинювати вихідні матеріали до певного ступеня та не впливає на реакцію, а приклади включають етерні розчинники, як от тетрагідрофуран, 1,2-диметоксиетан, метил-трет-бутил етер, циклопентил метил етер, діетил етер, діізопропіл етер, дибутил етер, дициклопентил етер та 1,4-діоксан, ароматичні вуглеводневі розчинники, як от бензол та толуол, аліфатичні вуглеводневі розчинники, як от гептан та гексан, етил ацетат, галогенні розчинники, як от дихлорметан, ацетонітрил, та їх суміші, де переважним є дихлорметан.

Кислота, застосована на цьому етапі, може бути соляна кислота, сірчана кислота, трифтороцтова кислота або подібні, де переважною є трифтороцтова кислота.

Температура реакції загалом відрізняється в залежності від вихідних матеріалів, розчинника та інших реагентів, застосованих у реакції, і є переважно 0 °C-40 °C (як внутрішня температура реактора).

Час реакції також у більшості випадків відрізняється в залежності від вихідних матеріалів, розчинника та інших реагентів, застосованих у реакції, та від температури реакції, а перемішування переважно виконують 1-8 годин при вищевказаній температурі реакції після додавання реагентів.

Кислота може бути застосована у кількості 1 моль або більше по відношенню до сполуки (1C-1), та великий надлишок кислоти може також бути застосований як реакційний розчинник.

5 Продукт етапу 1B та етапу 1C може бути застосований, як вихідний матеріал для наступного етапу без будь-якого спеціального очищення, тільки з використанням процедури простої обробки реакційної суміші та дистилювання розчинника, подібно до (2g) у Прикладі 2, описаному нижче.

[0035] Етап 1D

Це етап реакції сполуки (1D-1) та сполуки (1D-2) у розчиннику, у присутності відновлюючого засобу та у присутності або у відсутності кислоти, з одержанням сполуки (1E-1).

10 Етап може бути виконаний з посиланням на умови реакції, описані у WO 04/037822 (етап 5-C Процесу виготовлення 5, та Приклад виготовлення 24) та у (2g) Прикладу 2 та подібні.

Реакція може бути виконана в умовах потоку або у атмосфері інертного газу, як от азот або аргон.

15 Сполука (1D-2) може бути альдегідна сполука або кетонна сполука, як визначено вище, та може бути застосована сполука, яка може бути виготовлена згідно з умовами реакції, описаними у Прикладі виготовлення 1A нижче та подібних, комерційно доступна сполука, або сполука, яка може бути легко одержана фахівцем із комерційно доступних сполук з використанням звичайних способів.

20 Розчинник, застосований у цій реакції, не має особливих обмежень, окрім того, щоб він розчинював вихідні матеріали до певного ступеня та не впливав на реакцію, а як приклади можуть бути наведені спиртові розчинники, як от метанол та етанол, етерні розчинники, як от тетрагідрофуран, 1,2-диметоксиетан, метил-трет-бутил етер, циклопентил метил етер, діетил етер, діізопропіл етер, дибутил етер та дициклопентил етер або оцтова кислота та подібні, будь-який з них може бути застосований сам по собі або як суміш розчинників.

25 Відновлюючий засіб може бути такий, який звичайно застосовується для відновлювальної амінації між карбонільними сполуками та сполуками аміну, і не має особливих обмежень для цієї реакції, та як приклади можуть бути вказані α -піколінборан, натрій триацетоксиборогідрид та натрій борогідрид.

30 Кислота, застосована у цій реакції, може бути трифтороцтова кислота, оцтова кислота та подібні.

Температура реакції загалом відрізняється в залежності від вихідних матеріалів, розчинника та інших реагентів, застосованих у реакції, і є переважно між 0 °C та температурою рефлюксу розчинника (як внутрішня температура реактора), та більш переважно кімнатна температура.

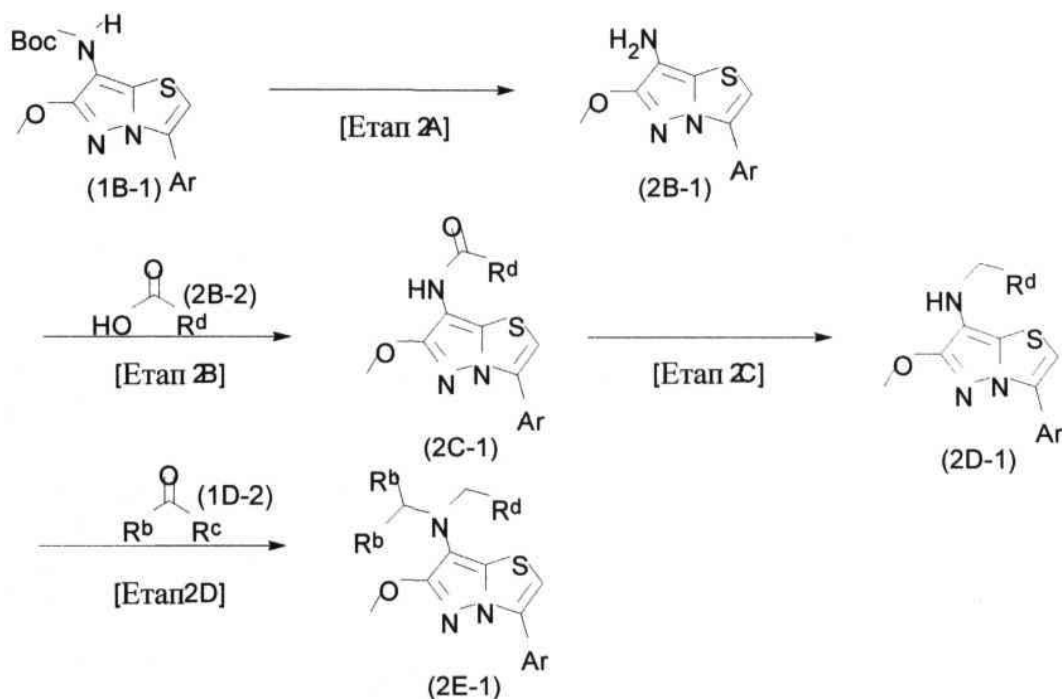
35 Час реакції також, взагалі, відрізняється в залежності від вихідних матеріалів, розчинника та інших реагентів, застосованих у реакції, та від температури реакції, і є переважно 1-48 години і більш переважно 1-6 години при вищевказаній температурі реакції після додавання реагентів.

Відновлюючий засіб може бути застосований у кількості 0.5-3 молярних еквівалентів та переважно 1-2 молярних еквівалентів по відношенню до сполуки (1D-1).

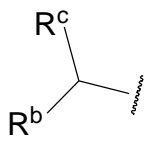
40 Сполука (1D-2) може бути застосована у кількості 1-5 молярних еквівалентів та переважно 1-2 молярних еквівалентів по відношенню до сполуки (1D-1).

[0036] Схема виготовлення 2

[Хімічна формула 6]



де Ar - це група, представлена формулою:
[Хімічна формула 7]



5

Вос має таке ж визначення, як вище, а група, представлена R^d-CH₂- співвідноситься з R¹ або R².

[0037] Етап 2А

Це етап кислотної обробки сполуки (1В-1) з одержанням сполуки (2В-1).

10 Цей етап може бути виконаний згідно з умовами реакції, описаними для етапу 1С Схеми виготовлення 1, або з посиланням на умови реакції, описані у (12а) Прикладу 12 нижче та подібні.

15 Розчинник, застосований для реакції, не має особливих обмежень окрім того, щоб він розчинював вихідні матеріали до певного ступеню та не впливає на реакцію, і наприклад, можуть бути застосовані етил ацетат, вода або суміші цих розчинників.

Кислота, застосована на цьому етапі, може бути соляна кислота, сірчана кислота, трифтороцтова кислота та подібні, і є переважно розчин соляної кислоти у етил ацетаті, або трифтороцтова кислота.

20 Температура реакції загалом відрізняється в залежності від вихідних матеріалів, розчинника та інших реагентів, застосованих у реакції, і є переважно 0 °C-40 °C.

Час реакції також, взагалі, відрізняється в залежності від вихідних матеріалів, розчинника та інших реагентів, застосованих у реакції, та від температури реакції, і є переважно 1-48 години і більш переважно 1-6 години при вищевказаній температурі реакції після додавання реагентів.

25 Кислота може бути застосована у кількості 1 моль або більше по відношенню до сполуки (1В-1), та великий надлишок кислоти може також бути застосований як реакційний розчинник.

[0038] Етап 2В

Це етап реакції сполуки (2В-1) та сполуки (2В-2) у розчиннику у присутності конденсуючого засобу з одержанням сполуки (2С-1).

30 Цей етап може бути виконаний з посиланням на умови реакції, описані у (12b) Прикладу 12 нижче та подібні.

Як сполуки представлені загальною формулою (2В-2), може бути застосована комерційно доступна сполука, або сполука, яка може бути легко одержана фахівцем із комерційно доступних сполук.

Реакція може бути виконана в умовах потоку або у атмосфері інертного газу, як от азот або аргон.

Розчинник, застосований у реакції, не має особливих обмежень, окрім того, щоб він міг розчинювати вихідні матеріали до певного ступеня та не впливав на реакцію, а приклади включають етерні розчинники, як от тетрагідрофуран, 1,2-диметоксietан, метил-трет-бутил етер, циклопентил метил етер, діетил етер, діізопропіл етер, дибутил етер, дициклопентил етер, 1,2-диметоксietан та 1,4-діоксан, амідні розчинники, як от N,N-диметилформамід, та суміші цих розчинників.

Конденсуючий засіб на цьому етапі відрізняється в залежності від вихідних матеріалів та застосованого розчинника і не має особливих обмежень, а приклади включають водорозчинний карбодіімід (1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід гідрохлорид), 1-гідроксибензотриазол, та їх суміші.

Температура реакції загалом відрізняється в залежності від вихідних матеріалів, розчинник та інших реагентів, застосованих у реакції, і є переважно 0 °C-40 °C.

Час реакції також у більшості випадків відрізняється в залежності від вихідних матеріалів, розчинника та інших реагентів, застосованих у реакції, та від температури реакції, і є переважно 1-48 години при вищевказаній температурі після додавання реагентів.

Сполука (2B-2) може бути застосована у кількості 1-5 молярних еквівалентів і переважно 1-1.5 молярних еквівалентів по відношенню до сполуки (2B-1).

Конденсуючий засіб може бути застосований у кількості 1-10 молярних еквівалентів по відношенню до сполуки (2B-1).

[0039] Етап 2C

Це етап відновлення сполуки (2C-1) у розчиннику у присутності відновлюючого засобу з одержанням сполуки (2D-1).

Етап може бути виконаний з посиланням на умови реакції, описані у (12c) Прикладу 12 нижче та подібні.

Реакція може бути виконана в умовах потоку або у атмосфері інертного газу, як от азот або аргон.

Розчинник, застосований у реакції, не має особливих обмежень, окрім того, щоб він міг розчинювати вихідні матеріали до певного ступеня та не впливав на реакцію, а приклади включають етерні розчинники, як от тетрагідрофуран, 1,2-диметоксietан, метил-трет-бутил етер, циклопентил метил етер, діетил етер, діізопропіл етер, дибутил етер, дициклопентил етер, 1,2-диметоксietан та 1,4-діоксан, серед яких переважним є тетрагідрофуран.

Відновлюючий засіб на цьому етапі відрізняється в залежності від вихідних матеріалів та застосованого розчинника і не має особливих обмежень, а приклади включають боран та розчин борану у тетрагідрофурані.

Температура реакції загалом відрізняється в залежності від вихідних матеріалів, розчинника та інших реагентів, застосованих у реакції, і є переважно від 0 °C до температура рефлюксу розчинника (як внутрішня температура реактора).

Час реакції також у більшості випадків відрізняється в залежності від вихідних матеріалів, розчинника та інших реагентів, застосованих у реакції, та від температури реакції, і є переважно 1-24 години при вищевказаній температурі після додавання реагентів.

Відновлюючий засіб може бути застосований при 1-10 молярних еквівалентів та переважно 2-5 молярних еквівалентів по відношенню до сполуки (2C-1).

Продукт етапу 2C може бути застосований як вихідний матеріал для наступного етапу без будь-якого спеціального очищення, тільки із застосуванням процедури простої обробки реакційного розчину та дистиляції розчинника, подібно до (12c) у Прикладі 12, описаному нижче.

[0040] Етап 2D

Це етап, на якому сполука (2D-1) та сполука (1D-2) реагують з одержанням сполуки (2E-1).

Умови реакції на цьому етапі може бути такими ж і за такою ж процедурою, як на етапі 1D Схеми виготовлення 1.

Після завершення реакції на кожному етапі вищеописаних процесів, цільова сполука на кожному етапі може бути відновлена із реакційної суміші звичайним способом.

[0041] [Спосіб проведення реакції]

Якщо реакційна суміш є рідиною, наприклад, реакційну суміш за бажанням повертають до кімнатної температури або охолоджують на кризі, та нейтралізують з відповідною кислотою, лужним, окислюючим засобом або відновлюючим засобом, з подальшим доданням води та органічного розчинника, який до того ж не піддається змішуванню та не реагує з цільовою сполукою, як от етил ацетат. Після ретельного струшування суміші дають відстоятися для

розділення та відділяють шар одержаного подвійного пласту, який містить цільову сполуку. Далі, додають розчинник який не піддається змішуванню з одержаним шаром та не реагує з цільовою сполукою, та потім промивають та відділяють шар, який містить цільову сполуку. Коли шар є органічним, він може бути висушений з використанням десиккantu, як от безводний сульфат магнію або безводний сульфат натрію, а розчинник дистилюють, одержуючи цільову сполуку. Коли шар є водним, він може бути електрично знесоленим та потім висушеним заморозкою, одержуючи цільову сполуку.

[0042] Коли уся реакційна суміш є рідкою, може бути можливим відновити цільову сполуку простим дистилюванням компонентів, інших ніж цільова сполука (наприклад, розчинник, реагенти, тощо) при звичайному тиску або при зниженому тиску.

[0043] Коли цільова сполука самостійно випадає в осад як тверда речовина, або коли уся реакційна суміш є рідиною, а цільова сполука під час процесу збирання сама випадає в осад як тверда речовина, цільова сполука може бути спершу зібрана шляхом фільтрації, зібрану цільову сполуку промивають з придатним органічним або неорганічним розчинником та висушування проводять придатним способом, одержуючи цільову сполуку.

[0044] З іншого боку, коли реагенти або каталізатор є тільки твердими, або коли реагенти або каталізатор сам випадає в осад як тверда речовина під час обробки реакційної суміші, а цільова сполука залишається розчиненою у розчині, реагенти або каталізатор може бути спершу видалений фільтрацією, видалені реагенти або каталізатор промивають з відповідним органічним або неорганічним розчинником, та одержану промиту речовину поєднують з маточним розчином, одержуючи рідку суміш, яка потім може бути оброблена таким же чином, як у випадку, коли уся реакційна суміш є рідкою, для того, щоб одержати цільову сполуку.

[0045] Реакційна суміш може бути застосована безпосередньо на наступних етапах без виділення цільової сполуки у випадках, коли відмінні від цільової сполуки компоненти у реакційній суміші не будуть пригнічувати реакцію на наступних етапах.

[0046] [Процес очищення]

Чистота цільової сполуки, зібраної вищевказаними способами, може бути підвищена придатним виконанням рекристалізації, різними способами хроматографії, або дистиляцією.

[0047] Коли зібрана цільова сполука є твердою, чистота цільової сполуки може звичайно бути покращена рекристалізацією. Для рекристалізації тут може бути застосований простий розчинник або суміш декількох розчинників, яка не реагує з цільовою сполукою. Зокрема, цільова сполука спершу може бути розчинена при кімнатній температурі або нагріванням у простому розчиннику або суміші розчинників, яка не реагує з цільовою сполукою. Одержана суміш може потім бути охолоджена крижаною водою або подібним або дають відстоятися при кімнатній температурі, щоб викликати осадження цільової сполуки із суміші.

[0048] Коли зібрана цільова сполука є твердою або рідкою, чистота цільової сполуки може бути покращена різними способами хроматографії. У більшості випадків може бути застосований слабкий кислотний силікагель, як от силікагель 60 (комірка 70-230 або комірка 340-400) Merck, Ltd. або BW-300 (комірка 300) Fuji Silysia Chemical, Ltd. Якщо цільова сполука є основною, тут може бути застосований покритий пропіламіном силікагель (200-350 комірка) Fuji Silysia Chemical, Ltd., або подібні. Якщо цільова сполука є диполлярною або потребує розбавлення високополярним розчинником, як от метанол, тут може бути застосований NAM-200H або NAM-300H Nagara Science Co., Ltd. Застосовуючи ці силікагелі, цільова сполука може бути розбавлена у простому розчиннику або суміші розчинників, що не реагує з цільовою сполукою, а розчинник дистилюють, одержуючи цільову сполуку з покращеною чистотою.

[0049] Коли зібрана цільова сполука є рідкою, чистота цільової сполуки може також бути покращена дистиляцією. Температура та рівень зниженого тиску можуть бути покращені відповідним чином в залежності від цільової сполуки, одержуючи цільову сполуку звичайним способом дистиляції.

[0050] Коли сполука за винаходом одержана у вільній формі, вона може бути перетворена на прийнятну сіль сполуки звичайним способом.

[0051] Навпаки, коли сполука за винаходом одержана як сіль, вона може бути перетворена у вільну форму сполуки звичайним способом.

[0052] Різні ізомери (наприклад, геометричні ізомери, оптичні ізомери, обертальні ізомери, стереоізомери, таутомери та подібні), одержані зі сполук за винаходом, можуть бути очищені та виділені з використанням звичайних засобів розділення, як от, наприклад, рекристалізація, спосіб діастереомерної солі, ензиматичним розчиненням або різними способами хроматографії (наприклад, тонкошарова хроматографія, колонкова хроматографія, газова хроматографія, тощо).

[0053] [Композиція]

Коли сполука за винаходом застосовується як лікарський засіб, вона звичайно застосовується після змішування та поєднання з відповідними домішками. Але це не обмежує застосування сполуки за винаходом у масових формах, як лікарські засоби.

[0054] Як домішки можуть бути наведені наповнювачі, в'язучі, мастила, дезінтегранти, барвники, коректори смаку, емульгатори, поверхнево-активні речовини, розчинники, суспендуючі засоби, ізотонізуючі засоби, буферні засоби, антисептичні засоби, антиоксиданти, стабілізатори, прискорювачі абсорбції та подібні, які звичайно застосовуються у лікарських засобах, та які можуть також за бажанням бути застосовані у відповідних комбінаціях.

Як приклади наповнювачів можуть бути наведені лактоза, білий м'який цукор, глюкоза, кукурудзяний крохмаль, манітол, сорбітол, крохмаль, пептизований крохмаль, декстрин, кристалічна целюлоза, м'який кремнієвий ангідрид, силікат алюмінію, силікат кальцію, алюмометасилікат магнію, гідрогенфосфат кальцію та подібні.

Як приклади в'язучих можуть бути наведені полівініловий спирт, метилцелюлоза, етилцелюлоза, гуміарабік, трагактант, желатин, шелак, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза, полівінілпірролідон, макрогол та подібні.

Як приклади мастил можуть бути наведені стеарат магнію, стеарат кальцію, натрій стеарил фумарат, тальк, поліетилен гліколь, колоїдний кремній та подібні.

Як приклади дезінтеграторів можуть бути наведені кристалічна целюлоза, агар, желатин, карбонат кальцію, гідрогенкарбонат натрію, цитрат кальцію, декстрин, пектин, низькозаміщена гідроксипропілцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, карбоксиметилцелюлозний кальцій, кроскармелозовий натрій, карбоксиметилловий крохмаль, карбоксиметил натрієвий крохмаль та подібні.

Барвники можуть бути наведені такі, що узгоджені для додавання до фармацевтичних препаратів, як от сесквіоксид заліза, жовтий сесквіоксид заліза, каламін, карамель, β -каротин, оксид титану, тальк, рибофлавін натрій фосфат, жовтий алюмінієвий алізариновий лак та подібні.

Як коректори смаку можуть бути наведені какао порошок, ментол, ароматичні порошки, олія перцевої м'яти, камфора, порошок кориці та подібні.

Як емульгатори або поверхнево-активні речовини можуть бути наведені стеарил триетаноламін, натрій лаурил сульфат, лаурил амінопропіонова кислота, лецитин, гліцерин моностеарат, цукрові ефіри жирних кислот, гліцеринові ефіри жирних кислот та подібні.

