УКРАЇНА

(19) UA (11) 119805 (13) C2

(51) МПК (2019.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61P 37/00

МІНІСТЕРСТВО ЕКОНОМІЧНОГО РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **a 2017 08224**

(22) Дата подання заявки: **14.01.2016**

(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **12.08.2019**

(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **PCT/EP2015/050696**

(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **15.01.2015**

(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **EP**

(41) Публікація відомостей про заявку: **25.10.2017, Бюл.№ 20**

(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **12.08.2019, Бюл.№ 15**

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору PCT: **PCT/EP2016/050645, 14.01.2016**

(72) Винахідник(и):
Карофф Єва (CH),
Мейер Еммануель (CH)

(73) Власник(и):
ІДОРСІЯ ФАРМАСЬЮТІКАЛЗ ЛТД,
Hegenheimermattweg 91, 4123 Allschwil, Switzerland (CH)

(74) Представник:
Ошарова Ірина Олександрівна, реєстр. №9

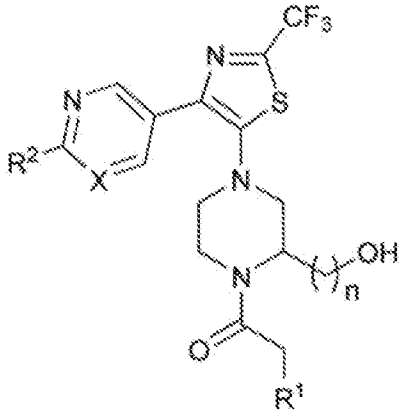
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 2007/064553 A2, 07.06.2007
WO 2007/070433 A2, 21.06.2007
WO 2013/114332 A1, 08.08.2013

UA 119805 C2

(54) ПОХІДНІ ГІДРОКСІАЛКІЛПІПЕРАЗИНУ ЯК МОДУЛЯТОРИ CXCR3-РЕЦЕПТОРА

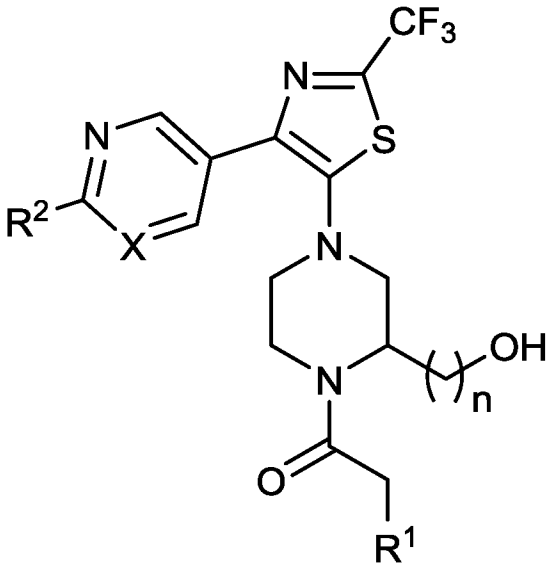
(57) Реферат:

Винахід стосується сполук формули (I)



, Формула (I)

де n, X, R^1 та R^2 приймають значення, як зазначено у описі; їх фармацевтично прийнятних солей та застосування таких сполук як лікарських засобів, особливо як модуляторів рецептора CXCR3.


CF3
N
S
N
R2
X
N
OH
n
N
O
R1

Даний винахід відноситься до нових похідних гідроксиалкілпіперазину формули (I) та їх застосування як фармацевтичні препарати. Винахід також стосується споріднених аспектів, включаючи способи одержання сполук, фармацевтичні композиції, які містять одну або декілька сполук формули (I), та особливо, їх застосування як модулятори CXCR3 рецептору.

Хемокінові рецептори являють собою групу рецепторів, пов'язаних з G-білком (GPCR), які зв'язують пептидні хемокінові ліганди з високою спорідненістю. Основною функцією хемокінових рецепторів є керування спрямованим потоком лімфоцитів до лімфоїдних органів та тканин в умовах спокою, а також при запаленні, але також встановлена роль певних хемокінових рецепторів на негемопоетичні клітини та їх попередники.

Хемокіновий рецептор CXCR3 являє собою рецептор, пов'язаний з G-білком, що зв'язується із запальними хемокінами CXCL9 (що спочатку називався MIG, монокін, індукований інтерфероном-γ [INF-γ]) CXCL10 (IP-10, INF-γ-індукований білок 10), та CXCL11 (I-TAC, INF-γ-індукований Т клітинний α хемоатрактант). CXCR3 головним чином експресується у активованих лімфоцитах Т хелперах типу 1 (Th1), але також він присутній на природних клітинах-кілерах, макрофагах, дендритних клітинах та підмножині В лімфоцитів. Три CXCR3 ліганди експресуються головним чином при запальних станах, експресія у здоровій тканині надзвичайно низька. Клітини, які можуть експресувати CXCR3 ліганди, наприклад, після впливу запальних цитокінів, таких як інтерферон-γ або TNF-α, включають різні стовбурові клітини, такі як ендотеліальні клітини, фібробласти, епітеліальні клітини, кератиноцити, а також гемопоетичні клітини, такі як макрофаги та моноцити. Взаємодія CXCR3 та його лігандів (далі у даній заявці позначається як CXCR3 вісь) залучена у наведення клітин, що несуть рецептори, у специфічні ділянки у організмі, особливо, у ділянки запалення, імунного ураження та імунної дисфункції, а також асоційоване з ушкодженням тканини, індукцією апоптозу, клітинного росту, та ангіостазу. CXCR3 та його ліганди підвищено регулюються та інтенсивно експресуються у різних патологічних ситуаціях, включаючи аутоімунні розлади, запалення, інфекцію, відторгнення трансплантату, фіброз, нейродегенерацію та злоякісне новоутворення.

Роль CXCR3 осі при аутоімунних розладах підтверджена декількома доклінічними та клінічними спостереженнями. Аутоімунні розлади, при яких гістологічний аналіз запальних осередків або рівнів у сироватці крові пацієнтів показує підвищені рівні CXCR3 лігандів або підвищену кількість CXCR3 позитивних клітин, включають ревматоїдний артрит (RA), системний червоний вовчак (SLE), вовчаковий нефрит, розсіяний склероз (MS), запальне захворювання кишечнику (IBD; включаючи хворобу Крона та неспецифічний виразковий коліт), та цукровий діабет I типу (Groom, J. R. & Luster, A. D. Immunol Cell Biol 2011, 89, 207; Groom, J. R. & Luster, A. D. Exp Cell Res 2011, 317, 620; Lacotte, S., Brun, S., Muller, S. & Dumortier, H. Ann N Y Acad Sci 2009, 1173, 310). Оскільки експресія CXCR3 лігандів є надзвичайно низькою у здорових тканинах, то процитоване вище кореляційне спостереження переконливо підтверджує роль CXCR3 при аутоімунних захворюваннях у людини.

Моделі доклінічного захворювання, реалізовані на CXCR3 дефіцитних мишах, мишах, дефіцитних по одному з CXCR3 лігандів, або використання антитіл, що блокують функцію або CXCR3, або одного з його лігандів, додатково підтверджує роль CXCR3 осі при імунній патології. Наприклад, було показано, що у мишей, дефіцитних або по CXCR3, або по CXCR3 ліганду CXCL9, проявляється зменшена патологія на моделі для вовчакового нефриту (Menke, J. і ін. J Am Soc Nephrol 2008, 19, 1177). На тваринній моделі для іншої форми запалення нирок, інтерстиціального циститу, було показано, що введення антитіла, що блокує функцію CXCL10, зменшує патологію при індукованому циклофосфамідом циститі (Sakthivel, S. K. і ін. J Immune Based Ther Vaccines 2008, 6, 6.). Аналогічно, блокування CXCL10 за допомогою антитіла зменшує патологію у щурів на моделі ревматоїдного артриту (Mohan, K. & Issekutz, T. B. J Immunol 2007, 179, 8463.). Подібним чином, на мишачій моделі запального захворювання кишечнику блокуюче антитіло до CXCL10 може запобігати патології при плані лікування (Singh, U. P. і ін. J Interferon Cytokine Res 2008, 28, 31.) Крім того, експерименти, здійснені із тканиною з CXCR3 дефіцитних мишей, підтверджують роль CXCR3 при глютеновій хворобі, іншому порушенні аутоімунного типу (Lammers, K. M. і ін. Gastroenterology 2008, 135, 194).

Запальні захворювання, які пов'язані з підвищеною експресією CXCR3 осі, включають хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОЗЛ), астму, саркоїдоз, атеросклероз та міокардит (Groom, J. R. & Luster, A. D. Immunol Cell Biol 2011, 89, 207; Groom, J. R. & Luster, A. D. Exp Cell Res 2011, 317, 620).