Як розбавники можуть бути наведені поліетилен гліколь, пропілен гліколь, бензил бензоат, етанол, хлорестерол, триетаноламін, карбонат натрію, натрій цитрат, полісорбат 80, нікотинамід та подібні.

Як суспендуючі засоби можуть бути наведені вищевказані поверхнево-активні речовини, а також гідрофільні полімери, як от полівініловий спирт, полівінілпірролідон, метилцелюлоза, гідроксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза та гідроксипропілцелюлоза.

Як ізотонізуючі засоби можуть бути наведені глюкоза, натрій хлорид, манітол, сорбітол та подібні.

Як буферні засоби можуть бути наведені буферні розчини фосфату, ацетату, карбонату та цитрату.

Як антисептичні засоби можуть бути наведені метилпарабен, пропілпарабен, хлорбутанол, бензиловий спирт, фенетиловий спирт, дегідрооцтова кислота, сорбінова кислота та подібні.

Як антиоксиданти можуть бути наведені сульфїт, аскорбінова кислота, α -токоферол та подібні.

Як стабілізатори можуть бути наведені такі, що звичайно застосовуються у лікарських засобах.

Як прискорювачі абсорбції можуть також бути вказані ті, що звичайно застосовуються у лікарських засобах.

[0055] Як композиції, можуть бути наведені оральні форми, як от таблетки, порошки, гранули, капсули, сиропи, льодяники та інгалянти; зовнішні препарати, як от супозиторії, мазі, очні мазі, пластри, очні краплі, носові краплі, вушні краплі, припарки, лосьйони та подібні; а також ін'єкції.

Вищевказані оральні форми можуть бути поєднані у відповідних комбінаціях з вказаними вище домішками. За бажанням їх поверхні також можуть мати покриття.

Вищевказані зовнішні препарати можуть бути поєднані у відповідних комбінаціях з вказаними вище домішками, зокрема наповнювачі, зв'язуючими, коректорами смаку, емульгаторами, поверхнево-активними речовинами, розбавниками, суспендуючими засобами,

ізотонічними засобами, антисептичними засобами, антиоксидантами, стабілізаторами та прискорювачами абсорбції.

Ін'єкції можуть також бути поєднані у відповідних комбінаціях з вищевказаними домішками, зокрема емульгаторами, поверхнево-активними речовинами, розбавниками, суспендуючими засобами, ізотонічними засобами, буферними засобами, антисептичними засобами, антиоксидантами, стабілізаторами та прискорювачами абсорбції.

[0056] Дозування для введення лікарського засобу згідно з винаходом розрізняється в залежності від важкості симптомів, віку, статі та ваги тіла пацієнта, типу форми дозування/солі, чутливості до ліків та особливостей захворювання, але денна доза для дорослих загалом становить 30 мкг - 10 г (переважно 0.1 мг - 1 г) для орального введення, 30 мкг - 20 г (переважно 100 мкг - 10 г) для зовнішнього застосування та 30 мкг - 1 г (переважно 100 мкг - 1 г) для ін'єкцій, при застосуванні одноразово, або розділеним на декілька дозувань.

Наведені дані є дійсними цифрами для введенні у разі орального застосування або ін'єкцій, та є такими, що звичайно всмоктуються в тіло у разі зовнішнього застосування.

15 Приклади

[0057] Сполуки згідно з винаходом можуть бути одержані способами, що описані у наступних прикладах, а дія сполук може бути підтверджена способами, описаними у наступних випробувальних прикладах. Але, ці окремі приклади наводяться суто для ілюстрації і ніяким чином не обмежують обсяг винаходу, у той час як можливо застосовані різні модифікації охоплюються обсягом винаходу.

[0058] Сполуки, вказані з посиланням на опубліковані документи, виготовляються шляхом, описаним у цих документах.

[0059] Символи, застосовані у даному описі, означають наступне.

¹H-ЯМР: Протонний ядерно-магнітний резонанс

25 δ: Хімічний зсув

s: синглет

d: дуплет

t: триплет

q: квартет

30 m: мультиплет

dd: дуплет дуплет

br.s: широкий синглет

sept: септет

J: константа сполучення

35 Hz: Герц

M: моль/L

n-: нормальний

s-: вторинний

трет-: третинний (третинний)

40 N: Нормальність

CDCl₃: дейтерій-хлороформ

DMSO-d₆: дейтерій-диметил сульфоксид

DMF: N,N-Диметилформамід

DME: 1,2-Диметоксиетан

45 THF: Тетрагідрофуран

DMSO: Диметил сульфоксид

NMP: N-Метилпірролідинон

WSCD: Водорозчинний карбодіімід, 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід гідрохлорид [CAS No.25952-53-8]

50 4AMS: Молекулярні сита 4A (розмір пори: 4 ангстрем)

Me: Метил

EGTA: Гліколевий етер діамін тетраоцтової кислоти (O,O'-біс(2-аміноетил)етиленгліколь-N,N,N',N'-тетраоцтова кислота)

BSA: Альбумін бичачої сировотки

55 "При зниженому тиску" означає стан з приблизно 1-50 mmHg із застосуванням вакуумного насосу, водного насоса, тощо.

[0060] Якщо не зазначено інше, "силікагель" у виразі "колонкова хроматографія на силікагелі" у вказаних прикладах - це Силікагель 60 (комірка 70-230 або комірка 340-400) Мерск,

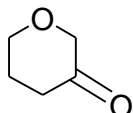
Ltd., FLASH+Cartridge (KP-SIL, розмір пори: 60 ангстрем, розмір часток: 32-63 мкм) Biotage, або Cartridge (Hi-Flash, розмір пори: 60 ангстрем, розмір часток: 40 мкм) Yamazen.

[0061] Також якщо не зазначено інше, "(NH)силікагель" у виразі "(NH)колонкова хроматографія на силікагелі" у вказаних прикладах - це покритий пропіламіном силікагель (комірка 200-350) Fuji Silysia Chemical, Ltd., або Cartridge (Hi-Flash Аміно, розмір пори: 60 ангстрем, розмір часток: 40 мкм) Yamazen.

[0062] Термін "кімнатна температура" стосується шкали від 10 °C до 35 °C. Процентні значення – це процент ваги, якщо не зазначено інше.

[0063] [Приклад виготовлення 1A] дигідро-2H-піран-3(4H)-он

[Хімічна формула 8]



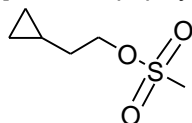
До суміші оксаліл хлориду (2.28 мл, 26.6 ммоль) та дихлорметану (40 мл) додають суміш DMSO (3.78 мл, 53.2 ммоль) та дихлорметан (20 мл) при перемішуванні при -78 °C, і суміш перемішують при -78 °C 30 хвилин. Після додавання до цієї суміші суміші тетрагідропіран-3-олу (синтезованого згідно зі способом, описаним у Tetrahedron, 60, 10411-10418, 2004) (1.36 у, 13.3 ммоль) та дихлорметану (20 мл) при -78 °C, одержану суміш перемішують при -78 °C 30 хвилин, після чого додають триетиламін (11.1 мл, 79.8 ммоль) та перемішування продовжують 2 години при повільному підвищенні температури до 0 °C.

Розсол та діетил етер додають до суміші, і після істотного струшування, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолом та сушать над безводним сульфатом магнію. Суміш потім фільтрують, а розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску одержуючи цільову сполуку (1.62 г, 16.2 ммоль).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 2.07-2.14 (m, 2H), 2.54 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.82-3.88 (m, 2H), 4.03 (s, 2H).

[0064] [Приклад виготовлення 1B] 2-Циклопропілетил метансульфонат

[Хімічна формула 9]

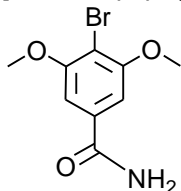


До суміші 2-циклопропілетанолу (5.35 г, 62.1 ммоль) та дихлорметану (107 мл) додають метансульфоніл хлорид (5.29 мл, 68.3 ммоль) та триетиламін (13.1 мл, 93.1 ммоль) у цьому порядку при перемішуванні на кризі, і одержану суміш перемішують 1 годину. Воду та етил ацетат потім додають до реакційної суміші. Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолом та сушать над безводним сульфатом магнію. Суміш потім фільтрують, а розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску, одержуючи цільову сполуку (10.3 г, 62.7 ммоль).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 0.10-0.16 (m, 2H), 0.48-0.55 (m, 2H), 0.72-0.83 (m, 1H), 1.65 (q, J=6.8 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 4.29 (t, J=6.8 Hz, 2H).

[0065] [Приклад виготовлення 1C (1)] 4-бром-3,5-диметоксибензамід

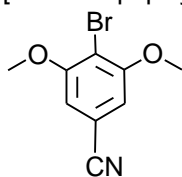
[Хімічна формула 10]



До суміші 4-бром-3,5-диметоксибензойної кислоти (15 г, 57.6 ммоль) та THF (200 мл) додають триетиламін (9.63 мл, 69.0 ммоль) та етил хлороформат (5.79 мл, 60.6 ммоль) при перемішуванні на кризі, а одержану суміш перемішують 20 хвилин при охолодженні на кризі. Після додавання 28 % водного амонію до суміші та перемішування при кімнатній температурі 2 години, далі додають етил ацетат. Після цього ретельно струшують суміш, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолом та сушать над безводним сульфатом магнію. Суміш фільтрують, а розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску. Одержаний осад (твердий) промивають з діетил етером та збирають фільтрацією, одержуючи цільову сполуку (11.8 г, 45.4 ммоль).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 3.95 (s, 6H), 7.00 (s, 2H).

[0066] [Приклад виготовлення 1С (2)] 4-Бром-3,5-диметоксибензонітрил
[Хімічна формула 11]

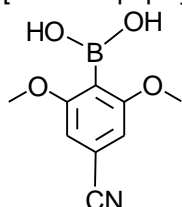


Після додавання толуолу (20 мл), DMF (5 мл) та тіоніл хлориду (3.36 мл, 46.1 ммоль) до 4-бром-3,5-диметоксибензаміду (4 г, 15.4 ммоль) у цьому порядку, суміш перемішують при 50 °С 1 годину. Крижану воду додають до суміші при кімнатній температурі, а додають потім етил ацетат. Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолем і сушать над безводним сульфатом магнію. Суміш фільтрують, а потім розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску.

Одержаний осад (твердий) промивають з діетил етер/н-гептаном (1/1), одержуючи цільову сполуку (2.08 г, 8.59 ммоль).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 3.93 (s, 6H), 6.82 (s, 2H).

[0067] [Приклад виготовлення 1С (3)] (4-Ціано-2,6-диметоксифеніл)боронієва кислота
[Хімічна формула 12]

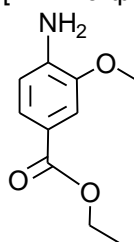


До суміші 4-бром-3,5-диметоксибензонітрилу (2 г, 8.26 ммоль) та THF (60 мл) додають n-бутиллітій (1.58 М розчин у n-гексані: 5.48 мл, 8.68 ммоль) при перемішуванні при -100 °С, і перемішування продовжують при -100 °С 30 хвилин. Після цього додають триметил борат (1.84 мл, 16.5 ммоль), перемішування продовжують 4 години до підвищення температури до -20 °С. Потім до реакційної суміші додають насичений водний розчин хлориду амонію та 1N соляної кислоти, та додають етил ацетат.

Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолем і сушать над безводним сульфатом магнію. Суміш фільтрують, і потім розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску. Одержаний осад (твердий) промивають з n-гептаном, одержуючи цільову сполуку (1.43 г, 6.91 ммоль).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 3.96 (s, 6H), 6.89 (s, 2H), 7.01 (s, 2H).

[0068] [Приклад виготовлення 2С (1)] Етил 4-аміно-3-метоксибензоат
[Хімічна формула 13]

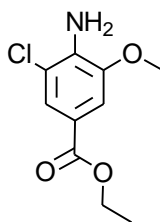


До суміші 4-аміно-3-метоксибензойної кислоти (15 г, 89.7 ммоль) та етанолу (170 мл) додають концентровану сірчану кислоту (5 мл), і суміш нагрівають до температури рефлюксу 7 години. Реакційну суміш потім повертають до кімнатної температури. Розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску. Воду, насичений водний розчин натрій гідрогенкарбонату та додають етил ацетат до осаду.

Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолем і сушать над безводним сульфатом магнію. Суміш потім фільтрують, а розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску, одержуючи цільову сполуку (17.8 г, 91.2 ммоль).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1.37 (t, J=6.8 Hz, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.32 (q, J=6.8 Hz, 2H), 6.66 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=1.6, 8.0 Hz, 1H).

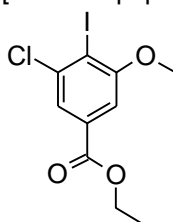
[0069] [Приклад виготовлення 2С (2)] Етил 4-аміно-3-хлор-5-метоксибензоат
[Хімічна формула 14]



Після додавання ацетонітрилу (170 мл) та N-хлорсукциніміду (13.4 г, 100 ммоль) до етил 4-аміно-3-метоксибензоату (17.8 г, 91.2 ммоль) у цьому порядку, суміш перемішують при 60 °C 2 години. Суміш повертають до кімнатної температури, а розчинник у суміші дистилюють при
5 зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (суміш n-гептану та етил ацетату: n-гептан/етил ацетат = 8/1 потім 4/1) одержуючи цільову сполуку (15.8 г, 68.8 ммоль).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1.37 (t, J=6.8 Hz, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.32 (q, J=6.8 Hz, 2H), 4.58 (br.s, 2H), 7.36 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J=1.8 Hz, 1H).

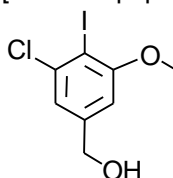
[0070] [Приклад виготовлення 2C (3)] Етил 3-хлор-4-йод-5-метоксибензоат
[Хімічна формула 15]



До етил 4-аміно-3-хлор-5-метоксибензоату (15.8 г, 68.8 ммоль) додають ацетонітрил (40 мл) та диіодметан (22.2 мл, 275 ммоль) у цьому порядку, а потім суміш перемішують при 70 °C та по краплинах додають ізоаміл нітрит (13.9 мл, 103 ммоль) протягом періоду 10 хвилин. Суміш
15 потім перемішують при 70 °C 40 хвилин. Після повернення суміші до кімнатної температури, розчинник у суміші дистилюють при зниженому тиску та осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (суміш n-гептану та етил ацетату: n-гептан/етил ацетат = 8/1 потім 5/1) одержуючи цільову сполуку (15.6 г, 45.8 ммоль).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1.40 (t, J=7.2 Hz, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.38 (q, J=7.2 Hz, 2H), 7.30 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J=1.6 Hz, 1H).

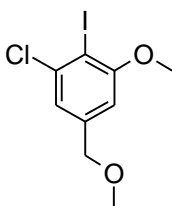
[0071] [Приклад виготовлення 2C (4)] (3-Хлор-4-йод-5-метоксифеніл)метанол
[Хімічна формула 16]



До суміші етил 3-хлор-4-йод-5-метоксибензоату (15.6 г, 45.8 ммоль) та толуолу (150 мл) додають гідрид диізобутилалюмінію (1.01 М розчин у толуолі: 95.2 мл, 96.2 ммоль) при перемішуванні при -78 °C, та перемішування продовжують 3 години до підвищення температури до -30 °C. Після цього до суміші додають розчин сегнетової солі (натрій калій (+)-тартарат
25 тетрагідрат) (77.6 г, 275 ммоль) у воді (400 мл), перемішування продовжують 5 годин при кімнатній температурі та додають етил ацетат. Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолем і сушать над безводним сульфатом магнію. Суміш потім фільтрують, а розчинник у фільтраті дистилюють при
30 зниженому тиску, одержуючи цільову сполуку (13.7 г, 45.8 ммоль).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 3.90 (s, 3H), 4.66 (s, 2H), 6.72 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.09 (br., 1H).

[0072] [Приклад виготовлення 2C (5)] 1-Хлор-2-йод-3-метокси-5-(метоксиметил)бензол
[Хімічна формула 17]



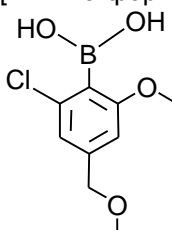
До суміші (3-хлор-4-йод-5-метоксифеніл)метанолу (13.7 г, 45.9 ммоль) та NMP (90 мл) додають натрій гідрид (60 % дисперсія у олії: 2.02 г, 50.5 ммоль) та йодметан (3.14 мл, 50.4 ммоль), і суміш перемішують при кімнатній температурі 4 години. Воду та діетил етер додають до суміші. Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолем і сушать над безводним сульфатом магнію. Суміш фільтрують, а потім розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску.

Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (суміш n-гептану та етил ацетату: n-гептан/етил ацетат = 8/1 потім 4/1), одержуючи цільову сполуку (13.2 г, 42.2 ммоль).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 3.40 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 7.07 (s, 1H).

[0073] [Приклад виготовлення 2C (6)] [2-Хлор-6-метокси-4-(метоксиметил)феніл]боронієва кислота

[Хімічна формула 18]



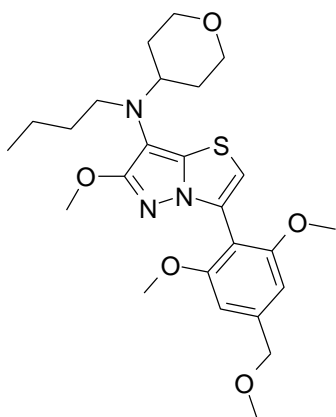
До суміші 1-хлор-2-йод-3-метокси-5-(метоксиметил)бензолу (4.72 г, 15.1 ммоль) та THF (150 мл) додають n-бутиллітій (1.58 М розчин у n-гексані: 10.5 мл, 16.6 ммоль) при перемішуванні при -100 °C, та перемішування продовжують 30 хвилин при від -100 °C до -85 °C. Після цього додають триметил борат (4.21 мл, 37.8 ммоль), перемішування продовжують 4 години при повільному підвищенні температури до -20 °C. Потім до реакційної суміші додають насичений водний розчин хлориду амонію та 1N соляної кислоти, далі додають етил ацетат.

Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолем і сушать над безводним сульфатом магнію. Суміш фільтрують, а потім розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску. Одержаний осад (твердий) промивають з n-гептаном, одержуючи цільову сполуку (2.65 г, 11.5 ммоль).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 3.42 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 6.23 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.00 (br.s, 1H).

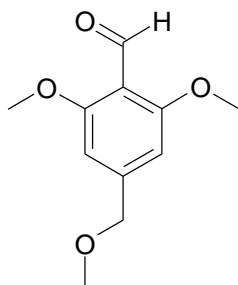
[0074] Приклад 1 N-Бутил-3-[2,6-диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метокси-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін

[Хімічна формула 19]



[0075] (1a) 2,6-Диметокси-4-(метоксиметил)бензальдегід

[Хімічна формула 20]



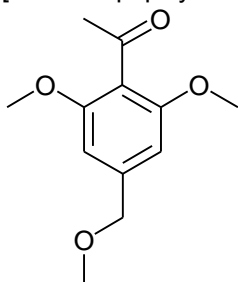
До суміші 1,3-диметокси-5-метоксиметил-2-бромбензолу (Приклад виготовлення 8X у WO 04/037822) (33.8 г, 129 ммоль) та тетрагідрофурану (338 мл) додають n-бутиллітій (2.77 М розчин у n-гексані: 55.9 мл, 155 ммоль) при -78 °С. Після перемішування суміші при -78 °С 30 хвилин, додають DMF (11 мл, 142 ммоль) та перемішування продовжують 2 години до нагрівання до кімнатної температури. До реакційної суміші додають насичений водний розчин хлориду амонію та етил ацетату.

Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолем і сушать над безводним сульфатом магнію. Суміш фільтрують, а потім розчинник у фільтраті дистилюють при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (суміш n-гептану та етил ацетату: n-гептан/етил ацетат = 2/1 потім 1/1), одержуючи цільову сполуку (16.3 г, 77.5 ммоль).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 3.45 (s, 3H), 3.91 (s, 6H), 4.46 (s, 2H), 6.56 (s, 2H), 10.48 (s, 1H).