У одному дослідженні було показано, що CXCR3 позитивні клітини підвищені у легенях курців з ХОЗЛ у порівнянні зі здоровими суб'єктами та імунореактивність до CXCR3-ліганду CXCL10 є присутньою у бронхоальвеолярному епітелії курців з ХОЗЛ, але не у бронхоальвеолярному епітелії курців та контрольних суб'єктів-некурців (Saetta, M. і ін. Am J

Respir Crit Care Med 2002, 165, 1404.). Ці дані свідчать про те, що CXCR3 вісь може бути задіяна у рекрутинг імунокомпетентних клітин, який відбувається у периферичних дихальних шляхах курців з ХОЗЛ. Відповідно до цих спостережень, при доклінічних дослідженнях ХОЗЛ було виявлене ослаблення гострого запалення легенів, індукованого тютюновим димом, у CXCR3 дефіцитних мишей (Nie, L. і ін. Respir Res 2008, 9, 82).

У одному з досліджень атеросклерозу, CXCR3 експресія була виявлена у Т клітинах у осередках атеросклеротичного ураження у людини. CXCR3 ліганди CXCL9, CXCL10 та CXCL11 усі були виявлені у ендотеліальних та гладком'язових клітинах, асоційованих із цими осередками, свідчачи про те, що вони залучені у рекрутинг та утримання CXCR3 позитивних клітин, особливо активованих Т лімфоцитів, спостережуваних у межах уражених ділянок стінок судин при атерогенезі (Mach, F. і ін. J Clin Invest 1999, 104, 1041).

Доклінічні дослідження додатково підтвердили роль CXCR3 у розвитку атеросклерозу. CXCR3 генетична делеція у мишей з відсутнім ApoE приводить до істотного зменшення розвитку атеросклеротичних осередків у межах нормальних аорт (Veillard, N. R. і ін. Circulation 2005, 112, 870).

Ключова роль для CXCR3 осі також була підтверджена у реакціях відторгнення після токсичності, пов'язаної із трансплантацією органів та трансплантацією кісткового мозку (Groom, J. R. & Luster, A. D. Exp Cell Res 2011, 317, 620.). Доклінічно, CXCR3 дефіцитні миші проявляють істотну резистентність до відторгнення алотрансплантату (Hancock, W. W. і ін. J Exp Med 2000, 192, 1515).

Концентрація CXCR3 ліганду у плазмі також позитивно корелює з різними патологіями печінки, включаючи цироз печінки та фіброз у людей (Tacke, F., і ін. Liver Int 2011, 31, 840).

У області онкології пропонується, що блокування CXCR3 осі допомагає обмежити метастатичне поширення злоякісних клітин. Наприклад, введення невеликої молекули антагоніста CXCR3 рецептору AMG487 може обмежити метастазування пухлинних клітин у легені (Pradelli, E. і ін. Int J Cancer 2009, 125, 2586). Функціональне підтвердження ролі CXCR3 у регуляції В-клітинного хронічного лімфолейкозу (CLL) описане Trentin та співавторами (Trentin, L. і ін. J Clin Invest 1999, 104, 115).

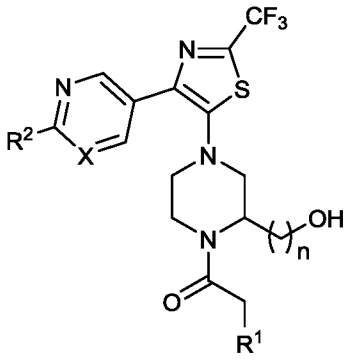
У центральній нервовій системі, блокування CXCR3 осі може впливати та запобігати нейродегенерації. Підвищена експресія CXCL10 у ЦНС показана при ішемії, хворобі Альцгеймера, розсіяному склерозі (MS), та енцефаліті, викликаному вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ). Наприклад, у експериментах ex vivo було показано, що у тканині, що має походження або з CXCR3, або з CXCL10 дефіцитних мишей, загибель клітин нейронів зменшується після нейротоксичного NMDA-лікування у порівнянні із тканиною, що має походження з мишей дикого типу (van Weering, H. R. та ін. Hippocampus 2011, 21, 220). У дослідженні, спрямованому на ідентифікацію молекул лікарських засобів, які забезпечують нейропротективну дію при індукованій HTT фрагментом нейродегенерації на моделі хвороби Хантінгтона, було ідентифіковано два антагоністи CXCR3 рецептору (Reinhart, P. H. і ін. Neurobiol Dis 2011, 43, 248).

Похідні 4-тіазолілпіперидину як модулятори CXCR3 рецептору були розкриті у WO 2007/064553 та WO 2007/070433.

Різні похідні 1-(піперазин-1-іл)-2-гетероарілетанону як модулятори CXCR3 рецептору були розкриті у WO 2007/100610, WO 2010/126811, WO 2013/114332, WO 2015/011099, WO 2015/145322 та на стендовій презентації (A. Prokopowicz та ін., Optimization of a biaryl series of CXCR3 antagonists, 244th ACS National Meeting, Philadelphia, US, August 19-23, 2012).

У цей час було виявлено, що похідні гідроксиалкілпіперазину формули (I) є ефективними модуляторами CXCR3, які можуть бути корисними для лікування захворювань, які опосередковують або підтримуються через CXCR3 вісь, включаючи аутоімунні розлади (наприклад, ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, запальне захворювання кишечнику, системний червоний вовчак, вовчаковий нефрит, інтерстиціальний цистит, глютенова хвороба), запальні розлади (наприклад, астма, ХОЗЛ, атеросклероз, міокардит, саркоїдоз), відторгнення трансплантату, фіброз (наприклад, цироз печінки), нейродегенерацію та стани, що залучають загибель нейронів (наприклад, хвороба Альцгеймера, хвороба Хантінгтона), та злоякісне новоутворення.

1) У першому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I)



Формула (I),

де

n являє собою ціле число 1 або 2;

X являє собою N або CH;

R^1 являє собою гетероарил, де гетероарил являє собою 5-10-членне моноциклічне або біциклічне ароматичне кільце, яке містить 1, 2 або 3 гетероатоми, незалежно вибрані з кисню, азоту та сірки (переважно азоту), та де гетероарил незалежно незаміщений або моно- або дизаміщений, де замісники незалежно вибирають з групи, що складається з (C_{1-4})алкілу; (C_{3-6})циклоалкілу; (C_{1-4})алкокси; (C_{1-2})алкокси-(C_{1-2})алкілу; (C_{1-2})алкілкарбонілу; гідрокси-(C_{1-4})алкілу; галогену; (C_{1-2})фторалкілу; фенілу; та гетероарилу, де гетероарил являє собою 5- або 6-членне моноциклічне ароматичне кільце, яке містить 1, 2 або 3 гетероатоми, незалежно вибрані з кисню, азоту та сірки (переважно кисню та азоту), та де гетероарил незалежно незаміщений або монозаміщений (C_{1-4})алкілом; та

R^2 являє собою (C_{3-6})циклоалкіл, (C_{1-4})алкокси або (C_{1-2})фторалкіл;

та до солей (зокрема, фармацевтично прийнятних солей) таких сполук.

Визначення, представлені у даний заявці, призначені для застосування так само і до сполук формул (I), (I_{TA}), (I_{St1}) та (I_{St2}), як визначено у будь-якому з варіантів здійснення 1) - 24), та, mutatis mutandis, по всьому опису та формулі винаходу, якщо тільки іншим недвозначним чином викладене визначення не забезпечує більш широке або більш вузьке визначення. Зовсім ясно, що визначення або краще визначення терміну визначає та може заміняти відповідний термін незалежно від (та у комбінації з) будь-якого(-им) визначення(-ям) або кращого(-им) визначення(-ям) будь-якого або всіх інших термінів, як зазначено у даний заявці.

Сполуки формули (I), як визначено у будь-якому з варіантів здійснення 1) - 24), можуть містити один або декілька стереогенних або асиметричних центрів, таких як один або декілька асиметричних атомів вуглецю. Таким чином, сполуки формули (I) можуть бути у вигляді суміші стереоізомерів або у стереоізомерно збагаченій формі, переважно у вигляді чистих стереоізомерів. Суміші стереоізомерів можуть бути розділені за способом, відомим фахівцеві у даній галузі техніки.