[0076] (1b) 1-[2,6-Диметокси-4-(метоксиметил)феніл]етанон

[Хімічна формула 21]



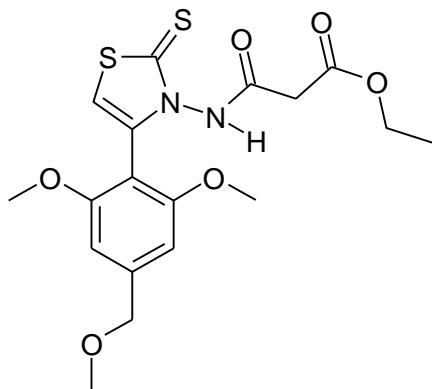
До суміші 2,6-диметокси-4-(метоксиметил)бензальдегіду (16.3 г, 77.5 ммоль) та THF (200 мл) додають метилмагній броміду (0.99 М розчин у n-гексані: 95.9 мл, 93 ммоль) при 0 °С, та суміш перемішують 30 хвилин. До реакційної суміші додають насичений водний розчин хлориду амонію та етил ацетату при 0 °С.

Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолем і сушать над безводним сульфатом магнію. Суміш фільтрують, а потім розчинник у фільтраті дистилюють при зниженому тиску. Дихлорметан-ацетонітрил (9:1, 160 мл), 4ÅMS (38 г), 4-метилморфолін-4-оксид (14.6 г, 121 ммоль) та тетрапропіламоній перрутат (1.41 г, 4.02 ммоль) додають до одержаного осаду у цьому порядку і суміш перемішують при кімнатній температурі 13 годин. Додають етил ацетат до суміші, і виконують колонкову хроматографію на силікагелі для всмоктувальної фільтрації. Розчинник у одержаному фільтраті дистилюють при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (суміш n-гептану та етил ацетату: n-гептан/етил ацетат = 1/1 потім 1/2) одержуючи цільову сполуку (16.8 г, 75.1 ммоль).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 2.47 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.81 (s, 6H), 4.44 (s, 2H), 6.54 (s, 2H).

[0077] (1c) Етил 3-[[4-(2,6-диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-2-тіоксо-1,3-тіазол-3(2H)-іл]-аміно]-3-оксoproпаноат

[Хімічна формула 22]



Після додавання тетрагідрофурану (140 мл) та триетиламіну (56.1 мл, 403 ммоль) до 1-[2,6-диметокси-4-(метоксиметил)феніл]етанону (22.7 г, 102 ммоль), повільно додають по краплинах трет-бутилдиметилсиліл трифторметансульфонову кислоту (33.1 мл, 145 ммоль) при 0 °С та суміш перемішують 30 хвилин. До цієї суміші додають N-бромсукцинімід (18.8 г, 107 ммоль) при 0 °С, і перемішування продовжують 1.5 години. До суміші додають насичений водний розчин натрій гідрокарбонату, та додають етил ацетат.

Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолем і сушать над безводним сульфатом магнію. Суміш фільтрують, а потім розчинник у фільтраті дистилюють при зниженому тиску.

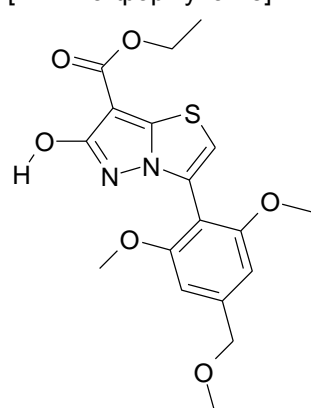
Тетрабутиламоній фторид (1.0 М розчин у THF: 91.4 мл, 91.4 ммоль) додають до суміші одержаного осаду та тетрагідрофурану (140 мл) при 0 °С, і суміш перемішують 30 хвилин. До реакційної суміші додають насичений водний розчин хлориду амонію та етил ацетат при 0 °С.

Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолем і сушать над безводним сульфатом магнію. Суміш фільтрують, а потім розчинник у фільтраті дистилюють при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (суміш n-гептану та етил ацетату: n-гептан/етил ацетат = 3/1 потім 2/1).

До суміші одержаного осаду та вода-етанол (2:1, 275 мл) додають калій гідразинкарбодитіоат (Heterocycles, vol.23, No.12, 1985, 3099-3106) при 4 °С, і суміш перемішують 20 години. Суміш фільтрують всмоктувальною фільтрацією крізь скляний фільтр, а осад промивають з водою та сушать при зниженому тиску. До суміші одержаного осаду та дихлорметану (400 мл) додають по краплинах етилмалоніл хлорид (8.86 мл, 66.6 ммоль) при 0 °С, та суміш перемішують при кімнатній температурі 30 хвилин. Розчинник у фільтраті дистилюють при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (суміш n-гептану і етил ацетату: n-гептан/етил ацетат = 1/1 потім 1/3) одержуючи цільову сполуку (11.7 г, 27.6 ммоль).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1.24 (t, J=7.2 Hz, 3H), 3.33 (br.s, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.82 (s, 6H), 4.14 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.49 (s, 1H), 6.57 (s, 2H), 9.67 (s, 1H).

[0078] (1d) Етил 3-[2,6-диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-гідроксипіразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-карбоксилат

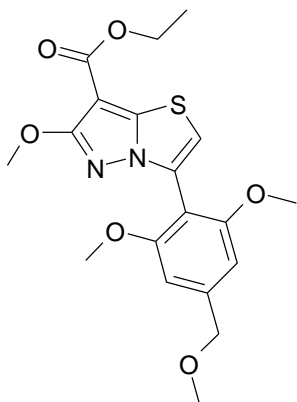


Ацетон (235 мл) додають до етил 3-([4-(2,6-диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-2-тіоксо-1,3-тіазол-3(2H)-іл]-аміно)-3-оксoproпаноату (11.7 г, 27.6 ммоль), а потім додають по краплинах

йодметан (17.1 мл, 276 ммоль) при кімнатній температурі і суміш перемішують 23 години. Розчинник у фільтраті дистилюють при зниженому тиску. До одержаного осаду додають трет-бутанол (235 мл) та калій трет-бутоксид у цьому порядку, і суміш перемішують при кімнатній температурі 3.5 години. Воду додають до суміші при охолодженні на кризі, а потім додають водний 2N соляної кислоти доки рН суміші не досягне приблизно 4. Осаджену тверду частину збирають фільтрацією, а одержаний осад промивають з водою та сушать при зниженому тиску, одержуючи цільову сполуку (6.3 г, 16 ммоль).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1.41 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 4.39 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 6.62 (s, 2H), 6.72 (s, 1H).

[0079] (1e) Етил 3-[2,6-диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метоксипіразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-карбоксилат
[Хімічна формула 24]

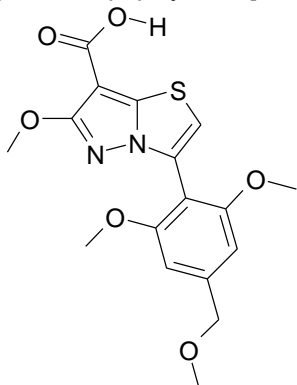


Після додавання DMF (164 мл), карбонату цезію (26 г, 80.1 ммоль) та йодметану (4.99 мл, 80.1 ммоль) у цьому порядку до етил 3-[2,6-диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-гідроксипіразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-карбоксилату (6.3 г, 16 ммоль), суміш перемішують при 70 °C 15 години.

Воду та етил ацетат потім додають до реакційної суміші при охолодженні на кризі. Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолем та сушать над безводним сульфатом магнію. Суміш фільтрують, а потім розчинник у фільтраті дистилюють при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (суміш n-гептану та етил ацетату: n-гептан/етил ацетат = 1/2) одержуючи цільову сполуку (2.8 г, 6.89 ммоль).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1.38 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 3.96 (s, 3H), 4.33 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 6.65 (s, 2H), 6.71 (s, 1H).

[0080] (1f) 3-[2,6-Диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метоксипіразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-карбонова кислота
[Хімічна формула 25]

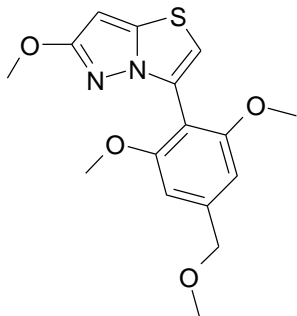


Після додавання етанолу (124 мл) та водного 5N гідроксиду натрію (11 мл, 55 ммоль) у цьому порядку до етил 3-[2,6-диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метоксипіразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-карбоксилату (2.8 г, 6.89 ммоль), суміш нагрівають до температури рефлюксу 2 години. Потім до суміші додають 5N водної соляної кислоти (11 мл) при охолодженні на кризі, та розчинник у суміші дистилюють при зниженому тиску. Воду додають до осаду, та осаджену

тверду частину збирають фільтрацією, промивають з водою та сушать при зниженому тиску, одержуючи цільову сполуку (2.52 г, 6.66 ммоль).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 3.38 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 3.79 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 6.76 (s, 2H), 7.16 (s, 1H).

- 5 [0081] (1g) 3-[2,6-Диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метоксипіразоло[5,1-b][1,3]тіазол
[Хімічна формула 26]

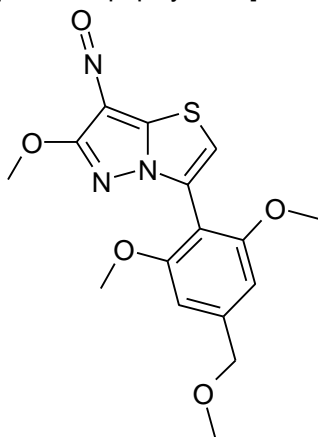


- 10 Після додавання водного розчину поліфосфорної кислоти (2.6 мас.%; 214 мл) до 3-[2,6-диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метоксипіразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-карбонової кислоти (2.52 г, 6.66 ммоль), суміш нагрівають при 120 °C 3.5 години. Потім при кімнатній температурі до реакційної суміші додають воду та етил ацетат.

- 15 Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та сушать над безводним сульфатом магнію. Суміш фільтрують, а потім розчинник у фільтраті дистилюють при зниженому тиску. Осад очищують (NH)колонковою хроматографією на силікагелі (етил ацетат) одержуючи цільову сполуку (2.17 г, 6.47 ммоль).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 3.46 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 5.84 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.63 (s, 2H).

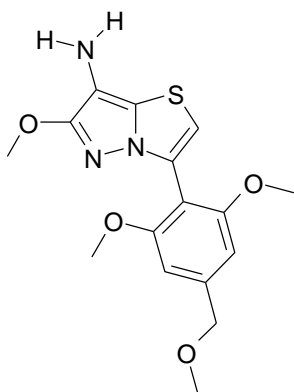
- 20 [0082] (1h) 3-[2,6-Диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метокси-7-нітросопіразоло[5,1-b][1,3]тіазол
[Хімічна формула 27]



- 25 Суміш води та 5N соляної кислоти (1:4, 70 мл) додають до 3-[2,6-диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метоксипіразоло[5,1-b][1,3]тіазолу (2.17 г, 6.47 ммоль), а потім додають нітрит натрію (1.06 г, 15.3 ммоль) при 0 °C та суміш перемішують 1 годину. До суміші при кімнатній температурі додають 5N водного гідроксиду натрію та етил ацетат. Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та сушать над безводним сульфатом магнію. Суміш потім фільтрують, а розчинник у фільтраті дистилюють при зниженому тиску одержуючи цільову сполуку (2.34 г, 6.44 ммоль).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 3.49 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 4.23 (s, 3H), 4.52 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 6.90 (s, 1H).

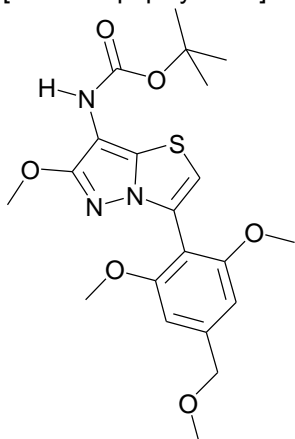
- 30 [0083] (1i) 3-[2,6-Диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метоксипіразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін
[Хімічна формула 28]



Етил ацетат (109 мл) та 10 % порошок паладій-вуглецю (50 % вологість: 2.34 г, 2.2 ммоль) додають у цьому порядку до 3-[2,6-диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метокси-7-нітрозопіразоло[5,1-*b*][1,3]тіазолу (2.34 г, 6.44 ммоль), та суміш перемішують 1 годину у атмосфері водню. Суміш фільтрують крізь целіт та розчинник у одержаному фільтраті дистилують при зниженому тиску. Осад очищують (NH)колонковою хроматографією на силікагелі (етил ацетат) одержуючи цільову сполуку (1.43 г, 4.09 ммоль).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 2.60 (br.s, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.64 (s, 2H).

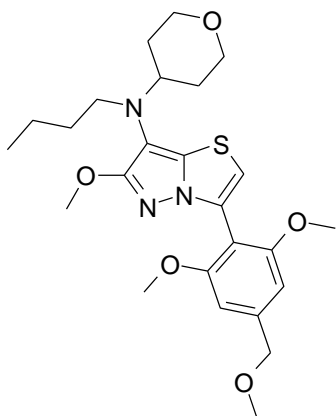
[0084] (1j) трет-Бутил {3-[2,6-диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метоксипіразоло[5,1-*b*][1,3]тіазол-7-іл}карбамат
[Хімічна формула 29]



Дихлорметан (50 мл), триетиламін (0.3 мл, 2.15 ммоль) та ди-трет-бутил дикарбонат (375 мг та 1.72 ммоль) додають у цьому порядку до 3-[2,6-диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метоксипіразоло[5,1-*b*][1,3]тіазол-7-амін (500 мг, 1.43 ммоль), та суміш перемішують при кімнатній температурі 22 години. Розчинник у суміші дистилують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (суміш *n*-гептану та етил ацетату: *n*-гептан/етил ацетат = 1/1 потім 1/2) одержуючи цільову сполуку (511 мг, 1.14 ммоль).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1.52 (s, 9H), 3.46 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 3.88 (s, 3H), 4.49 (s, 2H), 6.08 (br.s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.63 (s, 2H).

[0085] (1k) N-Бутил-3-[2,6-диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метокси-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піразоло[5,1-*b*][1,3]тіазол-7-амін
[Хімічна формула 30]



Натрій гідрид (60 % дисперсія у олії: 8.1 мг, 0.203 ммоль) додають до суміші трет-бутил {3-[2,6-диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метоксипіразоло[5,1-*b*][1,3]тіазол-7-іл}карбамату (70 мг, 0.156 ммоль) та DMF (6 мл) при кімнатній температурі, та суміш перемішують 30 хвилин. До цієї суміші додають по краплинах 1-йодбутан (0.024 мл, 0.203 ммоль) при кімнатній температурі, та перемішування продовжують 1 годину. Потім до реакційної суміші при охолодженні на кризі додають воду та етил ацетат.

Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолем та сушать над безводним сульфатом магнію. Суміш фільтрують, а потім розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску.

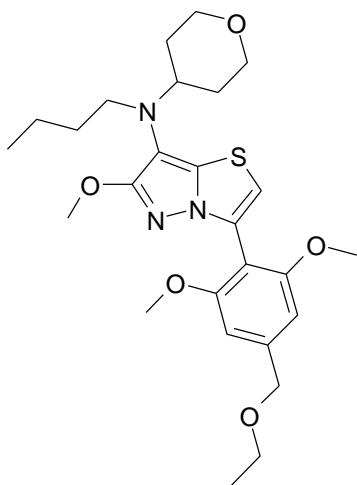
Дихлорметан (5 мл) та трифтороцтову кислоту (1 мл) додають у цьому порядку до осаду, та суміш перемішують при кімнатній температурі 1 годину. Розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску. Після цього до осаду при кімнатній температурі додають метанол (6 мл), тетрагідро-4H-піран-4-он (0.03 мл, 0.312 ммоль) та оцтову кислоту (1 мл) у цьому порядку, α-піколінборан (33.4 мг, 0.312 ммоль) додають при 0 °C та суміш перемішують 1 годину. До цієї суміші додають 5N водного розчину гідроксиду натрію до приблизно нейтрального pH суміші при охолодженні на кризі, а потім додають етил ацетат.

Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та сушать над безводним сульфатом магнію. Суміш фільтрують, а потім розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (суміш *n*-гептану та етил ацетату: *n*-гептан/етил ацетат = 2/3) одержуючи цільову сполуку (61 мг, 0.125 ммоль).

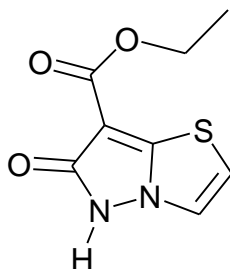
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 0.86(t, J=7.2 Hz, 3H), 1.22-1.42 (m, 4H), 1.56-1.68 (m, 2H), 1.77-1.88 (m, 2H), 2.97 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.00-3.11 (m, 1H), 3.33 (td, J=1.6, 11.6 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 3.86 (s, 3H), 3.92-4.03 (m, 2H), 4.50(s, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.65(s, 2H).

[0086] Приклад 2 N-Бутил-3-[4-(етоксиметил)-2,6-диметоксифеніл]-6-метокси-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піразоло[5,1-*b*][1,3]тіазол-7-амін

[Хімічна формула 31]



[0087] (2a) Етил 6-оксо-5,6-дигідропіразоло[5,1-*b*][1,3]тіазол-7-карбоксилат
[Хімічна формула 32]



До суміші діетил малонату (100 г, 624 ммоль) та DMF (900 мл) додають карбонат цезію (488 г, 1.5 ммоль) та дисульфід вуглецю (45.3 мл, 749 ммоль) при перемішуванні при кімнатній температурі, а потім перемішування продовжують при кімнатній температурі 5 хвилин. Після додавання бромацетальдегіддіетилацеталу (290 мл, 1.87 ммоль) по краплинах до суміші при кімнатній температурі, додають натрій йодид (9.34 г, 62.4 ммоль) та суміш перемішують при 60 °C 8 години. Воду та діетил етер додають до суміші при кімнатній температурі.

Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолем та сушать над безводним сульфатом магнію. Суміш фільтрують, а потім розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску.

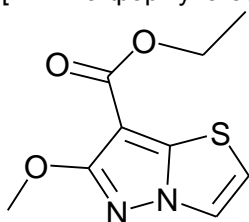
До суміші одержаного осаду та етанолу (900 мл) додають гідразин гідрат (60.7 мл, 1.25 ммоль) при перемішуванні на водяній бані, та суміш перемішують при кімнатній температурі 13 годин. Суміш фільтрують та розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску.

До одержаного осаду додають 1,4-діоксан (1L) та 5N соляної кислоти (200 мл) у цьому порядку, та суміш перемішують при 60 °C 4 години. Суміш повертають до кімнатної температури, та розчинник у суміші дистилують при зниженому тиску. Воду додають до одержаного осаду, та суміш фільтрують одержуючи фільтрований осад та фільтрат. Осад промивають з водою а потім сушать при зниженому тиску, одержуючи цільову сполуку (42.5 г, 200 ммоль).

Додають етил ацетат до одержаного фільтрату. Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолем та сушать над безводним сульфатом магнію. Суміш фільтрують, а потім розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску. Діетил етер додають до одержаного осаду, та осаджену тверду частину фільтрують та сушать при зниженому тиску, одержуючи цільову сполуку (2.6 г, 12.3 ммоль).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1.41 (t, J=7.0 Hz, 3H), 4.40 (q, J=7.0 Hz, 2H), 6.89 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J=4.4 Hz, 1H).

[0088] (2b) Етил 6-метоксипіразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-карбоксилат
[Хімічна формула 33]

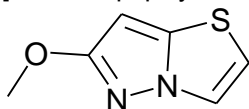


До суміші етил 6-оксо-5,6-дигідропіразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-карбоксилату (41.3 г, 195 ммоль) та DMF (624 мл) додають карбонат цезію (127 г, 389 ммоль) та йодметан (24.2 мл, 389 ммоль) при перемішуванні при кімнатній температурі. Суміш перемішують при кімнатній температурі 1 годину, а потім додають воду та суміш розчинників етил ацетат/діетил етер (1/1).

Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолем та сушать над безводним сульфатом магнію. Суміш фільтрують, а потім розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (суміш n-гептану та етил ацетату: n-гептан/етил ацетат = 9/1 потім 1/2.3) одержуючи цільову сполуку (30.7 г, 136 ммоль).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1.39 (t, J=7.0 Hz, 3H), 4.08 (s, 3H), 4.35 (q, J=7.0 Hz, 2H), 6.87 (d, J=4.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J=4.4 Hz, 1H).

[0089] (2c) 6-Метоксипіразоло[5,1-b][1,3]тіазол
[Хімічна формула 34]



До суміші етил 6-метоксипіразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-карбоксилату (30.7 г, 136 ммоль) та етанолу (407 мл) додають 5N водного гідроксиду натрію (136 мл) при перемішуванні при кімнатній температурі, та суміш перемішують при 80 °C 2 години. Придатну кількість 5N соляної кислоти потім додають при перемішуванні на кризі до приблизно нейтрального pH суміші.