Термін "збагачений", наприклад, при використанні у контексті енантіомерів, розуміють у контексті даного винаходу у значенні, особливо, що відповідний енантіомер є присутнім у співвідношенні (mutatis mutandis: із чистотою) щонайменше 70:30, та, зокрема, щонайменше 90:10 (mutatis mutandis: із чистотою 70 % / 90 %) відносно відповідного іншого енантіомеру. Переважно термін відноситься до відповідного по суті чистого енантіомеру. Термін "по суті", наприклад, при використанні у терміні, такому як "по суті чистий", розуміють у контексті даного винаходу у значенні, особливо, що відповідний стереоізомер / композиція / сполука і т.д. складається з відповідного(-ої) чистого стереоізомеру / композиції / сполуки і т.д. у кількості щонайменше 90, особливо, щонайменше 95, та, зокрема, щонайменше 99 відсотків по масі.

Термін "галоген" означає фтор, хлор, бром або йод. У випадку, якщо "галоген" є замісником "гетероарильної групи", що являє собою "R^1", термін "галоген" переважно означає фтор або хлор, та більш переважно фтор.

Термін "алкіл", використовуваний окремо або у комбінації, відноситься до прямого або розгалуженого насиченого вуглеводневого ланцюгу, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю. Термін "(C_{x-y})алкіл" (x та y кожен являє собою ціле число), відноситься до алкільної групи згідно із приведеним вище визначенням, яка містить від x до y атомів вуглецю. Наприклад, (C_{1-4})алкільна група містить від одного до чотирьох атомів вуглецю. Прикладами (C_{1-4})алкільних груп є метил, етил, н-пропіл, ізо-пропіл, н-бутил, ізо-бутил, втор-бутил та трет-бутил. Прикладами (C_{1-3})алкільних груп є метил, етил, н-пропіл та ізо-пропіл. Прикладами (C_{1-2})алкільних груп є метил та етил. У випадку, якщо "(C_{x-y})алкільна" група є замісником "гетероарильної групи", що являє собою "R^1", термін "(C_{x-y})алкіл" означає метил, етил, н-пропіл, ізо-пропіл, н-бутил, ізо-бутил, втор-бутил та трет-бутил, та переважно метил, етил, ізо-пропіл та

трет-бутил. У випадку, якщо "(C_{x-y})алкільна" група є замісником "гетероарильної групи", яка сама є замісником "гетероарильної групи", що являє собою "R^1" (або у випадку, якщо "(C_{x-y})алкільна" група є замісником "гетероарильної групи", що являє собою "R^{1A}"), термін "(C_{x-y})алкіл" означає метил, етил, н-пропіл, ізо-пропіл, н-бутил, ізо-бутил, втор-бутил та трет-бутил, та переважно метил. У випадку, якщо R^{1A} являє собою "(C_{x-y})алкіл", термін означає метил, етил, н-пропіл, ізо-пропіл, н-бутил, ізо-бутил, втор-бутил та трет-бутил; переважно метил, етил, ізо-пропіл та трет-бутил; та більш переважно метил, етил та ізо-пропіл. У випадку, якщо R^{1B} являє собою "(C_{x-y})алкіл", термін означає метил, етил, н-пропіл, ізо-пропіл, н-бутил, ізо-бутил, втор-бутил та трет-бутил; переважно метил та етил; та більш переважно метил.

Термін "алкокси", використовуваний окремо або у комбінації, відноситься до групи алкіл-O-, де алкільна група відповідає приведеному вище визначенню. Термін "(C_{x-y})алкокси" (x та y кожен являє собою ціле число) відноситься до алкокси групи згідно із приведеним вище визначенням, що містить від x до y атомів вуглецю. Наприклад, група (C_{1-4})алкокси означає групу формули (C_{1-4})алкіл-O-, у якій термін "(C_{1-4})алкіл" приймає приведене раніше значення. Прикладами (C_{1-4})алкокси груп є метокси, етокси, н-пропокси, ізо-пропокси, н-бутокси, ізо-бутокси, втор-бутокси та трет-бутокси. Прикладами (C_{1-2})алкокси груп є метокси та етокси. У випадку, якщо "(C_{x-y})алкокси" група є замісником "гетероарильної групи", що являє собою "R^1", термін "(C_{x-y})алкокси" означає метокси, етокси, н-пропокси, ізо-пропокси, н-бутокси, ізо-бутокси, втор-бутокси та трет-бутокси, та переважно метокси. У випадку, якщо R^2 являє собою "(C_{x-y})алкокси", термін означає метокси, етокси, н-пропокси, ізо-пропокси, н-бутокси, ізо-бутокси, втор-бутокси та трет-бутокси, та переважно етокси.

Термін "гідрокси-(C_{1-4})алкіл", використовуваний окремо або у комбінації, відноситься до алкільної групи, згідно із приведеним вище визначенням, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю, у якій один атом водню замінений на гідрокси. Прикладами зазначених груп є гідроксиметил, 1-гідроксиетил, 2-гідроксиетил, 1-гідроксипроп-1-іл, 2-гідроксипроп-1-іл, 3-гідроксипроп-1-іл, 1-гідроксипроп-2-іл, 2-гідроксипроп-2-іл, 1-гідроксибут-1-ил, 2-гідроксибут-1-ил, 3-гідроксибут-1-ил, 4-гідроксибут-1-ил, 1-гідроксибут-2-ил, 2-гідроксибут-2-ил, 3-гідроксибут-2-ил, 4-гідроксибут-2-ил, 1-гідрокси-2-метилпроп-1-іл, 2-гідрокси-2-метилпроп-1-іл, 3-гідрокси-2-метилпроп-1-іл та 2-гідрокси-1,1-диметилет-1-ил. У випадку, якщо "гідрокси-(C_{1-4})алкільна" група є замісником "гетероарильної групи", що являє собою "R^1" (або у випадку, якщо "R^{1A}" являє собою "гідрокси-(C_{1-4})алкіл"), термін "гідрокси-(C_{1-4})алкіл" означає гідроксиметил, 1-гідроксиетил, 2-гідроксиетил, 1-гідроксипроп-1-іл, 2-гідроксипроп-1-іл, 3-гідроксипроп-1-іл, 1-гідроксипроп-2-іл, 2-гідроксипроп-2-іл, 1-гідроксибут-1-ил, 2-гідроксибут-1-ил, 3-гідроксибут-1-ил, 4-гідроксибут-1-ил, 1-гідроксибут-2-ил, 2-гідроксибут-2-ил, 3-гідроксибут-2-ил, 4-гідроксибут-2-ил, 1-гідрокси-2-метилпроп-1-іл, 2-гідрокси-2-метилпроп-1-іл, 3-гідрокси-2-метилпроп-1-іл та 2-гідрокси-1,1-диметилет-1-ил. Кращими є гідроксиметил та 1-гідроксиетил, та більш кращим є 1-гідроксиетил.

Термін "(C_{xa-ya})алкокси-(C_{x-y})алкіл" (x, xa, y та ya кожен являє собою ціле число) відноситься до алкільної групи, згідно із приведеним вище визначенням, що містить від x до y атомів вуглецю, де один атом водню замінений на (C_{xa-ya})алкокси групу згідно із приведеним вище визначенням, що містить від xa до ya атомів вуглецю. Наприклад, "(C_{1-2})алкокси-(C_{1-2})алкільна група" відноситься до (C_{1-2})алкільної групи згідно із приведеним вище визначенням, що містить один або два атоми вуглецю, де один атом водню замінений на (C_{1-2})алкокси групу згідно із приведеним вище визначенням, що містить один або два атоми вуглецю. Прикладами (C_{1-2})алкокси-(C_{1-2})алкільних груп є метоксиметил, 1-метоксиетил, 2-метоксиетил, етоксиметил, 1-етоксиетил та 2-етоксиетил. У випадку, якщо "(C_{1-2})алкокси-(C_{1-2})алкільна" група є замісником "гетероарильної групи", що являє собою "R^1" (або у випадку, якщо "R^{1A}" являє собою "(C_{1-2})алкокси-(C_{1-2})алкіл"), термін "(C_{1-2})алкокси-(C_{1-2})алкіл" означає метоксиметил, 1-метоксиетил, 2-метоксиетил, етоксиметил, 1-етоксиетил та 2-етоксиетил, та переважно метоксиметил.

Термін "фторалкіл" відноситься до алкільної групи, згідно із приведеним вище визначенням, що містить один або два атоми вуглецю, у якій один або декілька (та можливо всі) з атомів водню замінені на фтор. Термін "(C_{x-y})фторалкіл" (x та y кожен являє собою ціле число) відноситься до фторалкільної групи згідно із приведеним вище визначенням, що містить від x до y атомів вуглецю. Наприклад, (C_{1-2})фторалкільна група містить один або два атоми вуглецю, та у ній від одного до п'яти атомів водню замінені на фтор. Репрезентативні приклади (C_{1-2})фторалкільних груп включають фторметил, дифторметил, трифторметил, 1-фторетил, 1,1-дифторетил, 2-фторетил, 2,2-дифторетил та 2,2,2-трифторетил. У випадку, якщо "(C_{x-y})фторалкільна" група є замісником "гетероарильної групи", що являє собою "R^1" (або у випадку, якщо "R^{1A}" являє собою "(C_{x-y})фторалкіл"), термін "(C_{x-y})фторалкіл" переважно означає фторметил, дифторметил, трифторметил, 1-фторетил, 1,1-дифторетил, 2-фторетил, 2,2-дифторетил та 2,2,2-трифторетил, та більш переважно дифторметил та трифторметил. У

випадку, якщо R^2 являє собою "(C_{x-y})фторалкіл", термін переважно означає фторметил, дифторметил, трифторметил, 1-фторетил, 1,1-дифторетил, 2-фторетил, 2,2-дифторетил та 2,2,2-трифторетил, та більш переважно трифторметил.

Термін "(C_{x-y})алкілкарбоніл" (x та y кожен являє собою ціле число) відноситься до алкільної групи згідно із приведеним вище визначенням, що містить від x до y атомів вуглецю, яка приєднана до решти молекули через карбонільну групу. Наприклад, (C_{1-2})алкілкарбонільна група містить у алкільному фрагменті один або два атоми вуглецю та приєднана до решти молекули через карбонільну групу. Прикладами "(C_{1-2})алкілкарбонільних" груп є метилкарбоніл та етилкарбоніл. У випадку, якщо "(C_{1-2})алкілкарбонільна" група є замісником "гетероарильної групи", що являє собою "R^1" (або у випадку, якщо "R^{1A}" являє собою "(C_{1-2})алкілкарбоніл"), термін "(C_{1-2})алкілкарбоніл" означає метилкарбоніл та етилкарбоніл, та переважно метилкарбоніл (ацетил).

Термін "циклоалкіл", використовуваний окремо або у комбінації, відноситься до насиченого карбоциклічного кільця, що містить від трьох до шести атомів вуглецю. Термін "(C_{x-y})циклоалкіл" (x та y кожен являє собою ціле число), відноситься до циклоалкільної групи згідно із приведеним вище визначенням, що містить від x до y атомів вуглецю. Наприклад, (C_{3-6})циклоалкільна група містить від трьох до шести атомів вуглецю. Прикладами (C_{3-6})циклоалкільних груп є циклопропіл, циклобутил, циклопентил та циклогексил. У випадку, якщо "(C_{3-6})циклоалкільна" група є замісником "гетероарильної групи", що являє собою "R^1" (або у випадку, якщо "R^{1A}" являє собою "(C_{3-6})циклоалкіл"), термін "(C_{3-6})циклоалкіл" означає циклопропіл, циклобутил, циклопентил та циклогексил, переважно циклопропіл та циклобутил, та більш переважно циклопропіл. У випадку, якщо "R^2" являє собою "(C_{3-6})циклоалкіл", термін означає циклопропіл, циклобутил, циклопентил та циклогексил, та переважно циклопропіл.

Термін "гетероарил", використовуваний окремо або у комбінації, відноситься до гетероарильної групи, як визначено у конкретному випадку, яка може бути незаміщеною або заміщеною, як визначено у конкретному випадку. Прикладами "гетероарильних груп, де гетероарил являє собою 5-10-членне моноциклічне або біциклічне ароматичне кільце, яке містить 1, 2 або 3 гетероатоми, незалежно вибрані з кисню, азоту та сірки" є фураніл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тіофеніл, тіазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, піридиніл, піримідиніл, піридазиніл, піразиніл, триазиніл, індоліл, ізоіндоліл, бензофураніл, ізобензофураніл, бензотіофеніл, індазоліл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензотіазоліл, бензоізотіазоліл, бензотриазоліл, бензоксадіазоліл, бензотіадіазоліл, хінолініл, ізохінолініл, нафтиридиніл, циннолініл, хіназолініл, хіноксалініл, фталазиніл, піролопіридиніл, піразолопіридиніл та імідазопіридиніл. У випадку гетероарильної групи, що має більш вузьке визначення, перелік прикладів із згаданого вище переліку може бути витлумачений з урахуванням відповідних обмежень. Наприклад, прикладами "гетероарильних груп, де гетероарил являє собою 5- або 6-членне моноциклічне ароматичне кільце, яке містить 1, 2 або 3 гетероатоми, незалежно вибрані з кисню, азоту та сірки" є фураніл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тіофеніл, тіазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, піридиніл, піримідиніл, піридазиніл, піразиніл та триазиніл. Кращими прикладами "гетероарильних груп", що являють собою "R^1", є піразоліл (особливо, піразол-1-іл), триазоліл (особливо, [1,2,4]триазол-1-іл), індоліл (особливо, індол-1-іл), бензімідазоліл (особливо, бензімідазол-1-іл) та імідазо[4,5-b]піридиніл (особливо, імідазо[4,5-b]піридин-3-іл), та найбільш кращим є [1,2,4]триазол-1-іл; гетероарильна група може бути незаміщеною або заміщеною, як визначено у конкретному випадку; кращими прикладами "незаміщених або заміщених гетероарильних груп", що являють собою "R^1", є 3-метилпіразол-1-іл, 3-метил-[1,2,4]триазол-1-іл, 3-етил-[1,2,4]триазол-1-іл, 3-ізопропіл-[1,2,4]триазол-1-іл, 3-трет-бутил-[1,2,4]триазол-1-іл, 3-циклопропіл-[1,2,4]триазол-1-іл, 3-циклобутил-[1,2,4]триазол-1-іл, 3-метоксиметил-[1,2,4]триазол-1-іл, 3-ацетил-[1,2,4]триазол-1-іл, 3-(1-гідроксиетил)-[1,2,4]триазол-1-іл, 3-дифторметил-[1,2,4]триазол-1-іл, 3-трифторметил-[1,2,4]триазол-1-іл, 3-феніл-[1,2,4]триазол-1-іл, 3-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-[1,2,4]триазол-1-іл, 3-(піридин-2-іл)-[1,2,4]триазол-1-іл, 5-метил-[1,2,4]триазол-1-іл, 5-етил-[1,2,4]триазол-1-іл, 3,5-диметил-[1,2,4]триазол-1-іл, 3-етил-5-метил-[1,2,4]триазол-1-іл, 5-етил-3-метил-[1,2,4]триазол-1-іл, 5-метоксиіндол-1-іл, 5-фторіндол-1-іл, бензімідазол-1-іл та імідазо[4,5-b]піридин-3-іл. Додатковими прикладами є 3-етилпіразол-1-іл та 3-циклопропілпіразол-1-іл. Кращими прикладами "гетероарильних груп", що є замісником гетероарильної групи, що являє собою "R^1" (або "гетероарильних груп", що являють собою "R^{1A}"), є оксадіазоліл (особливо, [1,2,4]оксадіазол-3-іл) та піридиніл (особливо, піридин-2-іл); гетероарильна група може бути незаміщеною або заміщеною, як визначено у конкретному випадку; кращими прикладами "незаміщених або заміщених гетероарильних груп", що є замісником гетероарильної групи, що

являє собою "R^1" (або "незаміщених або заміщених гетероарильних груп", що являють собою "R^{1A}"), є 5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл та піридин-2-іл.

2) Подальший варіант здійснення винаходу відноситься до сполук формули (I) у відповідності з варіантом здійснення 1), де

n являє собою ціле число 1 або 2;

X являє собою N;

R^1 являє собою гетероарил, де гетероарил являє собою 5-10-членне моноциклічне або біциклічне ароматичне кільце, яке містить 1, 2 або 3 атоми азоту, та де гетероарил незалежно незаміщений або моно- або дизаміщений, де замісники незалежно вибирають з групи, що складається з (C_{1-4})алкілу; (C_{3-6})циклоалкілу; (C_{1-4})алкокси; (C_{1-2})алкокси-(C_{1-2})алкілу; (C_{1-2})алкілкарбонілу; гідрокси-(C_{1-4})алкілу; галогену; та (C_{1-2})фторалкілу; та

R^2 являє собою (C_{3-6})циклоалкіл, (C_{1-4})алкокси або (C_{1-2})фторалкіл;

та до солей (зокрема, фармацевтично прийнятних солей) таких сполук.

3) Подальший варіант здійснення винаходу відноситься до сполук формули (I) у відповідності з варіантом здійснення 1), де

n являє собою ціле число 1 або 2;

X являє собою N;

R^1 являє собою 5-членну моноциклічну гетероарильну групу, яка містить 2 або 3 атоми азоту, яка незалежно моно- або дизаміщена, де замісники незалежно вибирають з групи, що складається з (C_{1-4})алкілу, (C_{3-6})циклоалкілу, (C_{1-2})алкокси-(C_{1-2})алкілу, гідрокси-(C_{1-4})алкілу та (C_{1-2})фторалкілу; або 9-членне біциклічне ароматичне кільце, яке містить 1, 2 або 3 атоми азоту, яке незаміщене або монозаміщене (C_{1-4})алкокси або галогеном; та

R^2 являє собою (C_{3-6})циклоалкіл, (C_{1-4})алкокси або трифторметил;

та до солей (зокрема, фармацевтично прийнятних солей) таких сполук.