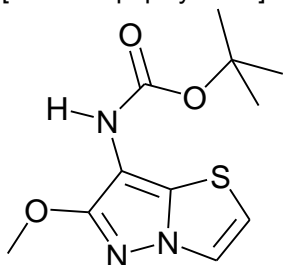
Етанол у суміші дистилюють при зниженому тиску. Осаджену тверду частину у суміші збирають фільтрацією та промивають з водою.

До одержаного осаду додають 1,4-діоксан (400 мл) та концентровану соляну кислоту (200 мл) у цьому порядку, та суміш перемішують при 60 °C 1.5 години. 1,4-Діоксан у суміші дистилюють при зниженому тиску. Придатну кількість гідроксиду натрію додають до слабокислотного pH суміші при перемішуванні на кризі, а потім додають етил ацетат.

Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолем та сушать над безводним сульфатом магнію. Суміш фільтрують, а потім розчинник у фільтраті дистилюють при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (суміш n-гептану та етил ацетату: n-гептан/етил ацетат = 1/0 потім 2.3/1) одержуючи цільову сполуку (15.8 г, 103 ммоль).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 3.95 (s, 3H), 5.81 (d, J=0.8 Hz, 1H), 6.60 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=0.8, 4.4 Hz, 1H).

[0090] (2d) трет-Бутил (6-метоксипіразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-іл)карбамат
[Хімічна формула 35]



До суміші 6-метоксипіразоло[5,1-b][1,3]тіазолу (15.8 г, 103 ммоль) та 5N соляної кислоти (350 мл) додають суміш нітриту натрію (10.6 г, 154 ммоль) та воду (115 мл) при перемішуванні на кризі. Після перемішування суміші при кімнатній температурі 0.5 години, водний 5N гідроксиду натрію додають у відповідній кількості до приблизно нейтрального pH суміші, при перемішуванні на кризі. Осад у суміші збирають фільтрацією та промивають з водою.

До одержаного осаду додають у цьому порядку етанол (200 мл), THF (300 мл) та 10 % паладій-вуглець (50 % вологість: 16 г), та суміш перемішують при кімнатній температурі 5 години при атмосферному тиску у атмосфері водню. Суміш фільтрують крізь целіт та розчинник у одержаному фільтраті дистилюють при зниженому тиску.

До суміші одержаного осаду та дихлорметану (425 мл) додають ди-трет-бутил дикарбонат (24.1 г, 111 ммоль) та триетиламін (17.8 мл, 128 ммоль) при перемішуванні при кімнатній температурі, та суміш перемішують при кімнатній температурі 11 годин. Розчинник у суміші дистилюють при зниженому тиску, а потім осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (суміш n-гептану та етил ацетату: n-гептан/етил ацетат = 2/1), одержуючи цільову сполуку (16.5 г, 61.4 ммоль).

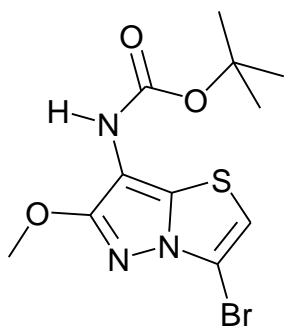
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1.51 (s, 9H), 3.98 (s, 3H), 6.12 (br.s, 1H), 6.54 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J=4.4 Hz, 1H).

[0091] (2d-2) Альтернативний спосіб синтезу трет-бутил (6-метоксипіразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-іл)карбамату

До суміші 6-метоксипіразоло[5,1-b]тіазол-7-карбонової кислоти (300 мг, 1.51 ммоль) та 1,4-діоксану (4 мл) додають триетиламін (0.215 мл, 1.54 ммоль) та дифенілфосфорил азид (0.325 мл, 1.51 ммоль) при перемішуванні при кімнатній температурі, та суміш перемішують та нагрівають до температури рефлюксу 3 години. Після повернення суміші до кімнатної температури, триетиламін (0.631 мл, 4.53 ммоль) та трет-бутанол (0.289 мл, 3.02 ммоль) додають та суміш перемішують та нагрівають до температури рефлюксу 3 години. Після повернення суміші до кімнатної температури, розчинник у суміші дистилюють при зниженому тиску та осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (суміш n-гептану та етил ацетату: n-гептан/етил ацетат = 1/4) одержуючи цільову сполуку (144 мг, 0.535 ммоль).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1.51 (s, 9H), 3.98 (s, 3H), 6.12 (br.s, 1H), 6.54 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J=4.4 Hz, 1H).

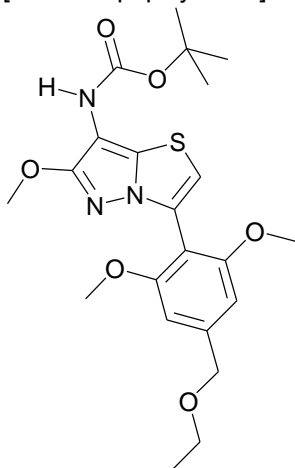
[0092] (2e) трет-Бутил (3-бром-6-метоксипіразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-іл)карбамат
[Хімічна формула 36]



До суміші трет-бутил (6-метоксипіразоло[5,1-*b*][1,3]тіазол-7-іл)карбамату (16.5 г, 61.4 ммоль) та THF (410 мл) додають *n*-бутиллітій (2.77 М розчин у *n*-гексані: 62.1 мл, 172 ммоль) при перемішуванні при -78 °C. Після перемішування суміші при -78 °C 40 хвилин, додають 1,2-дибромтетрафторетан (10.2 мл, 86 ммоль) та перемішування продовжують 2 години до нагрівання до кімнатної температури. До суміші додають насичений водний розчин хлориду амонію та етил ацетату, а потім додають оцтову кислоту до слабкокислотного pH суміші. Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолем та сушать над безводним сульфатом магнію. Суміш фільтрують, а потім розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (суміш *n*-гептану та етил ацетату: *n*-гептан/етил ацетат = 1/0 потім 4/1) одержуючи цільову сполуку (14.3 г, 41.1 ммоль).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1.51 (s, 9H), 4.04 (s, 3H), 6.16 (br.s, 1H), 6.50 (s, 1H).

[0093] (2f) трет-Бутил {3-[4-(етоксиметил)-2,6-диметоксифеніл]-6-метоксипіразоло[5,1-*b*][1,3]тіазол-7-іл}карбамат
[Хімічна формула 37]

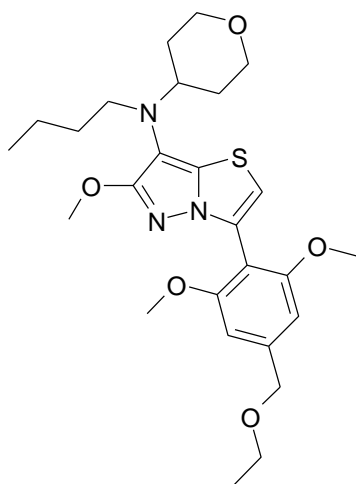


До суміші трет-бутил (3-бром-6-метоксипіразоло[5,1-*b*][1,3]тіазол-7-іл)карбамату (2.00 г, 5.74 ммоль), DME (200 мл) та води (70 мл) додають 2,6-диметокси-4-(етоксиметил)фенілборну кислоту (Приклад виготовлення 33 у WO 04/037822) (2.07 г, 8.64 ммоль), карбонат калію (1.59 г, 11.5 ммоль), трифенілфосфін (0.75 г, 2.87 ммоль) та паладій ацетат (0.13 г, 0.57 ммоль) у цьому порядку, та суміш перемішують при 90 °C (внутрішня температура) 4 години. Воду додають до реакційної суміші, а потім додають етил ацетат.

Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолем та сушать над безводним сульфатом магнію. Суміш фільтрують, а потім розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (суміш *n*-гептану та етил ацетату: *n*-гептан/етил ацетат = 2/1 потім 1/1) одержуючи цільову сполуку (2.49 г, 5.37 ммоль).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1.29 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.52 (s, 9H), 3.61 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 4.53 (s, 2H), 6.09 (br.s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.64 (s, 2H).

[0094] (2g) *N*-Бутил-3-[4-(етоксиметил)-2,6-диметоксифеніл]-6-метокси-*N*-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піразоло[5,1-*b*][1,3]тіазол-7-амін
[Хімічна формула 38]



До суміші трет-бутил {3-[4-(етоксиметил)-2,6-диметоксифеніл]-6-метоксипіразоло[5,1-
b][1,3]тіазол-7-іл}карбамату (100 мг, 0.22 ммоль) та DMF (5 мл) додають натрій гідрид (60 %
5 дисперсія у олії: 11.2 мг, 0.28 ммоль) при кімнатній температурі, та суміш перемішують 30
хвилин. Після цього до суміші додають 1-йодбутан (33.0 мкл, 0.28 ммоль), перемішування
продовжують 30 хвилин. Воду додають до суміші при охолодженні на кризі, а потім додають
етил ацетат.

Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар
промивають з розсолем та сушать над безводним сульфатом магнію. Суміш фільтрують, а
10 потім розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску.

Дихлорметан (5 мл) додають до одержаного осаду, додають трифтороцтову кислоту (1 мл),
та суміш перемішують при кімнатній температурі 1 годину. Розчинник у фільтраті дистилують
при зниженому тиску.

THF (10 мл) потім додають до одержаного осаду, у цьому порядку додають тетрагідро-4Н-
15 піран-4-он (42.2 мкл, 0.43 ммоль), оцтову кислоту (1 мл) та натрій триацетоксиборогідрид (91.6
мг, 0.43 ммоль), та суміш перемішують при кімнатній температурі 14 годин.

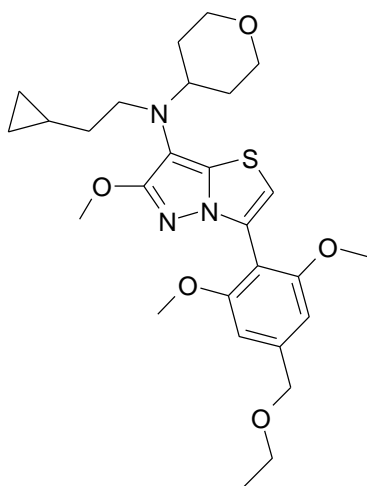
До цієї суміші додають водний 5N гідроксид натрію до приблизно нейтрального рН суміші
при охолодженні на кризі, а потім додають етил ацетат.

Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар
20 промивають з розсолем та сушать над безводним сульфатом магнію. Суміш фільтрують, а
потім розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою
хроматографією на силікагелі (суміш n-гептану та етил ацетату: n-гептан/етил ацетат = 2/1 потім
1/1) одержуючи цільову сполуку (81.0 мг, 0.16 ммоль).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 0.87 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.30 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.24-1.40 (m, 4H), 1.52-1.67 (m,
25 2H), 1.78-1.87 (m, 2H), 2.97 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.99-3.11 (m, 1H), 3.38 (td, J=1.6, 11.6 Hz, 2H), 3.63
(q, J=7.2 Hz, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.86 (s, 3H), 3.94-4.03 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 6.66 (s, 2H).

[0095] Приклад 3 N-(2-Циклопропілетил)-3-[4-(етоксиметил)-2,6-диметоксифеніл]-6-метокси-
N-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін

[Хімічна формула 39]



До суміші трет-бутил {3-[4-(етоксиметил)-2,6-диметоксифеніл]-6-метоксипіразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-іл}карбамату (100 мг, 0.216 ммоль) та DMSO (5 мл) у цьому порядку при кімнатній температурі додають порошкоподібний гідроксид натрію (17.3 мг, 0.432 ммоль) та 2-циклопропілетил метансульфонат (70.9 мг, 0.432 ммоль), та суміш перемішують 1 годину. Воду додають до суміші при охолодженні на кризі, а потім додають етил ацетат. Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолем та сушать над безводним сульфатом магнію. Суміш фільтрують, а потім розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску.

Дихлорметан (5 мл) додають до одержаного осаду, додають трифтороцтову кислоту (1 мл), та суміш перемішують при кімнатній температурі 1 годину. Розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску.

Потім до одержаного осаду додають THF (10 мл), тетрагідро-4Н-піран-4-он (42.2 мкл, 0.432 ммоль), додають у цьому порядку оцтову кислоту (1 мл) та натрій триацетоксиборогідрид (91.6 мг, 0.432 ммоль), та суміш перемішують при кімнатній температурі 4 години.

До цієї суміші додають водний 5N гідроксид натрію до приблизно нейтрального pH суміші при охолодженні на кризі, а потім додають етил ацетат.

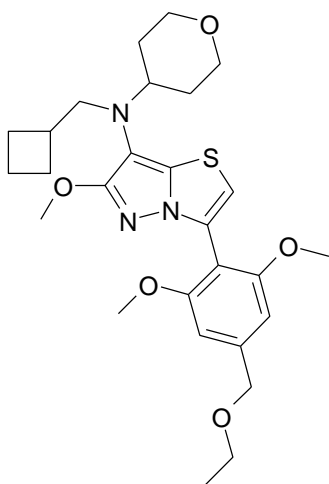
Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолем та сушать над безводним сульфатом магнію.

Суміш фільтрують, а потім розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (суміш n-гептану та етил ацетату: n-гептан/етил ацетат = 2/1 потім 1/1) одержуючи цільову сполуку (78.9 мг, 0.15 ммоль).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : -0.02-0.06 (m, 2H), 0.34-0.44 (m, 2H), 0.62-0.76 (m, 1H), 1.32 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.24-1.37 (m, 2H), 1.54-1.70 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 3.10 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.02-3.16 (m, 1H), 3.40 (td, J=1.6, 11.6 Hz, 2H), 3.64 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.81 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 3.96-4.06 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.68 (s, 2H).

[0096] Приклад 4 N-(Циклобутилметил)-3-[4-(етоксиметил)-2,6-диметоксифеніл]-6-метокси-N-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін

[Хімічна формула 40]



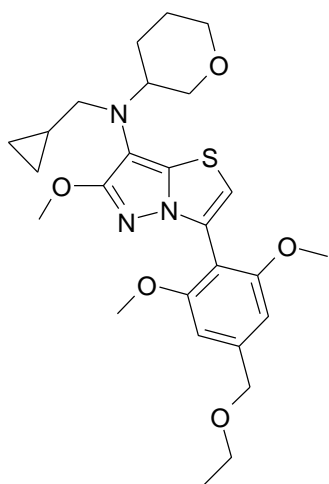
До суміші трет-бутил {3-[4-(етоксиметил)-2,6-диметоксифеніл]-6-метоксипіразоло[5,1-
b][1,3]тіазол-7-іл}карбамату (100 мг, 0.216 ммоль) та DMSO (0.5 мл) додають порошкоподібний
5 гідроксид натрію (17.3 мг, 0.43 ммоль) та (бромметил)циклобутан (36.4 мкл, 0.324 ммоль) у
цьому порядку при кімнатній температурі, та суміш перемішують 1 годину. До реакційної суміші
додають насичений водний розчин хлориду амонію та етил ацетат. Після ретельного
струшування суміші, органічний шар відділяють та розчинник дистилюють у струмені азоту.

Дихлорметан (0.6 мл) додають до одержаного осаду, додають трифтороцтову кислоту (0.3
мл), та суміш перемішують при кімнатній температурі 1 годину. Розчинник у суміші потім
10 дистилюють у струмені азоту. THF (1 мл) додають до одержаного осаду, у цьому порядку
додають тетрагідро-4H-піран-4-он (29.8 мкл, 0.324 ммоль) та натрій триацетоксиборогідрид
(68.7 мг, 0.324 ммоль), та суміш перемішують при кімнатній температурі 1 годину. До суміші
додають насичений водний розчин натрій гідрокарбонату, та додають етил ацетат. Після
ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та розчинник дистилюють у
15 струмені азоту. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (суміш n-гептану та
етил ацетату: n-гептан/етил ацетат = 19/1 потім 2.3/1) одержуючи цільову сполуку (98.9 мг,
0.192 ммоль).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1.30 (t, J=4.0 Hz, 3H), 1.50-1.64 (m, 4H), 1.66-1.89 (m, 6H), 2.28-2.39 (m,
1H), 2.96-3.06 (m, 1H), 2.99 (d, J=6.8 Hz, 2H), 3.37 (dt, J=2.0, 12.0 Hz, 2H), 3.62 (q, J=7.0 Hz, 2H),
20 3.77 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 3.93-4.00 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.65 (s, 2H).

[0097] Приклад 5 N-(Циклопропілметил)-3-[4-(етоксиметил)-2,6-диметоксифеніл]-6-метокси-
N-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін

[Хімічна формула 41]



До суміші трет-бутил {3-[4-(етоксиметил)-2,6-диметоксифеніл]-6-метоксипіразоло[5,1-
b][1,3]тіазол-7-іл}карбамату (120 мг, 0.259 ммоль) та DMSO (0.8 мл) додають порошкоподібний
25 гідроксид натрію (20.8 мг, 0.516 ммоль) та циклопропілметил бромід (37.7 мкл, 0.389 ммоль) при
кімнатній температурі, та суміш перемішують 1 годину. До реакційної суміші додають насичений
водний розчин хлориду амонію та етил ацетат. Після ретельного струшування суміші,
30 органічний шар відділяють та розчинник дистилюють у струмені азоту.

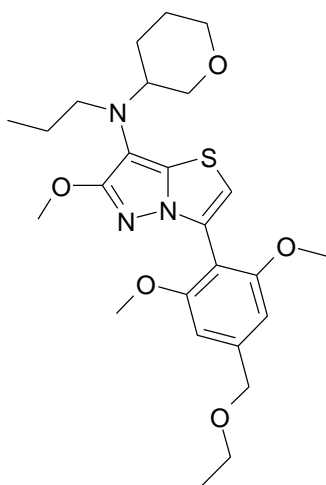
Дихлорметан (0.6 мл) додають до одержаного осаду, далі додають трифтороцтову кислоту (0.3 мл), та суміш перемішують при кімнатній температурі 1 годину. Розчинник у суміші потім дистилюють у струмені азоту. Потім до одержаного осаду додають THF (1 мл), у цьому порядку додають дигідро-2H-піран-3(4H)-он (38.9 мг, 0.389 ммоль) та натрій триацетоксиборогідрид (82.4

мг, 0.389 ммоль), та суміш перемішують при кімнатній температурі 1 годину. До суміші додають насичений водний розчин натрій гідрогенкарбонату, та додають етил ацетат. Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та розчинник дистилюють у струмені азоту. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (суміш n-гептану та етил ацетату: n-гептан/етил ацетат = 19/1 потім 2.3/1) одержуючи цільову сполуку (93.8 мг, 0.187 ммоль).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: -0.02-0.05 (m, 2H), 0.28-0.37 (m, 2H), 0.77-0.91 (m, 1H), 1.23-1.33 (m, 1H), 1.30 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.33-1.46 (m, 1H), 1.58-1.72 (m, 1H), 2.06 (br.d, J=12.0 Hz, 1H), 2.82-2.94 (m, 2H), 3.09-3.24 (m, 3H), 3.62 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.73-3.89 (m, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.86 (s, 3H), 4.08 (br.d, J=9.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.66 (s, 2H).

[0098] Приклад 6 3-[4-(Етоксиметил)-2,6-диметоксифеніл]-6-метокси-N-пропіл-N-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін

[Хімічна формула 42]



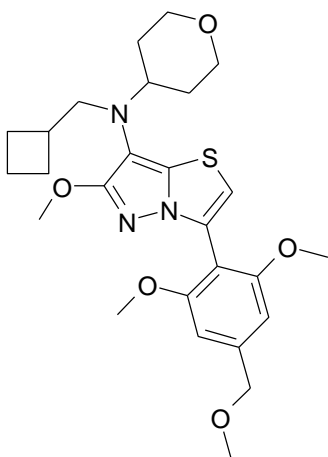
До суміші трет-бутил {3-[4-(етоксиметил)-2,6-диметоксифеніл]-6-метоксипіразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-іл}карбамату (120 мг, 0.259 ммоль) та DMSO (0.8 мл) у цьому порядку при кімнатній температурі додають порошкоподібний гідроксид натрію (20.8 мг, 0.516 ммоль) та 1-йодпропан (37.9 мкл, 0.389 ммоль), та суміш перемішують 1 годину. До реакційної суміші додають насичений водний розчин хлориду амонію та етил ацетат. Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та розчинник дистилюють у струмені азоту.