4) Подальший варіант здійснення винаходу відноситься до сполук формули (I) у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 3), де

n являє собою ціле число 1;

та до солей (зокрема, фармацевтично прийнятних солей) таких сполук.

5) Подальший варіант здійснення винаходу відноситься до сполук формули (I) у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 3), де

n являє собою ціле число 2;

та до солей (зокрема, фармацевтично прийнятних солей) таких сполук.

6) Подальший варіант здійснення винаходу відноситься до сполук формули (I) у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 5), де

R^1 являє собою 5-членну моноциклічну гетероарильну групу, яка містить 2 або 3 атоми азоту, яка незалежно моно- або дизаміщена, де замісники незалежно вибирають з групи, що складається з (C_{1-4})алкілу, (C_{3-6})циклоалкілу та (C_{1-2})фторалкілу;

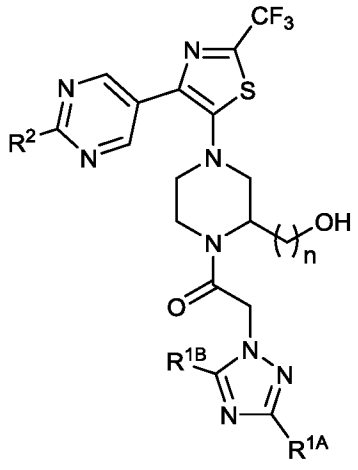
та до солей (зокрема, фармацевтично прийнятних солей) таких сполук.

7) Подальший варіант здійснення винаходу відноситься до сполук формули (I) у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 6), де

R^2 являє собою трифторметил;

та до солей (зокрема, фармацевтично прийнятних солей) таких сполук.

8) Подальший варіант здійснення винаходу відноситься до сполук формули (I) у відповідності з варіантом здійснення 1), які також являють собою сполуки формули (I_{TA})



Формула (I_{TA}),

де

n являє собою ціле число 1 або 2;

R^{1A} являє собою водень, (C_{1-4})алкіл, (C_{3-6})циклоалкіл, (C_{1-2})алкокси-(C_{1-2})алкіл, (C_{1-2})алкілкарбоніл, гідрокси-(C_{1-4})алкіл, (C_{1-2})фторалкіл, феніл або гетероарил, де гетероарил являє собою 5- або 6-членне моноциклічне ароматичне кільце, яке містить 1, 2 або 3 гетероатоми, незалежно вибрані з кисню, азоту та сірки (переважно кисню та азоту), та де гетероарил незалежно незаміщений або монозаміщений (C_{1-4})алкілом;

R^{1B} являє собою водень або (C_{1-4})алкіл; та

R^2 являє собою (C_{3-6})циклоалкіл, (C_{1-4})алкокси або (C_{1-2})фторалкіл;

та до солей (зокрема, фармацевтично прийнятних солей) таких сполук.

9) Подальший варіант здійснення винаходу відноситься до сполук формули (I_{TA}) у відповідності з варіантом здійснення 8), де

n являє собою ціле число 1 або 2;

R^{1A} являє собою (C_{1-4})алкіл, (C_{3-6})циклоалкіл, (C_{1-2})алкокси-(C_{1-2})алкіл, (C_{1-2})алкілкарбоніл, гідрокси-(C_{1-4})алкіл або (C_{1-2})фторалкіл; та R^{1B} являє собою водень або (C_{1-4})алкіл; або

R^{1A} являє собою водень та R^{1B} являє собою (C_{1-4})алкіл;

та

R^2 являє собою (C_{3-6})циклоалкіл, (C_{1-4})алкокси або (C_{1-2})фторалкіл;

та до солей (зокрема, фармацевтично прийнятних солей) таких сполук.

10) Подальший варіант здійснення винаходу відноситься до сполук формули (I_{TA}) у відповідності з варіантом здійснення 8), де

n являє собою ціле число 1 або 2;

R^{1A} являє собою (C_{1-4})алкіл або (C_{3-6})циклоалкіл;

R^{1B} являє собою водень або (C_{1-4})алкіл; та

R^2 являє собою циклопропіл, етокси або трифторметил;

та до солей (зокрема, фармацевтично прийнятних солей) таких сполук.

11) Подальший варіант здійснення винаходу відноситься до сполук формули (I_{TA}) у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 8) - 10), де

n являє собою ціле число 1;

та до солей (зокрема, фармацевтично прийнятних солей) таких сполук.

12) Подальший варіант здійснення винаходу відноситься до сполук формули (I_{TA}) у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 8) - 10), де

n являє собою ціле число 2;

та до солей (зокрема, фармацевтично прийнятних солей) таких сполук.

13) Подальший варіант здійснення винаходу відноситься до сполук формули (I_{TA}) у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 8), 9), 11) або 12), де

R^{1A} являє собою (C_{1-4})алкіл, (C_{3-6})циклоалкіл, (C_{1-2})алкокси-(C_{1-2})алкіл, гідрокси-(C_{1-4})алкіл або (C_{1-2})фторалкіл;

та до солей (зокрема, фармацевтично прийнятних солей) таких сполук.

14) Подальший варіант здійснення винаходу відноситься до сполук формули (I_{TA}) у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 8), 9), 11) або 12), де

R^{1A} являє собою (C_{1-4})алкіл або (C_{3-6})циклоалкіл;

та до солей (зокрема, фармацевтично прийнятних солей) таких сполук.

15) Подальший варіант здійснення винаходу відноситься до сполук формули (I_{TA}) у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 8) - 12), де

R^{1A} являє собою метил, етил, ізо-пропіл або циклопропіл;

та до солей (зокрема, фармацевтично прийнятних солей) таких сполук.

16) Подальший варіант здійснення винаходу відноситься до сполук формули (I_{TA}) у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 8) - 15), де

R^{1B} являє собою водень;

та до солей (зокрема, фармацевтично прийнятних солей) таких сполук.

17) Подальший варіант здійснення винаходу відноситься до сполук формули (I_{TA}) у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 8) - 15), де

R^{1B} являє собою метил;

та до солей (зокрема, фармацевтично прийнятних солей) таких сполук.

18) Подальший варіант здійснення винаходу відноситься до сполук формули (I_{TA}) у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 8), 9) або 11) - 17), де

R^2 являє собою (C_{1-4})алкокси або (C_{1-2})фторалкіл;

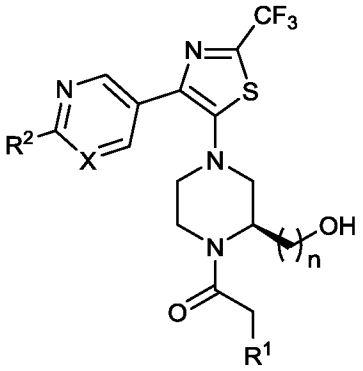
та до солей (зокрема, фармацевтично прийнятних солей) таких сполук.

19) Подальший варіант здійснення винаходу відноситься до сполук формули (I_{TA}) у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 8) - 17), де

R^2 являє собою трифторметил;

та до солей (зокрема, фармацевтично прийнятних солей) таких сполук.

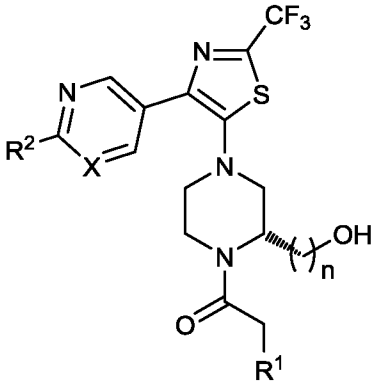
20) Подальший варіант здійснення винаходу відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 19), де абсолютна конфігурація стереогенного центру є такою, як зображено у формулі (I_{St1})



(I_{St1}),

та до солей (зокрема, фармацевтично прийнятних солей) таких сполук.

21) Подальший варіант здійснення винаходу відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 19), де абсолютна конфігурація стереогенного центру є такою, як зображено у формулі (I_{St2})



(I_{St2}),

та до солей (зокрема, фармацевтично прийнятних солей) таких сполук.

22) Приклади сполук формули (I) у відповідності з варіантом здійснення 1) вибирають з групи, що складається з:

2-(3-трет-бутил-[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(S)-2-гідроксиметил-4-[2-трифтор-метил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанону;

2-(3,5-диметил-[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(S)-2-гідроксиметил-4-[2-трифтор-метил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанону;

2-(3-циклопропіл-[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(S)-2-гідроксиметил-4-[2-трифтор-метил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанону;

1-{(S)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-2-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазол-1-іл)-етанону;

1-{(S)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-2-(3-трифторметил-[1,2,4]триазол-1-іл)-етанону;

1-{(S)-4-[4-(2-етоксипіримідин-5-іл)-2-трифторметилтіазол-5-іл]-2-гідроксиметилпіперазин-1-іл}-2-(3-трифторметил-[1,2,4]триазол-1-іл)-етанону;

2-(3,5-диметил-[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(S)-4-[4-(2-етоксипіримідин-5-іл)-2-трифторметилтіазол-5-іл]-2-гідроксиметилпіперазин-1-іл}-етанону;

1-{(S)-4-[4-(2-циклопропілпіримідин-5-іл)-2-трифторметилтіазол-5-іл]-2-гідроксиметилпіперазин-1-іл}-2-(3,5-диметил-[1,2,4]триазол-1-іл)-етанону;

1-{(S)-4-[4-(2-циклопропілпіримідин-5-іл)-2-трифторметилтіазол-5-іл]-2-гідроксиметилпіперазин-1-іл}-2-(3-трифторметил-[1,2,4]триазол-1-іл)-етанону;

1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(6-трифторметилпіридин-3-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-2-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазол-1-іл)-етанону;

1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-2-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазол-1-іл)-етанону;

2-(3,5-диметил-[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифтор-метил-4-(2-

трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанону;

2-бензоімідазол-1-іл-1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанону;

2-(5-фторіндол-1-іл)-1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанону;

1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-2-(5-метоксиіндол-1-іл)-етанону;

1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-2-(3-метил-[1,2,4]триазол-1-іл)-етанону;

1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-2-(3-метоксиметил-[1,2,4]триазол-1-іл)-етанону;

1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-2-[3-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-[1,2,4]триазол-1-іл]-етанону;

1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-2-(3-феніл-[1,2,4]триазол-1-іл)-етанону;

2-(3-ацетил-[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанону;

2-[3-(1-гідроксиетил)-[1,2,4]триазол-1-іл]-1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанону;

1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-2-(3-метилпіразол-1-іл)-етанону;

1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-2-(3-піридин-2-іл-[1,2,4]триазол-1-іл)-етанону;

2-(3-етил-5-метил-[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанону;

2-(5-етил-3-метил-[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанону;

1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-2-імідазо[4,5-b]піридин-3-ілетанону;

2-(3,5-диметил-[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(R)-2-(2-гідроксиетил)-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанону;

1-{(R)-2-(2-гідроксиетил)-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-2-(3-трифторметил-[1,2,4]триазол-1-іл)-етанону;

2-(3-циклобутил-[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(R)-2-(2-гідроксиетил)-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанону;

2-(3-трет-бутил-[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(R)-2-(2-гідроксиетил)-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанону;

2-(3-циклопропіл-[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(R)-2-(2-гідроксиетил)-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанону;

2-(3-етил-[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(R)-2-(2-гідроксиетил)-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанону;

2-(5-етил-[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(R)-2-(2-гідроксиетил)-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанону;

1-{(R)-2-(2-гідроксиетил)-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-2-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазол-1-іл)-етанону;

1-{(R)-2-(2-гідроксиетил)-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-2-(3-метил-[1,2,4]триазол-1-іл)-етанону;

1-{(R)-2-(2-гідроксиетил)-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-2-(5-метил-[1,2,4]триазол-1-іл)-етанону;

1-{(R)-2-(2-гідроксиетил)-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-2-(3-метоксиметил-[1,2,4]триазол-1-іл)-етанону; та

2-(3-дифторметил-[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанону;

або солей (зокрема, фармацевтично прийнятних солей) таких сполук.

23) Додаткові приклади сполук формули (I) у відповідності з варіантом здійснення 1) вибирають з групи, що складається з:

1-{(R)-2-(2-гідроксиетил)-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-2-(3-метилпіразол-1-іл)-етанону;

2-(3-етилпіразол-1-іл)-1-{(R)-2-(2-гідроксиетил)-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанону;

2-(3-циклопропілпіразол-1-іл)-1-{(R)-2-(2-гідроксиетил)-4-[2-трифтор-метил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанону;

1-{(S)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-2-(3-метилпіразол-1-іл)-етанону;

2-(3-етилпіразол-1-іл)-1-{(S)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанону; та

2-(3-циклопропілпіразол-1-іл)-1-{(S)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанону;

або солей (зокрема, фармацевтично прийнятних солей) таких сполук.

24) Таким чином, винахід відноситься до сполук формули (I) у відповідності з варіантом здійснення 1), сполук формули (I_{TA}) у відповідності з варіантом здійснення 8), сполук формули (I_{St1}) у відповідності з варіантом здійснення 20), сполук формули (I_{St2}) у відповідності з варіантом здійснення 21), та до таких сполук, додатково обмежених характеристиками будь-якого з варіантів здійснення 2) - 7), 9) - 19), 22) та 23), у кожному випадку при розгляді їх відповідних залежностей; до їх фармацевтично прийнятних солей; та до застосування таких сполук як лікарських засобів, особливо, для лікування розладів, що відносяться до дисфункції рецептору CXCR3 або дисфункції лігандів при передачі сигналів шляхом CXCR3, таких як, особливо, аутоімунні розлади, запальні захворювання, інфекційні захворювання, відторгнення трансплантату, фіброз, нейродегенеративні розлади та злоякісні новоутворення. Особливо, наступні варіанти здійснення, що відносяться до сполук формул (I), (I_{TA}), (I_{St1}) та (I_{St2}), таким чином можливі та маються на увазі та даним конкретно розкриваються у індивідуалізованій формі:

1, 2+1, 3+1, 4+1, 4+2+1, 4+3+1, 5+1, 5+2+1, 5+3+1, 6+1, 6+2+1, 6+3+1, 6+4+1, 6+4+2+1, 6+4+3+1, 6+5+1, 6+5+2+1, 6+5+3+1, 7+1, 7+2+1, 7+3+1, 7+4+1, 7+4+2+1, 7+4+3+1, 7+5+1, 7+5+2+1, 7+5+3+1, 7+6+1, 7+6+2+1, 7+6+3+1, 7+6+4+1, 7+6+4+2+1, 7+6+4+3+1, 7+6+5+1, 7+6+5+2+1, 7+6+5+3+1, 8+1, 9+8+1, 10+8+1, 11+8+1, 11+9+8+1, 11+10+8+1, 12+8+1, 12+9+8+1, 12+10+8+1, 13+8+1, 13+9+8+1, 13+11+8+1, 13+11+9+8+1, 13+11+10+8+1, 13+12+8+1, 13+12+9+8+1, 13+12+10+8+1, 14+8+1, 14+9+8+1, 14+11+8+1, 14+11+9+8+1, 14+11+10+8+1, 14+12+8+1, 14+12+9+8+1, 14+12+10+8+1, 15+8+1, 15+9+8+1, 15+10+8+1, 15+11+8+1, 15+11+9+8+1, 15+11+10+8+1, 15+12+8+1, 15+12+9+8+1, 15+12+10+8+1, 16+8+1, 16+9+8+1, 16+10+8+1, 16+11+8+1, 16+11+9+8+1, 16+11+10+8+1, 16+12+8+1, 16+12+9+8+1, 16+12+10+8+1, 16+13+8+1, 16+13+9+8+1, 16+13+11+8+1, 16+13+11+9+8+1, 16+13+11+10+8+1, 16+13+12+8+1, 16+13+12+9+8+1, 16+13+12+10+8+1, 16+14+8+1, 16+14+9+8+1, 16+14+11+8+1, 16+14+11+9+8+1, 16+14+11+10+8+1, 16+14+12+8+1, 16+14+12+9+8+1, 16+14+12+10+8+1, 16+15+8+1, 16+15+9+8+1, 16+15+10+8+1, 16+15+11+8+1, 16+15+11+9+8+1, 16+15+11+10+8+1, 16+15+12+8+1, 16+15+12+9+8+1, 16+15+12+10+8+1, 17+8+1, 17+9+8+1, 17+10+8+1, 17+11+8+1, 17+11+9+8+1, 17+11+10+8+1, 17+12+8+1, 17+12+9+8+1, 17+12+10+8+1, 17+13+8+1, 17+13+9+8+1, 17+13+11+8+1, 17+13+11+9+8+1, 17+13+11+10+8+1, 17+13+12+8+1, 17+13+12+9+8+1, 17+13+12+10+8+1, 17+14+8+1, 17+14+9+8+1, 17+14+11+8+1, 17+14+11+9+8+1, 17+14+11+10+8+1, 17+14+12+8+1, 17+14+12+9+8+1, 17+14+12+10+8+1, 17+15+8+1, 17+15+9+8+1, 17+15+10+8+1, 17+15+11+8+1, 17+15+11+9+8+1, 17+15+11+10+8+1, 17+15+12+8+1, 17+15+12+9+8+1, 17+15+12+10+8+1, 18+8+1, 18+9+8+1, 18+11+8+1, 18+11+9+8+1, 18+11+10+8+1, 18+12+8+1, 18+12+9+8+1, 18+12+10+8+1, 18+13+8+1, 18+13+9+8+1, 18+13+11+8+1, 18+13+11+9+8+1, 18+13+11+10+8+1, 18+13+12+8+1, 18+13+12+9+8+1, 18+13+12+10+8+1, 18+14+8+1, 18+14+9+8+1, 18+14+11+8+1, 18+14+11+9+8+1, 18+14+11+10+8+1, 18+14+12+8+1, 18+14+12+9+8+1, 18+14+12+10+8+1, 18+15+8+1, 18+15+9+8+1, 18+15+10+8+1, 18+15+11+8+1, 18+15+11+9+8+1, 18+15+11+10+8+1, 18+15+12+8+1, 18+15+12+9+8+1, 18+15+12+10+8+1, 18+16+8+1, 18+16+9+8+1, 18+16+10+8+1, 18+16+11+8+1, 18+16+11+9+8+1, 18+16+11+10+8+1, 18+16+12+8+1, 18+16+12+9+8+1, 18+16+12+10+8+1, 18+16+13+8+1, 18+16+13+9+8+1, 18+16+13+11+8+1, 18+16+13+11+9+8+1, 18+16+13+11+10+8+1, 18+16+13+12+8+1, 18+16+13+12+9+8+1, 18+16+13+12+10+8+1, 18+16+14+8+1, 18+16+14+9+8+1, 18+16+14+11+8+1, 18+16+14+11+9+8+1, 18+16+14+11+10+8+1, 18+16+14+12+8+1, 18+16+14+12+9+8+1, 18+16+14+12+10+8+1, 18+16+15+8+1, 18+16+15+9+8+1, 18+16+15+10+8+1, 18+16+15+11+8+1, 18+16+15+11+9+8+1, 18+16+15+11+10+8+1, 18+16+15+12+8+1, 18+16+15+12+9+8+1, 18+16+15+12+10+8+1, 18+17+8+1, 18+17+9+8+1, 18+17+10+8+1, 18+17+11+8+1, 18+17+11+9+8+1, 18+17+11+10+8+1, 18+17+12+8+1, 18+17+12+9+8+1, 18+17+12+10+8+1, 18+17+13+8+1, 18+17+13+9+8+1, 18+17+13+11+8+1, 18+17+13+11+9+8+1, 18+17+13+11+10+8+1, 18+17+13+12+8+1, 18+17+13+12+9+8+1, 18+17+13+12+10+8+1, 18+17+14+8+1, 18+17+14+9+8+1, 18+17+14+11+8+1, 18+17+14+11+9+8+1, 18+17+14+11+10+8+1, 18+17+14+12+8+1,

18+17+14+12+9+8+1, 18+17+14+12+10+8+1, 18+17+15+8+1, 18+17+15+9+8+1, 18+17+15+10+8+1, 18+17+15+11+8+1, 18+17+15+11+9+8+1, 18+17+15+11+10+8+1, 18+17+15+12+8+1, 18+17+15+12+9+8+1, 18+17+15+12+10+8+1, 19+8+1, 19+9+8+1, 19+10+8+1, 19+11+8+1, 19+11+9+8+1, 19+11+10+8+1, 19+12+8+1, 19+12+9+8+1, 19+12+10+8+1, 19+13+8+1, 19+13+9+8+1, 19+13+11+8+1, 19+13+11+9+8+1, 19+13+11+10+8+1, 19+13+12+8+1, 19+13+12+9+8+1, 19+13+12+10+8+1, 19+14+8+1, 19+14+9+8+1, 19+14+11+8+1, 19+14+11+9+8+1, 19+14+11+10+8+1, 19+14+12+8+1, 19+14+12+9+8+1, 19+14+12+10+8+1, 19+15+8+1, 19+15+9+8+1, 19+15+10+8+1, 19+15+11+8+1, 19+15+11+9+8+1, 19+15+11+10+8+1, 19+15+12+8+1, 19+15+12+9+8+1, 19+15+12+10+8+1, 19+16+8+1, 19+16+9+8+1, 19+16+10+8+1, 19+16+11+8+1, 19+16+11+9+8+1, 19+16+11+10+8+1, 19+16+12+8+1, 19+16+12+9+8+1, 19+16+12+10+8+1, 19+16+13+8+1, 19+16+13+9+8+1, 19+16+13+11+8+1, 19+16+13+11+9+8+1, 19+16+13+11+10+8+1, 19+16+13+12+8+1, 19+16+13+12+9+8+1, 19+16+13+12+10+8+1, 19+16+14+8+1, 19+16+14+9+8+1, 19+16+14+11+8+1, 19+16+14+11+9+8+1, 19+16+14+11+10+8+1, 19+16+14+12+8+1, 19+16+14+12+9+8+1, 19+16+14+12+10+8+1, 19+16+15+8+1, 19+16+15+9+8+1, 19+16+15+10+8+1, 19+16+15+11+8+1, 19+16+15+11+9+8+1, 19+16+15+11+10+8+1, 19+16+15+12+8+1, 19+16+15+12+9+8+1, 19+16+15+12+10+8+1, 19+17+8+1, 19+17+9+8+1, 19+17+10+8+1, 19+17+11+8+1, 19+17+11+9+8+1, 19+17+11+10+8+1, 19+17+12+8+1, 19+17+12+9+8+1, 19+17+12+10+8+1, 19+17+13+8+1, 19+17+13+9+8+1, 19+17+13+11+8+1, 19+17+13+11+9+8+1, 19+17+13+11+10+8+1, 19+17+13+12+8+1, 19+17+13+12+9+8+1, 19+17+13+12+10+8+1, 19+17+14+8+1, 19+17+14+9+8+1, 19+17+14+11+8+1, 19+17+14+11+9+8+1, 19+17+14+11+10+8+1, 19+17+14+12+8+1, 19+17+14+12+9+8+1, 19+17+14+12+10+8+1, 19+17+15+8+1, 19+17+15+9+8+1, 19+17+15+10+8+1, 19+17+15+11+8+1, 19+17+15+11+9+8+1, 19+17+15+11+10+8+1, 19+17+15+12+8+1, 19+17+15+12+9+8+1, 19+17+15+12+10+8+1, 20+1, 20+2+1, 20+3+1, 20+4+1, 20+4+2+1, 20+4+3+1, 20+5+1, 20+5+2+1, 20+5+3+1, 20+6+1, 20+6+2+1, 20+6+3+1, 20+6+4+1, 20+6+4+2+1, 20+6+4+3+1, 20+6+5+1, 20+6+5+2+1, 20+6+5+3+1, 20+7+1, 20+7+2+1, 20+7+3+1, 20+7+4+1, 20+7+4+2+1, 20+7+4+3+1, 20+7+5+1, 20+7+5+2+1, 20+7+5+3+1, 20+7+6+1, 20+7+6+2+1, 20+7+6+3+1, 20+7+6+4+1, 20+7+6+4+2+1, 20+7+6+4+3+1, 20+7+6+5+1, 20+7+6+5+2+1, 20+7+6+5+3+1, 20+8+1, 20+9+8+1, 20+10+8+1, 20+11+8+1, 20+11+9+8+1, 20+11+10+8+1, 20+12+8+1, 20+12+9+8+1, 20+12+10+8+1, 20+13+8+1, 20+13+9+8+1, 20+13+11+8+1, 20+13+11+9+8+1, 20+13+11+10+8+1, 20+13+12+8+1, 20+13+12+9+8+1, 20+13+12+10+8+1, 20+14+8+1, 20+14+9+8+1, 20+14+11+8+1, 20+14+11+9+8+1, 20+14+11+10+8+1, 20+14+12+8+1, 20+14+12+9+8+1, 20+14+12+10+8+1, 20+15+8+1, 20+15+9+8+1, 20+15+10+8+1, 20+15+11+8+1, 20+15+11+9+8+1, 20+15+11+10+8+1, 20+15+12+8+1, 20+15+12+9+8+1, 20+15+12+10+8+1, 20+16+8+1, 20+16+9+8+1, 20+16+10+8+1, 20+16+11+8+1, 20+16+11+9+8+1, 20+16+11+10+8+1, 20+16+12+8+1, 20+16+12+9+8+1, 20+16+12+10+8+1, 20+16+13+8+1, 20+16+13+9+8+1, 20+16+13+11+8+1, 20+16+13+11+9+8+1, 20+16+13+11+10+8+1, 20+16+13+12+8+1, 20+16+13+12+9+8+1, 20+16+13+12+10+8+1, 20+16+14+8+1, 20+16+14+9+8+1, 20+16+14+11+8+1, 20+16+14+11+9+8+1, 20+16+14+11+10+8+1, 20+16+14+12+8+1, 20+16+14+12+9+8+1, 20+16+14+12+10+8+1, 20+16+15+8+1, 20+16+15+9+8+1, 20+16+15+10+8+1, 20+16+15+11+8+1, 20+16+15+11+9+8+1, 20+16+15+11+10+8+1, 20+16+15+12+8+1, 20+16+15+12+9+8+1, 20+16+15+12+10+8+1, 20+17+8+1, 20+17+9+8+1, 20+17+10+8+1, 20+17+11+8+1, 20+17+11+9+8+1, 20+17+11+10+8+1, 20+17+12+8+1, 20+17+12+9+8+1, 20+17+12+10+8+1, 20+17+13+8+1, 20+17+13+9+8+1, 20+17+13+11+8+1, 20+17+13+11+9+8+1, 20+17+13+11+10+8+1, 20+17+13+12+8+1, 20+17+13+12+9+8+1, 20+17+13+12+10+8+1, 20+17+14+8+1, 20+17+14+9+8+1, 20+17+14+11+8+1, 20+17+14+11+9+8+1, 20+17+14+11+10+8+1, 20+17+14+12+8+1, 20+17+14+12+9+8+1, 20+17+14+12+10+8+1, 20+17+15+8+1, 20+17+15+9+8+1, 20+17+15+10+8+1, 20+17+15+11+8+1, 20+17+15+11+9+8+1, 20+17+15+11+10+8+1, 20+17+15+12+8+1, 20+17+15+12+9+8+1, 20+17+15+12+10+8+1, 20+18+8+1, 20+18+9+8+1, 20+18+11+8+1, 20+18+11+9+8+1, 20+18+11+10+8+1, 20+18+12+8+1, 20+18+12+9+8+1, 20+18+12+10+8+1, 20+18+13+8+1, 20+18+13+9+8+1, 20+18+13+11+8+1, 20+18+13+11+9+8+1, 20+18+13+11+10+8+1, 20+18+13+12+8+1, 20+18+13+12+9+8+1, 20+18+13+12+10+8+1, 20+18+14+8+1, 20+18+14+9+8+1, 20+18+14+11+8+1, 20+18+14+11+9+8+1, 20+18+14+11+10+8+1, 20+18+14+12+8+1, 20+18+14+12+9+8+1, 20+18+14+12+10+8+1, 20+18+15+8+1, 20+18+15+9+8+1, 20+18+15+10+8+1, 20+18+15+11+8+1, 20+18+15+11+9+8+1, 20+18+15+11+10+8+1, 20+18+15+12+8+1, 20+18+15+12+9+8+1, 20+18+15+12+10+8+1, 20+18+16+8+1, 20+18+16+9+8+1, 20+18+16+10+8+1, 20+18+16+11+8+1, 20+18+16+11+9+8+1, 20+18+16+11+10+8+1, 20+18+16+12+8+1, 20+18+16+12+9+8+1, 20+18+16+12+10+8+1, 20+18+16+13+8+1, 20+18+16+13+9+8+1, 20+18+16+13+11+8+1, 20+18+16+13+11+9+8+1,