Дихлорметан (0.6 мл) додають до одержаного осаду, додають трифтороцтову кислоту (0.3 мл), та суміш перемішують при кімнатній температурі 1 годину. Розчинник у суміші потім дистилюють у струмені азоту. Потім до одержаного осаду додають THF (1 мл), у цьому порядку додають дигідро-2H-піран-3(4H)-он (38.9 мг, 0.389 ммоль) та натрій триацетоксиборогідрид (82.4 мг, 0.389 ммоль), та суміш перемішують при кімнатній температурі 1 годину. До суміші додають насичений водний розчин гідрогенкарбонату натрію, та далі додають етил ацетат. Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та розчинник дистилюють у струмені азоту. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (суміш n-гептану та етил ацетату: n-гептан/етил ацетат = 19/1 потім 2.3/1) одержуючи цільову сполуку (83.6 мг, 0.171 ммоль).

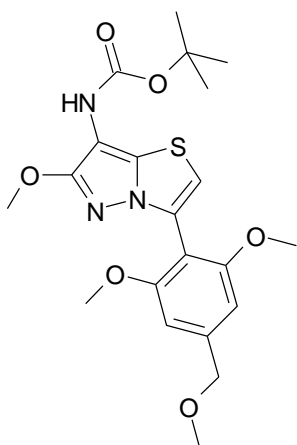
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 0.86 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.26-1.57 (m, 3H), 1.30 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.59-1.68 (m, 2H), 2.02-2.10 (m, 1H), 2.94 (t, J=7.4 Hz, 2H), 3.04 (tt, J=4.0, 10.8 Hz, 1H), 3.14-3.24 (m, 2H), 3.62 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.72-3.88 (m, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 4.04-4.11 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.66 (s, 2H).

[0099] Приклад 7 N-(Циклобутилметил)-3-[2,6-диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метокси-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін

[Хімічна формула 43]



[0100] (7a) трет-Бутил {3-[2,6-диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метоксипіразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-іл}карбамат
[Хімічна формула 44]



5

До суміші трет-бутил (3-бром-6-метоксипіразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-іл)карбамату (998 мг, 2.87 ммоль), DME (107 мл) та води (36 мл) у цьому порядку додають 2,6-диметокси-4-(метоксиметил)фенілборну кислоту (Приклад виготовлення 29 у WO 04/03782) (973 мг, 4.31 ммоль), карбонат калію (791 мг, 5.74 ммоль), трифенілфосфін (374 мг, 1.43 ммоль) та паладій ацетат (64.5 мг, 0.285 ммоль), та суміш перемішують при 90 °С (внутрішня температура) 1.5 години. Воду додають до суміші, а потім додають етил ацетат. Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолем та сушать над безводним сульфатом магнію.

10

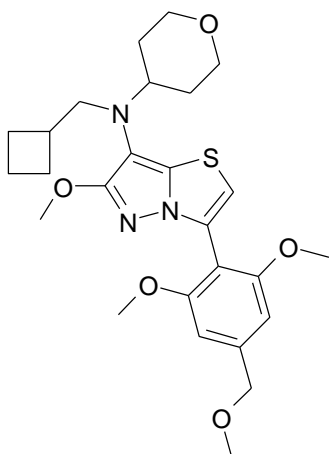
Суміш фільтрують, а потім розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (суміш n-гептану та етил ацетату: n-гептан/етил ацетат = 2/1 потім 1/1) одержуючи цільову сполуку (1.22 г, 2.71 ммоль).

15

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1.52 (s, 9H), 3.46 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 4.49 (s, 2H), 6.09 (br.s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.63 (s, 2H).

[0101] (7b) N-(Циклобутилметил)-3-[2,6-диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метокси-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін
[Хімічна формула 45]

20



Натрій гідрид (60 % дисперсія у олії: 34.5 мг, 0.863 ммоль) додають до суміші трет-бутил {3-[2,6-диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метоксипіразоло[5,1-*b*][1,3]тіазол-7-іл}карбамату (300 мг, 0.664 ммоль) та DMF (6 мл) при кімнатній температурі, та суміш перемішують 30 хвилин. До цієї суміші додають (бромметил)циклобутан (97.0 мкл, 0.863 ммоль), та перемішування продовжують 2 години та 40 хвилин. Воду додають до суміші при охолодженні на кризі, а потім додають етил ацетат. Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолем та сушать над безводним сульфатом магнію.

Суміш фільтрують, а потім розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску.

Потім до одержаного осаду додають дихлорметан (10 мл), додають трифтороцтову кислоту (4 мл), та суміш перемішують при кімнатній температурі 1 годину та 20 хвилин. Розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску.

Потім до одержаного осаду додають THF (30 мл), у цьому порядку додають тетрагідро-4Н-піран-4-он (123 мкл, 1.33 ммоль) та натрій триацетоксиборогідрид (282 мг, 1.33 ммоль), та суміш перемішують при кімнатній температурі 2 години та 50 хвилин.

До суміші додають насичений водний розчин гідрогенкарбонату натрію при охолодженні на кризі, та додають етил ацетат.

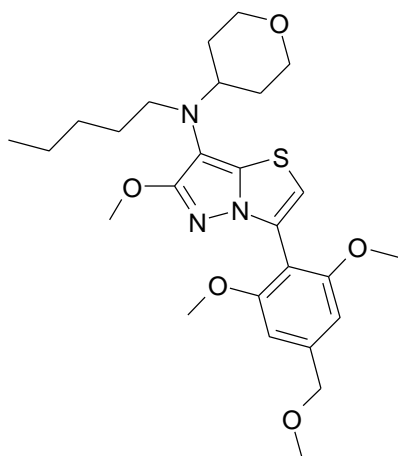
Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолем та сушать над безводним сульфатом магнію.

Суміш фільтрують, а потім розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (суміш *n*-гептану та етил ацетату: *n*-гептан/етил ацетат = 9/1 потім 3/2) одержуючи цільову сполуку (237 мг, 0.472 ммоль).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1.50-1.64 (m, 4H), 1.68-1.89 (m, 6H), 2.29-2.39 (m, 1H), 2.99 (d, J=7.2 Hz, 2H), 2.97-3.05 (m, 1H), 3.33-3.41 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 3.93-4.01 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 6.64 (s, 2H).

[0102] Приклад 8 3-[2,6-Диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метокси-N-пентил-N-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піразоло[5,1-*b*][1,3]тіазол-7-амін

[Хімічна формула 46]



Натрій гідрид (60 % дисперсія у олії: 11.6 мг, 0.289 ммоль) при кімнатній температурі додають до суміші трет-бутил {3-[2,6-диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метоксипіразоло[5,1-

b][1,3]тіазол-7-іл]карбамату (100 мг, 0.222 ммоль) та DMF (2 мл), та суміш перемішують 30 хвилин. Після цього до суміші додають 1-бромпентан (35.8 мкл, 0.289 ммоль), перемішування продовжують 30 хвилин. Воду додають до суміші при охолодженні на кризі, а потім додають етил ацетат. Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолем та сушать над безводним сульфатом магнію.

Суміш фільтрують, а потім розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску.

Дихлорметан (5 мл) потім додають до одержаного осаду, додають трифтороцтову кислоту (2 мл), та суміш перемішують при кімнатній температурі 1 годину. Розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску.

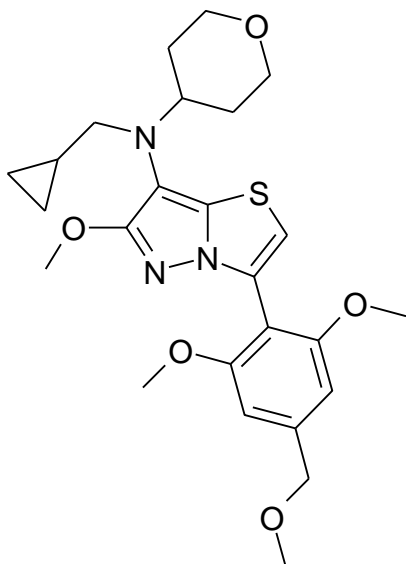
Потім до одержаного осаду додають THF (10 мл), у цьому порядку додають тетрагідро-4Н-піран-4-он (40.8 мкл, 0.444 ммоль) та натрій триацетоксиборогідрид (94.1 мг, 0.444 ммоль), та суміш перемішують при кімнатній температурі 1 годину. До суміші додають насичений водний розчин гідрогенкарбонату натрію при охолодженні на кризі, та додають етил ацетат.

Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолем та сушать над безводним сульфатом магнію.

Суміш фільтрують, а потім розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (суміш n-гептану та етил ацетату: n-гептан/етил ацетат = 9/1 потім 3/2) одержуючи цільову сполуку (83.3 мг, 0.17 ммоль).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 0.85 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.22-1.32 (m, 4H), 1.32-1.41 (m, 2H), 1.53-1.65 (m, 2H), 1.78-1.86 (m, 2H), 2.97 (dd, J=7.2, 7.6 Hz, 2H), 3.00-3.10 (m, 1H), 3.33-3.43 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 3.86 (s, 3H), 3.94-4.02 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.65 (s, 2H).

[0103] Приклад 9 N-(Циклопропілметил)-3-[2,6-диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метокси-N-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін
[Хімічна формула 47]



Натрій гідрид (60 % дисперсія у олії: 9.28 мг, 0.232 ммоль) додають до суміші трет-бутил {3-[2,6-диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метоксипіразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-іл]карбамату (80 мг, 0.178 ммоль) та DMF (5 мл) при кімнатній температурі, та суміш перемішують 30 хвилин. Після цього до суміші додають бромметилциклопропан (22.6 мкл, 0.232 ммоль), перемішування продовжують 30 хвилин. Воду додають до суміші при охолодженні на кризі, а потім додають етил ацетат. Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолем та сушать над безводним сульфатом магнію.

Суміш фільтрують, а потім розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску.

Дихлорметан (5 мл) додають до одержаного осаду, додають трифтороцтову кислоту (1 мл), та суміш перемішують при кімнатній температурі 1 годину. Розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску.

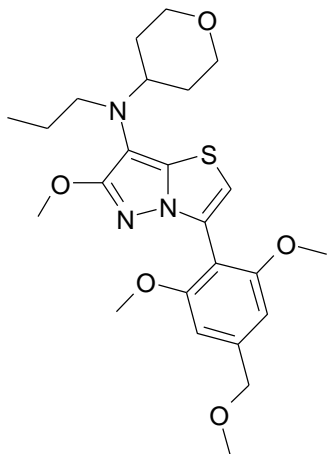
Після цього додають метанол (6 мл), а потім до одержаного осаду у цьому порядку тетрагідро-4Н-піран-4-он (34.8 мкл, 0.356 ммоль), оцтову кислоту (1 мл) та α -піколінборан (38.1 мг, 0.356 ммоль), суміш перемішують 1 годину при кімнатній температурі. До цієї суміші додають водний 5N гідроксид натрію до приблизно нейтрального рН суміші при охолодженні на кризі, а потім додають етил ацетат. Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолем та сушать над безводним сульфатом магнію. Суміш

фільтрують, а потім розчинник у фільтраті дистилюють при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (суміш n-гептану та етил ацетату: n-гептан/етил ацетат = 1/1) одержуючи цільову сполуку (62.4 мг, 0.128 ммоль).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: -0.02-0.06 (m, 2H), 0.29-0.40 (m, 2H), 0.78-0.92 (m, 1H), 1.50-1.66 (m, 2H), 1.78-1.88 (m, 2H), 2.88 (d, J=6.8 Hz, 2H), 3.10-3.22 (m, 1H), 3.39 (td, J=1.6, 11.6 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 3.92-4.03 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 6.65 (s, 2H).

[0104] Приклад 10 3-[2,6-Диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метокси-N-пропіл-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін

[Хімічна формула 48]



Натрій гідрид (60 % дисперсія у олії: 6.73 мг, 0.168 ммоль) додають до суміші трет-бутил {3-[2,6-диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метоксипіразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-іл}карбамату (58 мг, 0.13 ммоль) та DMF (4 мл) при кімнатній температурі, та суміш перемішують 30 хвилин. Після цього до суміші додають 1-йодпропан (16.4 мкл, 0.168 ммоль), перемішування продовжують 30 хвилин. Воду додають до суміші при охолодженні на кризі, а потім далі додають етил ацетат. Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолем та сушать над безводним сульфатом магнію. Суміш фільтрують, а потім розчинник у фільтраті дистилюють при зниженому тиску.

Дихлорметан (5 мл) додають до одержаного осаду, далі додають трифтороцтову кислоту (1 мл), та суміш перемішують при кімнатній температурі 1 годину. Розчинник у фільтраті дистилюють при зниженому тиску.

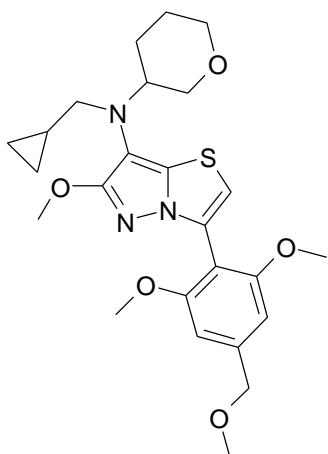
Після цього додають метанол (6 мл), а потім до одержаного осаду у цьому порядку тетрагідро-4H-піран-4-он (25.4 мкл, 0.26 ммоль), оцтову кислоту (1 мл) та α-піколінборан (27.8 мг, 0.26 ммоль), суміш перемішують 1 годину при кімнатній температурі. До цієї суміші додають водний 5N гідроксид натрію до приблизно нейтрального pH суміші при охолодженні на кризі, а потім додають етил ацетат. Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолем та сушать над безводним сульфатом магнію.

Суміш фільтрують, а потім розчинник у фільтраті дистилюють при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (суміш n-гептану та етил ацетату: n-гептан/етил ацетат = 1/1) одержуючи цільову сполуку (50.0 мг, 0.105 ммоль).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 0.87 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.32-1.45 (m, 2H), 1.53-1.66 (m, 2H), 1.78-1.88 (m, 2H), 2.90-2.99 (m, 2H), 3.00-3.12 (m, 1H), 3.38 (td, J=2.0, 12.0 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 3.86 (s, 3H), 3.94-4.03 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.65 (s, 2H).

[0105] Приклад 11 N-(Циклопропілметил)-3-[2,6-диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метокси-N-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін

[Хімічна формула 49]

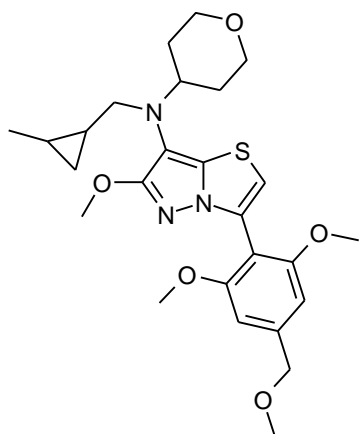


До суміші трет-бутил {3-[2,6-диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метоксипіразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-іл}карбамату (120 мг, 0.267 ммоль) та DMSO (0.8 мл) при кімнатній температурі додають порошкоподібний гідроксид натрію (21.4 мг, 0.534 ммоль) та циклопропілметил бромід (38.8 мкл, 0.401 ммоль), та суміш перемішують 1 годину. До реакційної суміші додають насичений водний розчин хлориду амонію та етил ацетат. Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та розчинник дистилують у струмені азоту.

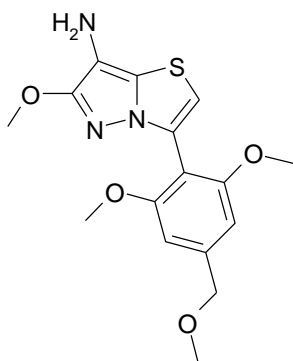
Дихлорметан (0.6 мл) додають до одержаного осаду, додають трифтороцтову кислоту (0.3 мл), та суміш перемішують при кімнатній температурі 1 годину. Розчинник у суміші потім дистилують у струмені азоту. До одержаного осаду додають THF (1 мл), у цьому порядку додають дигідро-2Н-піран-3(4Н)-он (40.1 мг, 0.401 ммоль) та натрій триацетоксиборогідрид (84.9 мг, 0.401 ммоль), та суміш перемішують при кімнатній температурі 1 годину. До суміші додають насичений водний розчин гідрогенкарбонату натрію, та додають етил ацетат. Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та розчинник дистилують у струмені азоту. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (суміш n-гептану та етил ацетату: n-гептан/етил ацетат = 19/1 потім 2.3/1) одержуючи цільову сполуку (96.1 мг, 0.197 ммоль).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : -0.02-0.05 (m, 2H), 0.30-0.37 (m, 2H), 0.77-0.88 (m, 1H), 1.34-1.46 (m, 1H), 1.60-1.69 (m, 2H), 2.02-2.10 (m, 1H), 2.86 (dd, $J=6.4, 12.8$ Hz, 1H), 2.90 (dd, $J=6.4, 12.8$ Hz, 1H), 3.08-3.24 (m, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.75-3.88 (m, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.86 (s, 3H), 4.05-4.11 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.65 (s, 2H).

[0106] Приклад 12 3-[2,6-Диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метокси-N-[(2-метилциклопропіл)метил]-N-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін
[Хімічна формула 50]



[0107] (12a) 3-[2,6-Диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метоксипіразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін
[Хімічна формула 51]

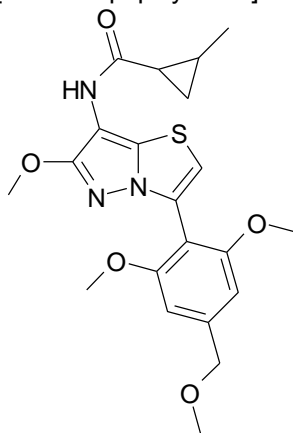


До суміші трет-бутил {3-[2,6-диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метоксипіразоло[5,1-
b][1,3]тіазол-7-іл}карбамату (1.37 г, 3.05 ммоль) та етил ацетату (10 мл) додають 4М розчин HCl
у етил ацетаті (20 мл), та суміш перемішують при кімнатній температурі 3 години. Розчинник у
суміші дистилюють при зниженому тиску, а потім до одержаного осаду додають етил ацетат та
додають насичений водний розчин карбонату натрію. Після ретельного струшування суміші,
органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолем та сушать над безводним
сульфатом магнію.

Суміш фільтрують, а потім розчинник у фільтраті дистилюють при зниженому тиску. До
осаду додають суміш n-гептану та етил ацетату, та осаджену тверду частину збирають
фільтрацією та сушать при зниженому тиску, одержуючи цільову сполуку (836.6 мг, 2.39 ммоль).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 2.60 (br.s, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 6.40 (s,
1H), 6.64 (s, 2H).

[0108] (12b) N-{3-[2,6-Диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метоксипіразоло[5,1-b][1,3]тіазол-
7-іл}-2-метилциклопропанкарбоксамід
[Хімічна формула 52]

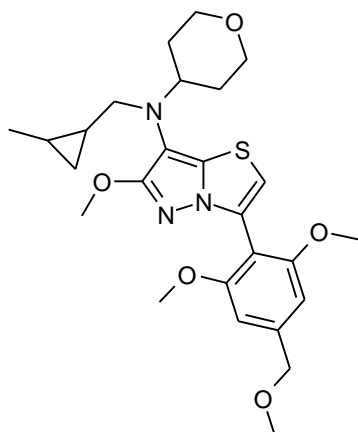


До суміші WSCD (104 мг, 0.67 ммоль) та DMF (5 мл) додають 1-гідроксибензотриазол (90.4
мг, 0.67 ммоль), а потім у цьому порядку додають 3-(2,6-диметокси-4-метоксиметилфеніл)-6-
метоксипіразоло[5,1-b]тіазол-7-іламін (200 мг, 0.57 ммоль) та 2-метилциклопропанкарбонову
кислоту (60.8 мкл, 0.62 ммоль) та суміш перемішують при кімнатній температурі 14 годин. Воду
додають до реакційної суміші, а потім додають етил ацетат. Після ретельного струшування
суміші, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолем та сушать над
безводним сульфатом магнію.

Суміш фільтрують, а потім розчинник у фільтраті дистилюють при зниженому тиску. Осад
очищують (NH)силікагель хроматографія (суміш n-гептану та етил ацетату: n-гептан/етил ацетат
= 1/1) одержуючи цільову сполуку (215.9 мг, 0.50 ммоль).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 0.65-0.68 (m, 1H), 1.14 (d, J=6.0 Hz, 3H), 1.21-1.31 (m, 2H), 1.46-1.52 (m,
1H), 3.46 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 4.49 (s, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.62 (s, 2H), 7.14 (br.s, 1H).

[0109] (12c) 3-[2,6-Диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метокси-N-[(2-метилцикло-
пропіл)метил]-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін
[Хімічна формула 53]



До суміші N-{3-[2,6-диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метоксипіразоло[5,1-*b*][1,3]тіазол-7-іл}-2-метилциклопропанкарбоксаміду (100 мг, 0.23 ммоль) та THF (2 мл) додають розчин борану у тетрагідрофурані (0.99 M, 609 мкл, 0.60 ммоль), та суміш перемішують при 55 °C 2 години. Воду додають до реакційної суміші, а потім додають етил ацетат. Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолем та сушать над безводним сульфатом магнію.

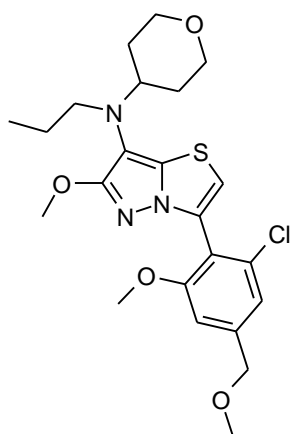
Суміш фільтрують, а потім розчинник у фільтраті дистилюють при зниженому тиску. До суміші одержаного осаду та THF (1.5 мл) додають трифтороцтову кислоту (150 мкл), а потім тетрагідро-4H-піран-4-он (32 мкл, 0.35 ммоль) та натрій триацетоксиборогідрид (73.8 мг, 0.35 ммоль) у цьому порядку, та суміш перемішують при кімнатній температурі 1 годину. Воду додають до реакційної суміші, а потім додають етил ацетат. Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолем та сушать над безводним сульфатом магнію.

Суміш фільтрують, а потім розчинник у фільтраті дистилюють при зниженому тиску. Осад очищують (NH)колонковою хроматографією на силікагелі (суміш *n*-гептану та етил ацетату: *n*-гептан/етил ацетат = 4/1). Фракції, що містять цільову субстанцію, збирають, розчинник дистилюють при зниженому тиску, а потім до одержаного осаду додають суміш *n*-гептану та діізопропіл етеру. Осаджену тверду частину збирають фільтрацією, та одержаний осад промивають з невеликою кількістю *n*-гептану, а потім сушать при зниженому тиску одержуючи цільову сполуку (43.7 мг, 0.09 ммоль).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 0.06-0.10 (m, 1H), 0.15-0.19 (m, 1H), 0.26-0.36 (m, 1H), 0.47-0.58 (m, 1H), 0.79 (d, J=5.6 Hz, 3H), 1.50-1.68 (m, 2H), 1.78-1.89 (m, 2H), 2.68 (dd, J=8.0, 12.0 Hz, 1H), 3.04-3.18 (m, 2H), 3.33-3.46 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 3.94-4.03 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 6.66 (s, 2H).

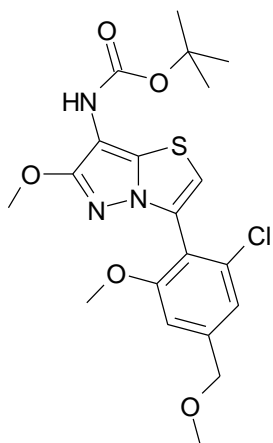
[0110] Приклад 13 3-[2-Хлор-6-метокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метокси-N-пропіл-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піразоло[5,1-*b*][1,3]тіазол-7-амін

[Хімічна формула 54]



[0111] (13a) трет-Бутил {3-[2-хлор-6-метокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метокси-піразоло[5,1-*b*][1,3]тіазол-7-іл}карбамат

[Хімічна формула 55]

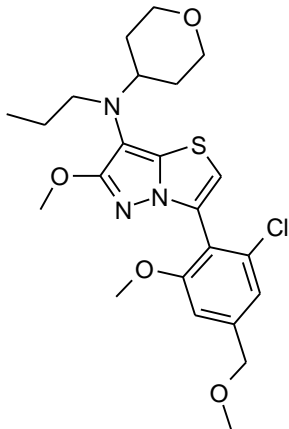


До суміші трет-бутил (3-бром-6-метоксипіразоло[5,1-*b*][1,3]тіазол-7-іл)карбамату (500 мг, 1.44 ммоль), толуолу (8 мл) та етанолу (4 мл) додають [2-хлор-6-метокси-4-(метоксиметил)феніл]боронієву кислоту (498 мг, 2.16 ммоль), 1М водного розчину карбонату натрію (2.88 мл, 2.88 ммоль) та тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (166 мг, 0.14 ммоль) у цьому порядку, та суміш перемішують при 110 °C 6 годин. Воду додають до суміші, а потім додають етил ацетат. Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолем та сушать над безводним сульфатом магнію.

Суміш фільтрують, а потім розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску. Осад очищують (NH)колонковою хроматографією на силікагелі (суміш *n*-гептану та етил ацетату: *n*-гептан/етил ацетат = 3/1 потім 2/1) одержуючи цільову сполуку (349 мг, 0.77 ммоль).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1.52 (s, 9H), 3.46 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 6.13 (br.s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.08 (s, 1H).

[0112] (13b) 3-[2-Хлор-6-метокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метокси-N-пропіл-N-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піразоло[5,1-*b*][1,3]тіазол-7-амін
[Хімічна формула 56]



До суміші трет-бутил {3-[2-хлор-6-метокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метокси-піразоло[5,1-*b*][1,3]тіазол-7-іл}карбамату (148 мг, 0.33 ммоль) та DMF (4 мл) додають натрій гідрид (60 % дисперсія у олії: 17 мг, 0.42 ммоль) при кімнатній температурі, та суміш перемішують 10 хвилин. Після цього до суміші додають 1-йодбутан (41.3 мкл, 0.42 ммоль), перемішування продовжують 2 години. Воду додають до реакційної суміші, а потім додають етил ацетат. Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолем та сушать над безводним сульфатом магнію.

Суміш фільтрують, а потім розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску.

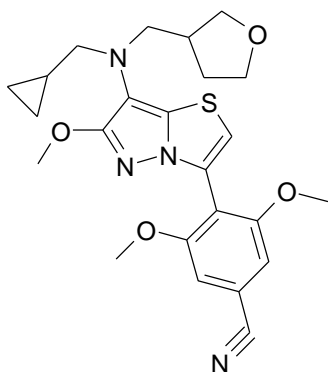
Дихлорметан (2 мл) додають до одержаного осаду, додають трифтороцтову кислоту (2 мл), та суміш перемішують при кімнатній температурі 1 годину. Розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску.

THF (4 мл) потім додають до одержаного осаду, у цьому порядку додають тетрагідро-4Н-піран-4-он (59.9 мкл, 0.65 ммоль) та натрій триацетоксиборогідрид (138 мг, 0.65 ммоль), та суміш перемішують при кімнатній температурі 14 годин. До реакційної суміші додають насичений водний розчин гідрогенкарбонату натрію, та додають етил ацетат. Після ретельного

струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолем та сушать над безводним сульфатом магнію. Суміш фільтрують, а потім розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску. Осад очищують (NH)силікагелевою хроматографією (суміш n-гептану та етил ацетату: n-гептан/етил ацетат = 4/1 потім 3/1) одержуючи цільову сполуку (94.8 мг, 0.20 ммоль).

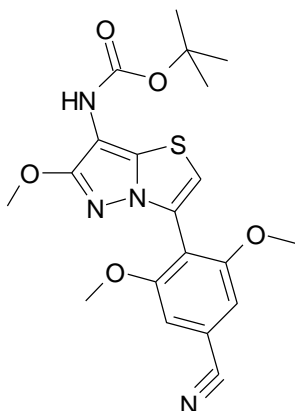
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 0.88 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.32-1.44 (m, 2H), 1.52-1.66 (m, 2H), 1.79-1.86 (m, 2H), 2.92-2.97 (m, 2H), 3.02-3.11 (m, 1H), 3.34-3.41 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.96-4.02 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.93 (br.s, 1H), 7.09 (br.s, 1H).

[0113] Приклад 14 4-{7-[(Циклопропілметил)(тетрагідрофуран-3-ілметил)аміно]-6-метоксипіразоло[5,1-b][1,3]тіазол-3-іл}-3,5-диметоксибензонітрил
[Хімічна формула 57]



[0114] (14a) трет-Бутил [3-(4-ціано-2,6-диметоксифеніл)-6-метоксипіразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-іл]карбамат

[Хімічна формула 58]

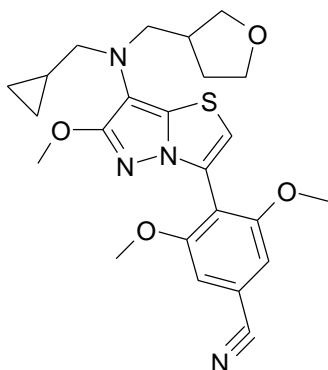


До суміші трет-бутил (3-бром-6-метоксипіразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-іл)карбамату (461 мг, 1.33 ммоль), DME (49 мл) та води (16 мл) додають (4-ціано-2,6-диметоксифеніл)боронієву кислоту (412 мг, 2.00 ммоль), карбонат калію (366 мг, 2.66 ммоль), трифенілфосфін (174 мг, 0.659 ммоль) та паладій ацетат (29.8 мг, 0.132 ммоль) у цьому порядку, та суміш перемішують при 90 °C (внутрішня температура) 2 години. Воду додають до суміші, а потім додають етил ацетат. Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолем та сушать над безводним сульфатом магнію. Суміш фільтрують, а потім розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (суміш n-гептану та етил ацетату: n-гептан/етил ацетат = 2/1 потім 1/1) одержуючи цільову сполуку (296 мг, 0.688 ммоль).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1.52 (s, 9H), 3.78 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 6.11 (br.s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.91 (s, 2H).

[0115] (14b) 4-{7-[(Циклопропілметил)(тетрагідрофуран-3-ілметил)аміно]-6-метоксипіразоло[5,1-b][1,3]тіазол-3-іл}-3,5-диметоксибензонітрил

[Хімічна формула 59]



До суміші трет-бутил [3-(4-ціано-2,6-диметоксифеніл)-6-метоксипіразоло[5,1-*b*][1,3]тіазол-7-іл]карбамат (66 мг, 0.153 ммоль) та DMF (4 мл) додають натрій гідрид (60 % дисперсія у олії: 7.96 мг, 0.199 ммоль) та циклопропілметил бромід (19.3 мкл, 0.199 ммоль) у цьому порядку при кімнатній температурі, та суміш перемішують 1 годину. Воду додають до суміші при охолодженні на кризі, а потім додають етил ацетат. Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолем та сушать над безводним сульфатом магнію. Суміш фільтрують, а потім розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску.

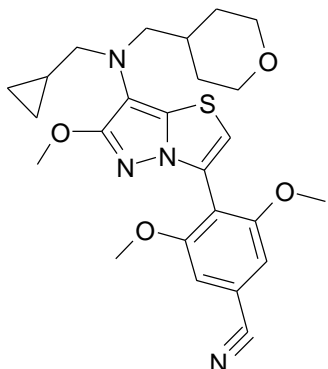
Дихлорметан (6 мл) додають до осаду, додають трифтороцтову кислоту (1 мл), та суміш перемішують при кімнатній температурі 1 годину. Розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску.

Після цього додають метанол (6 мл), а потім до одержаного осаду у цьому порядку тетрагідрофуран-3-карбоксальдегід (55.4 мкл, 0.306 ммоль), оцтову кислоту (1 мл) та α -піколінборан (32.7 мг, 0.306 ммоль), суміш перемішують 1 годину при кімнатній температурі. До цієї суміші додають водний 5N гідроксид натрію до приблизно нейтрального pH суміші при охолодженні на кризі, а потім додають етил ацетат. Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолем та сушать над безводним сульфатом магнію. Суміш фільтрують, а потім розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (суміш *n*-гептану та етил ацетату: *n*-гептан/етил ацетат = 2/1 потім 1/1) одержуючи цільову сполуку (53.9 мг, 0.115 ммоль).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 0.01-0.10 (m, 2H), 0.36-0.46 (m, 2H), 0.83-0.96 (m, 1H), 1.58-1.71 (m, 1H), 1.90-2.03 (m, 1H), 2.26-2.40 (m, 1H), 2.81 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.95 (dd, $J=8.4, 12.0$ Hz, 1H), 3.07 (dd, $J=6.8, 12.0$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J=6.0, 8.4$ Hz, 1H), 3.65-3.74 (m, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.86 (s, 3H), 3.76-3.88 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.92 (s, 2H).

[0116] Приклад 15 4-{7-[(Циклопропілметил)(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]-6-метоксипіразоло[5,1-*b*][1,3]тіазол-3-іл}-3,5-диметоксибензонітрил

[Хімічна формула 60]



До суміші трет-бутил [3-(4-ціано-2,6-диметоксифеніл)-6-метоксипіразоло[5,1-*b*][1,3]тіазол-7-іл]карбамату (90 мг, 0.21 ммоль) та DMSO (0.8 мл) додають порошкоподібний гідроксид натрію (16.8 мг, 0.42 ммоль) та циклопропілметил бромід (30.7 мкл, 0.317 ммоль) при кімнатній температурі, та суміш перемішують 1 годину. Потім до реакційної суміші додають насичений водний розчин хлориду амонію та етил ацетат. Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та розчинник дистилують у струмені азоту.

Дихлорметан (0.6 мл) додають до одержаного осаду, додають трифтороцтову кислоту (0.2 мл) та суміш перемішують при кімнатній температурі 2 години. Розчинник у суміші потім дистилують у струмені азоту. THF (1 мл) потім додають до одержаного осаду, у цьому порядку додають тетрагідро-2H-піран-4-карбальдегід (36 мг, 0.315 ммоль) та натрій

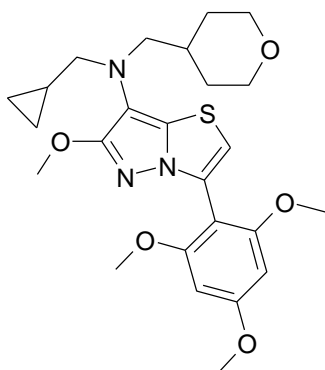
5 триацетоксисборогідрид (66.8 мг, 0.315 ммоль), та суміш перемішують при кімнатній температурі 2 години. До суміші додають насичений водний розчин гідрогенкарбонату натрію, та додають етил ацетат. Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та розчинник дистилують у струмені азоту. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (суміш

10 n-гептану та етил ацетату: n-гептан/етил ацетат = 1/0 потім 3/2) одержуючи цільову сполуку (71.3 мг, 0.148 ммоль).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 0.00-0.06 (m, 2H), 0.36-0.44 (m, 2H), 0.84-0.94 (m, 1H), 1.21-1.34 (m, 2H), 1.54-1.67 (m, 1H), 1.71-1.80 (m, 2H), 2.80 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.89 (d, J=7.2 Hz, 2H), 3.33 (dt, J=1.6, 11.6 Hz, 2H), 3.82 (s, 6H), 3.86 (s, 3H), 3.90-3.97 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.93 (s, 2H).

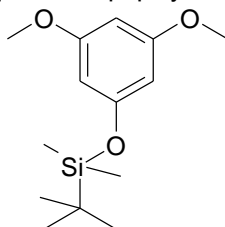
[0117] Приклад 16 N-(Циклопропілметил)-6-метокси-N-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-3-(2,4,6-триметоксифеніл)-піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін

[Хімічна формула 61]



[0118] (16a) трет-Бутил(3,5-диметоксифенокси)диметилсилан

[Хімічна формула 62]



До суміші 3,5-диметоксифенолу (3.00 г, 19.5 ммоль) та DMF (45 мл) додають імідазол (2.66 г, 39.0 ммоль) та трет-бутилдиметилхлорсилан (2.94 г, 19.5 ммоль) у цьому порядку, та суміш перемішують 19.5 годин при кімнатній температурі. Воду додають до реакційної суміші, а потім додають етил ацетат. Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та

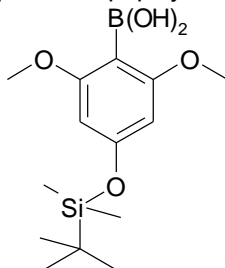
25 органічний шар промивають з розсолем та сушать над безводним сульфатом магнію. Суміш фільтрують, а потім розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (суміш n-гептану та етил ацетату: n-гептан/етил ацетат = 9/1) одержуючи цільову сполуку (4.98 г, 18.6 ммоль).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 0.21 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 3.75 (s, 6H), 6.02 (d, J=2.4 Hz, 2H), 6.11 (t, J=2.4

30 Hz, 1H).

[0119] (16b) (4-{трет-Бутил(диметил)силіл}окси)-2,6-диметоксифеніл) боронієва кислота

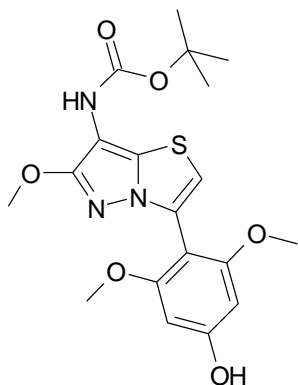
[Хімічна формула 63]



До суміші трет-бутил(3,5-диметоксифенокси)диметилсилану (4.97 г, 18.5 ммоль) та THF (50.0 мл) додають N,N,N',N'-тетраметилетилендіамін (3.35 мл, 22.2 ммоль) та n-бутиллітій (2.77 М розчин у n-гексані: 8.01 мл, 22.2 ммоль) у цьому порядку при кімнатній температурі, та суміш перемішують 1 годину при кімнатній температурі. Суміш потім охолоджують до -78 °C (внутрішня температура), а потім додають триметил борат (2.48 мл, 22.2 ммоль) та температуру піднімають до кімнатної температури при перемішуванні. До реакційної суміші додають насичений водний розчин хлориду амонію, а потім додають етил ацетат, при охолодженні на кризі. Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолем та сушать над безводним сульфатом магнію. Суміш фільтрують, а потім розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (суміш n-гептану та етил ацетату: n-гептан/етил ацетат = 4/1) одержуючи цільову сполуку (3.50 г, 11.2 ммоль).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 0.25 (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 3.86 (s, 6H), 6.11 (s, 2H), 7.04 (s, 2H).

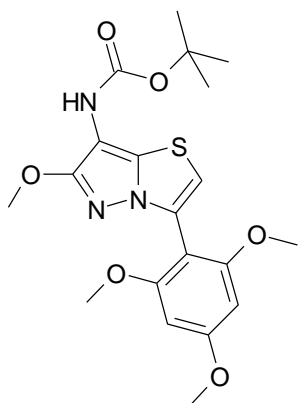
[0120] (16c) трет-Бутил [3-(4-гідрокси-2,6-диметоксифеніл)-6-метоксипіразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-іл]карбамат
[Хімічна формула 64]



До суміші трет-бутил (3-бром-6-метоксипіразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-іл)карбамату (400 мг, 1.15 ммоль), 1,4-діоксану (26.7 мл) та води (13.3 мл) додають (4-{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}-2,6-диметоксифеніл) боронієву кислоту (647 мг, 2.07 ммоль), карбонат калію (318 мг, 2.29 ммоль) та тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (133 мг, 0.115 ммоль) у цьому порядку, та суміш перемішують 1 годину при 110 °C (внутрішня температура). Воду додають до суміші, а потім додають етил ацетат. Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолем та сушать над безводним сульфатом магнію. Суміш фільтрують, а потім розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (суміш n-гептану та етил ацетату: n-гептан/етил ацетат = 1/1) одержуючи цільову сполуку (224 мг, 0.53 ммоль).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1.54 (s, 9H), 3.61 (s, 6H), 3.99 (s, 3H), 5.93 (s, 2H), 6.10 (br.s, 1H), 6.38 (s, 1H).

[0121] (16d) трет-Бутил [6-метокси-3-(2,4,6-триметоксифеніл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-іл]карбамат
[Хімічна формула 65]



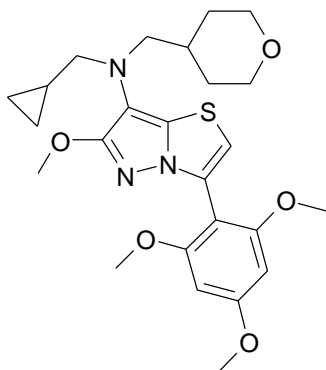
До суміші трет-бутил [3-(4-гідрокси-2,6-диметоксифеніл)-6-метоксипіразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-іл]карбамату (224 мг, 0.531 ммоль) та DMF (5.00 мл) додають карбонат калію (117 мг, 0.85

ммоль) та йодметан (52.9 мкл, 0.85 ммоль) у цьому порядку при кімнатній температурі, та суміш перемішують 14.5 години. Воду додають до реакційної суміші, а потім додають етил ацетат. Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолем та сушать над безводним сульфатом магнію. Суміш потім фільтрують, та розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску одержуючи цільову сполуку (231 мг, 0.53 ммоль).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1.52 (s, 9H), 3.73 (s, 6H), 3.86 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.10 (br.s, 1H), 6.20 (s, 2H), 6.40 (s, 1H).

[0122] (16e) N-(Циклопропілметил)-6-метокси-N-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-3-(2,4,6-триметоксифеніл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін

[Хімічна формула 66]



До суміші трет-бутил [6-метокси-3-(2,4,6-триметоксифеніл) піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-іл]карбамату (112 мг, 0.256 ммоль) та DMF (2.5 мл) додають натрій гідрид (60 % дисперсія у олії: 16.0 мг, 0.333 ммоль) при кімнатній температурі, та суміш перемішують 30 хвилин. Після додавання циклопропілметил броміду (32.3 мкл, 0.333 ммоль) до суміші, перемішування продовжують 40 хвилин. Воду додають до суміші при охолодженні на кризі, а потім додають етил ацетат. Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолем та сушать над безводним сульфатом магнію. Суміш фільтрують, а потім розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску.

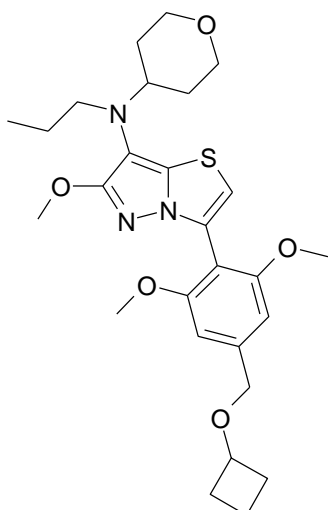
Дихлорметан (2.5 мл) додають до одержаного осаду, додають трифтороцтову кислоту (1 мл), та суміш перемішують при кімнатній температурі 1 годину та 20 хвилин. Розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску.

Потім до одержаного осаду додають THF (4 мл), тетрагідро-2H-піран-4-карбальдегід (29.4 мг, 0.257 ммоль) та натрій триацетоксиборогідрид (54.5 мг, 0.257 ммоль) додають у цьому порядку, та суміш перемішують при кімнатній температурі 2 години. До суміші при охолодженні на кризі додають насичений водний розчин гідрогенкарбонату натрію, та додають етил ацетат. Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолем та сушать над безводним сульфатом магнію. Суміш фільтрують, а потім розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (суміш n-гептану та етил ацетату: n-гептан/етил ацетат = 9/1 потім 3/2) одержуючи цільову сполуку (75.0 мг, 0.16 ммоль).

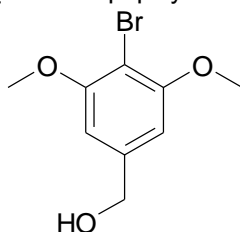
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 0.00-0.06 (m, 2H), 0.35-0.43 (m, 2H), 0.87-0.97 (m, 1H), 1.20-1.36 (m, 2H), 1.55-1.69 (m, 1H), 1.71-1.81 (m, 2H), 2.80 (dd, J=6.4 Hz, 2H), 2.89 (d, J=6.8 Hz, 2H), 3.27-3.39 (m, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.88-3.98 (m, 2H), 6.23 (s, 2H), 6.37 (s, 1H).

[0123] Приклад 17 3-{4-[(Циклобутилокси)метил]-2,6-диметоксифеніл}-6-метокси-N-пропіл-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін

[Хімічна формула 67]



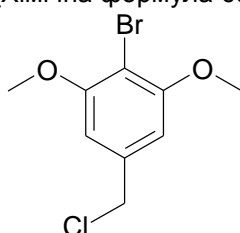
[0124] (17a) (4-Бром-3,5-диметоксифеніл)метанол
[Хімічна формула 68]



- 5 До суміші 4-бром-3,5-диметоксибензойної кислоти (50.0 г, 192 ммоль) та THF (1 L) додають боран-метил сульфід (27.1 мл, 286 ммоль) при охолодженні на кризі, та суміш нагрівають до температури рефлюксу 1 годину. Воду повільно додають до суміші при охолодженні на кризі, а потім розчинник у суміші дистилують при зниженому тиску. Воду та етил ацетат додають до осаду. Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар
- 10 промивають з розсолем та сушать над безводним сульфатом магнію. Суміш потім фільтрують, та розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску одержуючи цільову сполуку (47.3 г, 191 ммоль).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1.80 (s, 1H), 3.91 (s, 6H), 4.68 (s, 2H), 6.60 (s, 2H).

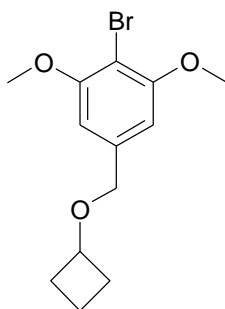
- 15 [0125] (17b) 2-Бром-5-(хлорметил)-1,3-диметоксибензол
[Хімічна формула 69]



- 20 До суміші (4-бром-3,5-диметоксифеніл)метанолу (10.0 г, 40.6 ммоль) та дихлорметану (100 мл) додають триетиламін (12.4 мл, 89.3 ммоль) та метансульфоніл хлорид (3.46 мл, 44.7 ммоль) у цьому порядку при охолодженні на кризі, та суміш перемішують при кімнатній температурі 14 годин. Воду додають до суміші, а потім додають етил ацетат. Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолем та сушать над безводним сульфатом магнію. Суміш фільтрують, а потім розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (суміш n-гептану та етил ацетату: n-гептан/етил ацетат = 4/1) одержуючи цільову сполуку (2.47 г, 9.30 ммоль).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 3.92 (s, 6H), 4.55 (s, 2H), 6.60 (s, 2H).

- [0126] (17c) 2-Бром-5-[(циклобутилокси)метил]-1,3-диметоксибензол
[Хімічна формула 70]

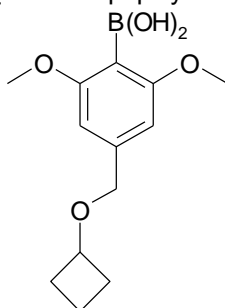


До суміші циклобутилового спирту (4.16 г, 57.7 ммоль) та DMF (30 мл) додають натрій гідрид (60 % дисперсія у олії: 2.31 г, 57.7 ммоль) при охолодженні на кризі, та суміш перемішують при кімнатній температурі 1 годину. До цієї суміші повільно додають по краплинах суміш 2-бром-5-(хлорметил)-1,3-диметоксибензолу (2.47 г, 9.3 ммоль) та DMF (30 мл), та одержану суміш перемішують при кімнатній температурі 1 годину. Воду додають до суміші при охолодженні на кризі, а потім додають етил ацетат. Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолем та сушать над безводним сульфатом магнію. Суміш фільтрують, а потім розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (суміш n-гептану та етил ацетату: n-гептан/етил ацетат = 4/1) одержуючи цільову сполуку (2.39 г, 7.94 ммоль).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1.43-1.60 (m, 1H), 1.65-1.80 (m, 1H), 1.92-2.08 (m, 2H), 2.15-2.28 (m, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.96-4.07 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 6.56 (s, 2H).

[0127] (17d) {4-[(Циклобутилокси)метил]-2,6-диметоксифеніл}боронієва кислота

[Хімічна формула 71]



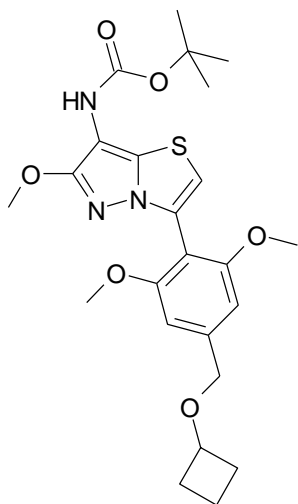
До суміші 2-бром-5-[(циклобутилокси)метил]-1,3-диметоксибензолу (2.39 г, 7.94 ммоль) та THF (20 мл) додають n-бутиллітій (2.73 М розчин у n-гексані: 3.49 мл, 9.53 ммоль) при -78 °C (внутрішня температура), та суміш перемішують 1 годину. Після цього додають триметил борат (1.07 мл, 9.53 ммоль) до суміші, температуру повільно піднімають до кімнатної температури при перемішуванні. До реакційної суміші додають насичений водний розчин хлориду амонію при охолодженні на кризі, а потім додають етил ацетат. Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолем та сушать над безводним сульфатом магнію. Суміш фільтрують, а потім розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску. Гептан (30 мл) додають до осаду, осаджену тверду частину збирають фільтрацією та сушать при зниженому тиску одержуючи цільову сполуку (905 мг, 3.40 ммоль).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1.45-1.60 (m, 1H), 1.67-1.80 (m, 1H), 1.94-2.08 (m, 2H), 2.18-2.30 (m, 2H), 3.92 (s, 6H), 3.96-4.07 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 6.61 (s, 2H), 7.18 (s, 2H).

[0128] (17e) трет-Бутил (3-{4-[(циклобутилокси)метил]-2,6-диметоксифеніл}-6-

метоксипіразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-іл)карбамат

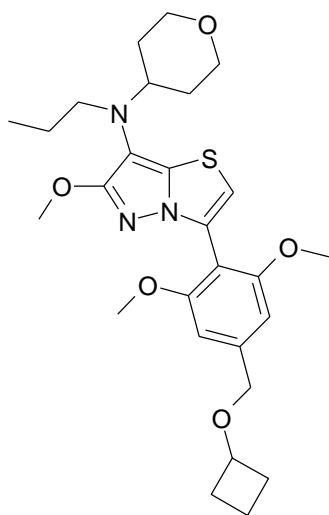
[Хімічна формула 72]



До суміші трет-бутил (3-бром-6-метоксипіразоло[5,1-*b*][1,3]тіазол-7-іл)карбамату (987 мг, 2.83 ммоль), DME (80 мл) та води (28 мл) додають {4-[(циклобутилокси)метил]-2,6-диметоксифеніл}боронієву кислоту (904 мг, 3.4 ммоль), карбонат калію (785 мг, 5.68 ммоль), трифенілфосфін (370 мг, 1.42 ммоль) та паладій ацетат (63.7 мг, 0.282 ммоль) у цьому порядку, та суміш перемішують при 90 °C (внутрішня температура) 3 години. Воду додають до реакційної суміші, а потім додають етил ацетат. Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолем та сушать над безводним сульфатом магнію. Суміш фільтрують, а потім розчинник у фільтраті дистилюють при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (суміш *n*-гептану та етил ацетату: *n*-гептан/етил ацетат = 2/1) одержуючи цільову сполуку (1.24 г, 2.53 ммоль).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1.52 (s, 9H), 1.46-1.62 (m, 1H), 1.66-1.81 (m, 1H), 1.96-2.10 (m, 2H), 2.20-2.32 (m, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 4.02-4.13 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 6.08 (br.s, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.62 (s, 2H).

[0129] (17f) 3-{4-[(Циклобутилокси)метил]-2,6-диметоксифеніл}-6-метокси-*N*-пропіл-*N*-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піразоло[5,1-*b*][1,3]тіазол-7-амін
[Хімічна формула 73]



До суміші трет-бутил (3-{4-[(циклобутилокси)метил]-2,6-диметоксифеніл}-6-метоксипіразоло[5,1-*b*][1,3]тіазол-7-іл)карбамату (123 мг, 0.251 ммоль) та DMF (6 мл) додають натрій гідрид (60 % дисперсія у олії: 13.0 мг, 0.326 ммоль) при кімнатній температурі, та суміш перемішують 30 хвилин. Після цього до суміші додають 1-йодпропан (35.4 мкл, 0.326 ммоль), перемішування продовжують 30 хвилин. Воду додають до суміші при охолодженні на кризі, а потім додають етил ацетат. Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолем та сушать над безводним сульфатом магнію. Суміш фільтрують, а потім розчинник у фільтраті дистилюють при зниженому тиску.

Дихлорметан (6 мл) додають до одержаного осаду, додають трифтороцтову кислоту (1 мл), та суміш перемішують при кімнатній температурі 1 годину. Розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску.

Потім до одержаного осаду додають THF (10 мл), у цьому порядку додають тетрагідро-4Н-піран-4-он (49 мкл, 0.501 ммоль), оцтову кислоту (1 мл) та натрій триацетоксиборогідрид (106 мг, 0.501 ммоль), та суміш перемішують при кімнатній температурі 14 годин. До цієї суміші додають водний 5N гідроксид натрію до приблизно нейтрального рН суміші при охолодженні на кризі, а потім додають етил ацетат.

Після ретельного струшування суміші, органічний шар відділяють та органічний шар промивають з розсолем та сушать над безводним сульфатом магнію. Суміш фільтрують, а потім розчинник у фільтраті дистилують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (суміш n-гептану та етил ацетату: n-гептан/етил ацетат = 1/1) одержуючи цільову сполуку (98.0 мг, 0.19 ммоль).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.87 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.32-1.44 (m, 2H), 1.46-1.66 (m, 3H), 1.69-1.87 (m, 3H), 1.98-2.11 (m, 2H), 2.21-2.33 (m, 2H), 2.94 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.00-3.10 (m, 1H), 3.38 (td, J=1.6, 11.6 Hz, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 3.94-4.02 (m, 2H), 4.03-4.13 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.64 (s, 2H).

[0130] Приклад 1x N-Бутил-3-[2,6-диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метокси-N-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін гідробромід

До суміші N-бутил-3-[2,6-диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метокси-N-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-аміну (6 мг) та метанолу (1 мл) додають гідробромнуватку кислоту (8.84М, 2.0 мкл), та суміш перемішують при кімнатній температурі 1 годину та розчинник дистилують при зниженому тиску. Метанол (1 мл) додають до осаду та розчинник дистилують при зниженому тиску. Етил ацетат (1 мл) додають до одержаного осаду та розчинник дистилують при зниженому тиску та сушать, одержуючи цільову сполуку (6.0 мг).

[0131] Приклад 2x N-Бутил-3-[4-(етоксиметил)-2,6-диметоксифеніл]-6-метокси-N-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін гідробромід

До N-бутил-3-[4-(етоксиметил)-2,6-диметоксифеніл]-6-метокси-N-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-аміну (1.02 г) додають ацетон (2 мл), який нагрівають у гарячій воді, потім додають гідробромнуватку кислоту (8.84М, 240 мкл), та суміш перемішують. Розчинник у суміші частково видаляють продуванням азотного потоку, та суміш далі перемішують.

Суміші дають відстоятися при кімнатній температурі при зниженому тиску 13 годин, щоб видалити розчинник із осаду. Одержаний осад розтирають в порошок, додають ацетон (2 мл) та гептан (2 мл), та суміш струшують при руйнування ультразвуком (ультразвуковий руйнував по типу ванни) 1 хвилину. Ємність захищають від світла та ретельно закупорюють, та суміш перемішують один день.

Осад у суміші збирають всмоктувальною фільтрацією, та дають відстоятися при кімнатній температурі при зниженому тиску, щоб видалити розчинник із осаду. До осаду додають ацетон (20 мл), та гептан (3 мл) додають та суміш перемішують декілька хвилин. Додають гептан (5 мл), ємність захищають від світла, та суміш перемішують один день. Осад у суміші збирають всмоктувальною фільтрацією, та дають відстоятися при кімнатній температурі при зниженому тиску щоб видалити розчинник із осаду та одержують цільову сполуку (701.17 мг).

[0132] Приклад 2y N-Бутил-3-[4-(етоксиметил)-2,6-диметоксифеніл]-6-метокси-N-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін фосфат

До N-бутил-3-[4-(етоксиметил)-2,6-диметоксифеніл]-6-метокси-N-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-аміну (2.99 г) додають етанол (7 мл), нагрітий у гарячій воді та фосфорну кислоту (14.6М, 410 мкл). Додають гептан до 1 мл та доводять об'єм до 30 мл. Суміш перемішують 1 годину при затінненні.

Осад у суміші збирають всмоктувальною фільтрацією, дають відстоятися при кімнатній температурі при зниженому тиску 1 тиждень, щоб видалити розчинник із осаду та сушать при нагріванні при 60 °C 1.5 години одержуючи цільову сполуку (4.10 г).

[0133] Приклад 3x N-(2-Циклопропілетил)-3-[4-(етоксиметил)-2,6-диметоксифеніл]-6-метокси-N-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін фосфат

До суміші N-(2-циклопропілетил)-3-[4-(етоксиметил)-2,6-диметоксифеніл]-6-метокси-N-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-аміну (757.0 мг), етанолу (10 мл) та етил ацетату (5 мл) додають фосфорну кислоту (14.6М, 101 мкл). Суміш перемішують при кімнатній температурі 5 хвилин та розчинник видаляють продуванням азотного струменя та сушать, одержуючи цільову сполуку (856.0 мг).

[0134] Приклад 3y N-(2-Циклопропілетил)-3-[4-(етоксиметил)-2,6-диметоксифеніл]-6-метокси-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін метансульфонат

До суміші N-(2-циклопропілетил)-3-[4-(етоксиметил)-2,6-диметоксифеніл]-6-метокси-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-аміну (16.2 мг) та етил ацетату (0.5 мл) додають метансульфонову кислоту (2.05 мкл). Суміш перемішують при кімнатній температурі 1 годину та розчинник видаляють продуванням азотного струменя та сушать, одержуючи цільову сполуку (19.2 мг).

[0135] Приклад 3z N-(2-Циклопропілетил)-3-[4-(етоксиметил)-2,6-диметоксифеніл]-6-метокси-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін сульфат

До суміші N-(2-циклопропілетил)-3-[4-(етоксиметил)-2,6-диметоксифеніл]-6-метокси-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-аміну (59.6 мг), етанолу (2 мл) та етил ацетату (1 мл) додають концентровану сірчану кислоту (6.18 мкл). Суміш перемішують при кімнатній температурі 2 години та розчинник видаляють продуванням азотного струменя та сушать одержуючи цільову сполуку (66.3 мг).

[0136] Приклад 4x N-(Циклобутилметил)-3-[4-(етоксиметил)-2,6-диметоксифеніл]-6-метокси-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін метансульфонат

До суміші N-(циклобутилметил)-3-[4-(етоксиметил)-2,6-диметоксифеніл]-6-метокси-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-аміну (13.4 мг) та етил ацетату (0.5 мл) додають метансульфонову кислоту (1.69 мкл). Суміш перемішують при кімнатній температурі 1 годину та розчинник видаляють продуванням азотного струменя та сушать, одержуючи цільову сполуку (15.9 мг).

[0137] Приклад 5x N-(Циклопропілметил)-3-[4-(етоксиметил)-2,6-диметоксифеніл]-6-метокси-N-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін сульфат

До суміші N-(циклопропілметил)-3-[4-(етоксиметил)-2,6-диметоксифеніл]-6-метокси-N-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-аміну (42.0 мг), етанолу (2 мл) та етил ацетату (1 мл) додають концентровану сірчану кислоту (4.46 мкл). Суміш перемішують при кімнатній температурі 2 години та розчинник видаляють продуванням азотного струменя та сушать, одержуючи цільову сполуку (45.7 мг).

[0138] Приклад 6 x 3-[4-(Етоксиметил)-2,6-диметоксифеніл]-6-метокси-N-пропіл-N-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін сульфат

До суміші 3-[4-(етоксиметил)-2,6-диметоксифеніл]-6-метокси-N-пропіл-N-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-аміну (8.1 мг) та етанолу (2 мл) додають концентровану сірчану кислоту (0.88 мкл). Суміш перемішують при кімнатній температурі 2 години та розчинник видаляють продуванням азотного струменя та сушать, одержуючи цільову сполуку (9.8 мг).

[0139] Приклад 7x N-(Циклобутилметил)-3-[2,6-диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метокси-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін сульфат

До суміші N-(циклобутилметил)-3-[2,6-диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метокси-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-аміну (99.0 мг), етанолу (2 мл) та етил ацетату (1 мл) додають концентровану сірчану кислоту (10.5 мкл). Суміш перемішують при кімнатній температурі 2 години та розчинник дистилують при зниженому тиску та сушать, одержуючи цільову сполуку (120.4 мг).

[0140] Приклад 7y N-(Циклобутилметил)-3-[2,6-диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метокси-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін метансульфонат

До суміші N-(циклобутилметил)-3-[2,6-диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метокси-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-аміну (26.2 мг) та етил ацетату (1.0 мл) додають метансульфонову кислоту (3.40 мкл). Суміш перемішують при кімнатній температурі 1 годину та розчинник видаляють продуванням азотного струменя та сушать, одержуючи цільову сполуку (31.2 мг).

[0141] Приклад 8 x 3-[2,6-Диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метокси-N-пентил-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін метансульфонат

До суміші 3-[2,6-диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метокси-N-пентил-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-аміну (12.2 мг) та етил ацетату (0.5 мл) додають метансульфонову кислоту (1.58 мкл). Суміш перемішують при кімнатній температурі 1 годину та розчинник видаляють продуванням азотного струменя та сушать, одержуючи цільову сполуку (14.5 мг).

[0142] Приклад 9x N-(Циклопропілметил)-3-[2,6-диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метокси-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін гідрохлорид

До суміші N-(циклопропілметил)-3-[2,6-диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метокси-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піразоло[5,1-b][1,3]тіазол-7-аміну (8.38 мг) та етил ацетату (0.5 мл) додають соляну кислоту у діетил етері (1M, 17.2 мкл). Суміш перемішують при кімнатній

температурі 1.5 години та розчинник видаляють продуванням азотного струменя та сушать, одержуючи цільову сполуку (9.22 мг).

[0143] Приклад 10 × 3-[2,6-Диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метокси-N-пропіл-N-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піразоло[5,1-б][1,3]тіазол-7-амін гідрохлорид

До суміші 3-[2,6-диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метокси-N-пропіл-N-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піразоло[5,1-б][1,3]тіазол-7-аміну (6.98 мг) та етил ацетату (0.5 мл) додають соляну кислоту у діетил етері (1М, 14.7 мкл). Суміш перемішують при кімнатній температурі 1.5 години та розчинник видаляють продуванням азотного струменя та сушать, одержуючи цільову сполуку (7.84 мг).

[0144] Приклад 11х N-(Циклопропілметил)-3-[2,6-диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метокси-N-(тетрагідро-2Н-піран-3-іл)піразоло[5,1-б][1,3]тіазол-7-амін фосфат

До суміші N-(циклопропілметил)-3-[2,6-диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метокси-N-(тетрагідро-2Н-піран-3-іл)піразоло[5,1-б][1,3]тіазол-7-аміну (30.0 мг) та етил ацетату (0.6 мл) додають фосфорну кислоту (14.6М, 4.00 мкл). Суміш перемішують при кімнатній температурі 5 хвилин та розчинник видаляють продуванням азотного струменя та сушать, одержуючи цільову сполуку (35.8 мг).

[0145] Приклад 12 × 3-[2,6-Диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метокси-N-[(2-метилциклопропіл)метил]-N-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піразоло[5,1-б][1,3]тіазол-7-амін метансульфонат

До суміші 3-[2,6-диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метокси-N-[(2-метилциклопропіл)метил]-N-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піразоло[5,1-б][1,3]тіазол-7-аміну (14.6 мг) та етил ацетату (0.5 мл) додають метансульфонову кислоту (1.90 мкл). Суміш перемішують при кімнатній температурі 1 годину та розчинник видаляють продуванням азотного струменя та сушать, одержуючи цільову сполуку (17.4 мг).

[0146] Приклад 13 × 3-[2-Хлор-6-метокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метокси-N-пропіл-N-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піразоло[5,1-б][1,3]тіазол-7-амін метансульфонат

До суміші 3-[2-хлор-6-метокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метокси-N-пропіл-N-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піразоло[5,1-б][1,3]тіазол-7-аміну (10.7 мг) та етил ацетату (0.5 мл) додають метансульфонову кислоту (1.45 мкл). Суміш перемішують при кімнатній температурі 1 годину та розчинник видаляють продуванням азотного струменя та сушать, одержуючи цільову сполуку (12.8 мг).

[0147] Приклад 14 × 4-{7-[(Циклопропілметил)(тетрагідрофуран-3-ілметил)аміно]-6-метоксипіразоло[5,1-б][1,3]тіазол-3-іл}-3,5-диметоксибензонітрил гідробромід

До суміші 4-{7-[(циклопропілметил)(тетрагідрофуран-3-ілметил)аміно]-6-метоксипіразоло[5,1-б][1,3]тіазол-3-іл}-3,5-диметоксибензонітрилу (8.0 мг) та метанолу (1 мл) додають гідробромнувату кислоту (8.84М, 2.4 мкл), та суміш перемішують при кімнатній температурі 1 годину та розчинник дистилують при зниженому тиску. Метанол (1 мл) додають до осаду та розчинник дистилують при зниженому тиску. Етил ацетат (1 мл) додають до одержаного осаду, та розчинник дистилують при зниженому тиску та сушать, одержуючи цільову сполуку (8.0 мг).

[0148] Приклад 15 × 4-{7-[(Циклопропілметил)(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]-6-метоксипіразоло[5,1-б][1,3]тіазол-3-іл}-3,5-диметоксибензонітрил гідрохлорид

До суміші 4-{7-[(циклопропілметил)(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]-6-метоксипіразоло[5,1-б][1,3]тіазол-3-іл}-3,5-диметоксибензонітрилу (26.4 мг) та етил ацетату (0.5 мл) додають соляну кислоту у діетил етері (1М, 54.7 мкл). Суміш перемішують при кімнатній температурі 1 годину та розчинник видаляють продуванням азотного струменя та сушать, одержуючи цільову сполуку (28.4 мг).

[0149] Приклад 16х N-(Циклопропілметил)-6-метокси-N-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)-3-(2,4,6-триметоксифеніл)-піразоло[5,1-б][1,3]тіазол-7-амін гідрохлорид

До суміші N-(Циклопропілметил)-6-метокси-N-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)-3-(2,4,6-триметоксифеніл)-піразоло[5,1-б][1,3]тіазол-7-аміну (6.51 мг) та етил ацетату (0.5 мл) додають соляну кислоту у діетил етері (1М, 13.4 мкл). Суміш перемішують при кімнатній температурі 1.5 години та розчинник видаляють продуванням азотного струменя та сушать, одержуючи цільову сполуку (7.41 мг).

[0150] Приклад 17 × 3-{4-[(Циклобутилокси)метил]-2,6-диметоксифеніл}-6-метокси-N-пропіл-N-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піразоло[5,1-б][1,3]тіазол-7-амін фосфат

До суміші 3-{4-[(циклобутилокси)метил]-2,6-диметоксифеніл}-6-метокси-N-пропіл-N-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піразоло[5,1-б][1,3]тіазол-7-аміну (30.0 мг) та етил ацетату (0.6 мл) додають фосфорну кислоту (14.6М, 4.00 мкл). Суміш перемішують при кімнатній температурі 5

хвилин та розчинник видаляють продуванням азотного струменя та сушать, одержуючи цільову сполуку (36.1 мг).

[0151] [Приклад фармакологічного тесту]

Оцінюють зв'язувальну здатність сполук за винаходом для CRF1 рецептора (CRFR1). Нижче описані способи та результати тесту.

[0152] Тестовий приклад 1

<Тест зв'язування CRFR1 >

(1) Приготування клітин, експресуючих CRFR1

Мембранну фракцію людських високо-експресуючих CRFR1 клітин застосовують як матеріал для експерименту зв'язування CRFR1. Клітини, експресуючі CRFR1, готують наступним чином. Ген CRFR1 повної довжини одержують за допомогою PCR використовуючи бібліотеку cDNA людського мозку (QuickClone™ Clontech). Одержаний фрагмент DNA вставляють у клонуючий вектор та підтверджують послідовність нуклеотидів. cDNA, що має відповідну послідовність нуклеотидів, зв'язують з експресуючим вектором (pcDNA3.1™, Invitrogen). Експресуючий CRFR1 вектор вводять у клітину HEK293, та стійкі клітини, які проліферують у середовищі культур, що містить G418 (1 мг/мл), клонують обмежуючим розчиненням способом. Окрім клонованих клітин, клітини мають високу зв'язуючу спорідненість між мембранними фракціями на одиницю білку та саувагін обирають згідно з наступним експериментом зв'язування. Обрані клітини застосовують для експериментів.

[0153] (2) Приготування мембранних фракцій

Клоновані клітини, одержані у пункті (1), збирають та суспендують у крижаному мембранному буферному середовищі (50 mM Трис-HCl, 5 mM MgCl₂, 2 mM EGTA, 1 mM DTT, коктейль інгібітора протеази (COMPLETE™, Roche Diagnostics) pH 7.3), а потім клітини деструктують за допомогою Politron (KINEMATICA) при охолодженні на кризі (рівень 5, 10 секунд, 2-5 разів, охолодження на кризі) а потім центрифугують (2,000 об/хвил, 5 хвилин, 4 °C), після чого частину, яка сплила на поверхню, збирають. До осаду додають мембранне буферне середовище, та суміш піддають обробці у Politron (умови, як і вище) та центрифугують (умови, як і вище), та одержану частину, яка сплила на поверхню, збирають та поєднують з попередньою частиною, яка сплила на поверхню. Все це центрифугують (13,000 об/хвил (18,000 × г), 30 хвилин, 4 °C) одержуючи клітинні мембрани. Осаджені клітинні мембрани суспендують у мембранному буферному середовищі та деструктують за допомогою Politron (рівень 5, 10 секунд, 3-5 разів, охолодження на кризі), одержуючи дисперсну суспензію. Виконують аналіз білку.

Виконують наступний спосіб (1) або (2) для застосування у якості фракцій клітинних мембран.

(1) Вищевказану дисперсну суспензію розбавляють з мембранним буферним середовищем, що містить 0.1 % BSA концентрації білка 200 мкг/мл, для застосування у якості фракцій клітинних мембран.

(2) Вищевказану дисперсну суспензію заморожують для зберігання, та за необхідністю, розтоплюють, ре-дисперсують та розбавляють для застосування у якості фракцій клітинних мембран.

[0154] (3) Експеримент зв'язування:

Експеримент конкуренції за зв'язування з CRF проводять способом SPA (GE Healthcare) використовуючи 96-чарункову пробірку. Суміш 5 мкг білків фракцій клітинних мембран, 1 мг SPA кульок та 100 pM ¹²⁵I-CRF (Perkin Elmer) дають відстоятися при кімнатній температурі принаймні 2 години у присутності тестової сполуки, та виміряють радіоактивність кожної чарунки після центрифугування (1,200 об/хв (260 × г), 5 хвилин, кімнатна температура) за допомогою TopCount (зареєстрований товарний знак; Perkin Elmer).

[0155] (4) Обчислення зв'язуючої здатності

Радіоактивність з додаванням 4,000-складчатого надлишку не-радіоактивного саувагіну як неспецифічного зв'язувача віднімають від кожного значення, та одержане значення виражають як процентне відношення (% контрольної цифри), зі 100 % як радіоактивність без додавання тестової сполуки (контроль). Значення IC₅₀ обчислюють за кривою пригнічування зв'язування, у якій концентрація тестової сполуки вказана по горизонтальній осі та % (% контрольної цифри) – по вертикальній осі.

[0156] <Результати тесту>

Як показано у наступній таблиці, сполуки за винаходом виявляють виняткову зв'язуючу здатність щодо CRFR1.

[0157] [Таблиця 1]

Таблиця 1

Сполука № (Приклад №)	Зв'язуюча здатність рецептора CRF1 IC ₅₀ (nM)
1	52
2	70
3	65
4	34
5	29
6	39
7	46
8	63
9	101
10	98
11	37
12	82
13	63
14	90
15	70
16	29
17	36

[0158] Тестовий приклад 2

Оцінка анксиолітичного ефекту у мишей у тесті зі світлою/темною коробкою

(1) Порядок виконання тесту:

- 5 Тест зі світлою/темною коробкою у мишей виконують згідно з модифікованим способом згідно Belzung C., Misslin R., Vogel E. et al. (Reference; Behavioural effects of the benzodiazepine receptor partial agonist RO16-6028 in mice, Psychopharmacology, 97, 388-391, 1989). Апарат, що використовується для тесту - це світла/темна коробка, що містить маючу дах чорну акрилову коробку (темна коробка; 15 × 10 × 20 см), білу акрилову коробку без даху (світла коробка; 15 × 20 × 20 см) та чорний акриловий тунель (10 × 7 × 4.5 см), який з'єднує темну та світлу коробки, та дозволяє миші вільно пересуватися назад та вперед між темною та світлою коробками. Але у цьому тестовому апараті для передньої сторони (20 × 20 см) та задньої сторони (20 × 20 см) світлої коробки застосовують прозорий акриловий полімер, щоб забезпечити спостереження за поведінкою. Після встановлення освітлення таким чином, щоб його інтенсивність на долівці світлої коробки була 150 люкс, на початку тесту самців мишей Balb/c 5-тижневого віку (придбаних у Nihon Charles River) вводять у темну коробку. Для виконання тесту, тестову сполуку суспендують у 5 % диметилсульфоксиду, 5 % Среморол EL та 90 % фізіологічному соляному розчині та вводять орально тестовим тваринам за одну годину до початку тесту.

[0159] (2) Обчислення анксиолітичного ефекту:

- 20 За поведінкою мишей спостерігають через 5 хвилин після початку тесту. Час, проведений у світлій коробці, вимірюють як індекс анксиолітичного ефекту, коли стан, "проведений у світлій коробці" визначають як стан, при якому усі кінцівки миші були на долівці світлої коробки. Мінімальну дозу, яка істотно продовжує час, проведений у світлій коробці, у порівнянні з часом для групи, якій застосовували носій, визначають як мінімальну ефективну дозу (MED).
25 Статистичну значущість між групою, якій застосовували носій та групою, якій застосовували тестову сполуку, аналізують за допомогою одностороннього дисперсійного аналізу з подальшим множинним порівнянням Дунетта, коли множинні дози встановлюють для того ж самого тесту, та за допомогою тесту Манна-Уїтні Ю, коли встановлена тільки одна доза.

[0160] <Результати тесту>

- 30 Сполуки у прикладах 1, 2, 3, 4, 5, 9, 10, 13 та 14 виявляють винятковий анксиолітичний ефект у мишей у тесті зі світлою/темною коробкою, коли спостерігається статистично значущий ефект при 30 мг/кг (оральне введення).

[0161] [Таблиця 2]

Таблиця 2

Сполука № (Приклад №)	Ефективна доза (мг/кг)
1	30
2	30
3	30
4	30
5	30
9	30
10	30
13	30
14	30

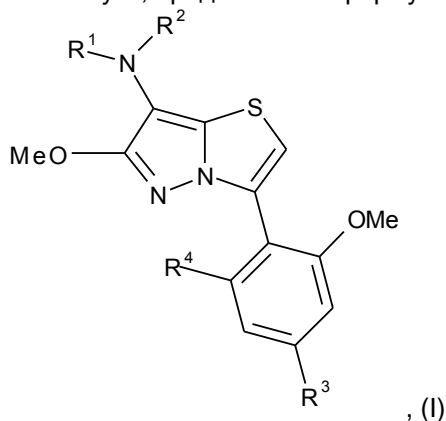
Промислова придатність

5 [0162] Згідно з винаходом можливо створити фармацевтичні композиції, що містять сполуки 3-фенілпіразоло[5,1-b]тіазолу або їх солі, які виявляють антагонізм щодо рецептора CRF. Сполуки або їх солі згідно з винаходом мають винятковий антагонізм щодо рецептора CRF, та істотну фармакологічну активність, безпечність та фармакокінетичні властивості у якості лікарського засобу.

10 [0163] Фармацевтичні композиції за винаходом є корисними для лікування або запобігання захворюванням, асоційованим з рецепторами CRF та/або CRF, та є зокрема корисними як терапевтичні або профілактичні засоби проти депресії, депресивних симптомів, бентежності, синдрому подразненого шлунку, розладів сну, безсоння, алкогольної залежності, похмільних симптомів, наркотичної залежності, наркотичних симптомів, пов'язаної із стресом шлунково-кишкової дисфункції, нервової анорексії, розладів харчування, післяопераційної кишкової непрохідності, ішемічної нейропатії, апоплексії, ексайтотоксичної нейропатії, конвульсій, епілепсії, гіпертензії, шизофренії, біполярних розладів або деменції.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

20 1. Сполука, представлена формулою (I), або її сіль



де

R¹ представляє групу формули -A¹¹-A¹²;

R² представляє тетрагідрофурилметил, тетрагідропіранілметил або тетрагідропіраніл;

25 A¹¹ представляє одинарний зв'язок, метилен або 1,2-етилен;

A¹² представляє C1-балкіл або C3-6циклоалкіл або C3-6циклоалкіловмісний метил;

R³ представляє метокси, ціано, циклобутилоксиметил, метоксиметил або етоксиметил; та

R⁴ представляє метокси або хлор.

30 2. Сполука або її сіль, як заявлено у пункті 1, де R² - це тетрагідропіран-4-іл, тетрагідропіран-3-іл, (тетрагідропіран-4-іл)метил або (тетрагідрофуран-3-іл)метил.

3. Сполука або її сіль, як заявлено у пункті 1 або 2, де R¹ - це н-пропіл, н-бутил, н-пентил, циклопропілметил, циклобутилметил, 2-(циклопропіл)етил або (2-метилциклопропіл)метил.

35 4. Терапевтичний або профілактичний засіб проти депресії, депресивних симптомів, бентежності, синдрому подразненого шлунку, розладів сну, безсоння, алкогольної залежності, похмільних симптомів, наркотичної залежності, наркотичних симптомів, пов'язаної зі стресом

шлунково-кишкової дисфункції, нервової анорексії, розладів харчування, післяопераційної кишкової непрохідності, ішемічної нейропатії, апоплексії, ексайтотоксичної нейропатії, конвульсій, епілепсії, гіпертензії, шизофренії, біполярних розладів або деменції, який містить сполуку або її сіль згідно з пунктом 1.

5. N-бутил-3-[2,6-диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метокси-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піразол[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін або його сіль.
6. N-бутил-3-[4-(етоксиметил)-2,6-диметоксифеніл]-6-метокси-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піразол[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін або його сіль.
7. N-(2-циклопропілетил)-3-[4-(етоксиметил)-2,6-диметоксифеніл]-6-метокси-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піразол[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін або його сіль.
8. 3-[4-(Етоксиметил)-2,6-диметоксифеніл]-6-метокси-N-пропіл-N-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)піразол[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін або його сіль.
9. N-(циклобутилметил)-3-[2,6-диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метокси-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піразол[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін або його сіль.
10. N-(циклопропілметил)-3-[2,6-диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метокси-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піразол[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін або його сіль.
11. 3-[2,6-Диметокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метокси-N-пропіл-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піразол[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін або його сіль.
12. 3-[2-Хлор-6-метокси-4-(метоксиметил)феніл]-6-метокси-N-пропіл-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піразол[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін або його сіль.
13. 4-{7-[(Циклопропілметил)(тетрагідрофуран-3-ілметил)аміно]-6-метоксипіразол[5,1-b][1,3]тіазол-3-іл}-3,5-диметоксибензонітрил або його сіль.
14. N-(циклопропілметил)-6-метокси-N-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-3-(2,4,6-триметоксифеніл)-піразол[5,1-b][1,3]тіазол-7-амін або його сіль.
15. Фармацевтична композиція, яка як діючий інгредієнт містить сполуку або її сіль згідно з будь-яким з пунктів 1-3.
16. Терапевтичний або профілактичний засіб проти депресії, депресивних симптомів, бентежності або синдрому подразненого шлунка, який містить сполуку або її сіль згідно з будь-яким з пунктів 1-3.
17. Сполука або її сіль згідно з будь-яким з пунктів 1-3 для запобігання або лікування депресії, депресивних симптомів, бентежності або синдрому подразненого шлунка, розладів сну, безсоння, алкогольної залежності, похмільних симптомів, наркотичної залежності, наркотичних симптомів, пов'язаної зі стресом шлунково-кишкової дисфункції, нервової анорексії, розладів харчування, післяопераційної кишкової непрохідності, ішемічної нейропатії, апоплексії, ексайтотоксичної нейропатії, конвульсій, епілепсії, гіпертензії, шизофренії, біполярних розладів або деменції.
18. Сполука або її сіль згідно з будь-яким з пунктів 1-3 для запобігання або лікування депресії, депресивних симптомів, бентежності або синдрому подразненого шлунка.

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

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

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