20+18+16+13+11+10+8+1, 20+18+16+13+12+8+1, 20+18+16+13+12+9+8+1, 20+18+16+13+12+10+8+1, 20+18+16+14+8+1, 20+18+16+14+9+8+1, 20+18+16+14+11+8+1, 20+18+16+14+11+9+8+1, 20+18+16+14+11+10+8+1, 20+18+16+14+12+8+1, 20+18+16+14+12+9+8+1, 20+18+16+14+12+10+8+1, 20+18+16+15+8+1, 20+18+16+15+9+8+1, 20+18+16+15+10+8+1, 20+18+16+15+11+8+1, 20+18+16+15+11+9+8+1, 20+18+16+15+11+10+8+1, 20+18+16+15+12+8+1, 20+18+16+15+12+9+8+1, 20+18+16+15+12+10+8+1, 20+18+17+8+1, 20+18+17+9+8+1, 20+18+17+10+8+1, 20+18+17+11+8+1, 20+18+17+11+9+8+1, 20+18+17+11+10+8+1, 20+18+17+12+8+1, 20+18+17+12+9+8+1, 20+18+17+12+10+8+1, 20+18+17+13+8+1, 20+18+17+13+9+8+1, 20+18+17+13+11+8+1, 20+18+17+13+11+9+8+1, 20+18+17+13+11+10+8+1, 20+18+17+13+12+8+1, 20+18+17+13+12+9+8+1, 20+18+17+13+12+10+8+1, 20+18+17+14+8+1, 20+18+17+14+9+8+1, 20+18+17+14+11+8+1, 20+18+17+14+11+9+8+1, 20+18+17+14+11+10+8+1, 20+18+17+14+12+8+1, 20+18+17+14+12+9+8+1, 20+18+17+14+12+10+8+1, 20+18+17+15+8+1, 20+18+17+15+9+8+1, 20+18+17+15+10+8+1, 20+18+17+15+11+8+1, 20+18+17+15+11+9+8+1, 20+18+17+15+11+10+8+1, 20+18+17+15+12+8+1, 20+18+17+15+12+9+8+1, 20+18+17+15+12+10+8+1, 20+19+8+1, 20+19+9+8+1, 20+19+10+8+1, 20+19+11+8+1, 20+19+11+9+8+1, 20+19+11+10+8+1, 20+19+12+8+1, 20+19+12+9+8+1, 20+19+12+10+8+1, 20+19+13+8+1, 20+19+13+9+8+1, 20+19+13+11+8+1, 20+19+13+11+9+8+1, 20+19+13+11+10+8+1, 20+19+13+12+8+1, 20+19+13+12+9+8+1, 20+19+13+12+10+8+1, 20+19+14+8+1, 20+19+14+9+8+1, 20+19+14+11+8+1, 20+19+14+11+9+8+1, 20+19+14+11+10+8+1, 20+19+14+12+8+1, 20+19+14+12+9+8+1, 20+19+14+12+10+8+1, 20+19+15+8+1, 20+19+15+9+8+1, 20+19+15+10+8+1, 20+19+15+11+8+1, 20+19+15+11+9+8+1, 20+19+15+11+10+8+1, 20+19+15+12+8+1, 20+19+15+12+9+8+1, 20+19+15+12+10+8+1, 20+19+16+8+1, 20+19+16+9+8+1, 20+19+16+10+8+1, 20+19+16+11+8+1, 20+19+16+11+9+8+1, 20+19+16+11+10+8+1, 20+19+16+12+8+1, 20+19+16+12+9+8+1, 20+19+16+12+10+8+1, 20+19+16+13+8+1, 20+19+16+13+9+8+1, 20+19+16+13+11+8+1, 20+19+16+13+11+9+8+1, 20+19+16+13+11+10+8+1, 20+19+16+13+12+8+1, 20+19+16+13+12+9+8+1, 20+19+16+13+12+10+8+1, 20+19+16+14+8+1, 20+19+16+14+9+8+1, 20+19+16+14+11+8+1, 20+19+16+14+11+9+8+1, 20+19+16+14+11+10+8+1, 20+19+16+14+12+8+1, 20+19+16+14+12+9+8+1, 20+19+16+14+12+10+8+1, 20+19+16+15+8+1, 20+19+16+15+9+8+1, 20+19+16+15+10+8+1, 20+19+16+15+11+8+1, 20+19+16+15+11+9+8+1, 20+19+16+15+11+10+8+1, 20+19+16+15+12+8+1, 20+19+16+15+12+9+8+1, 20+19+16+15+12+10+8+1, 20+19+17+8+1, 20+19+17+9+8+1, 20+19+17+10+8+1, 20+19+17+11+8+1, 20+19+17+11+9+8+1, 20+19+17+11+10+8+1, 20+19+17+12+8+1, 20+19+17+12+9+8+1, 20+19+17+12+10+8+1, 20+19+17+13+8+1, 20+19+17+13+9+8+1, 20+19+17+13+11+8+1, 20+19+17+13+11+9+8+1, 20+19+17+13+11+10+8+1, 20+19+17+13+12+8+1, 20+19+17+13+12+9+8+1, 20+19+17+13+12+10+8+1, 20+19+17+14+8+1, 20+19+17+14+9+8+1, 20+19+17+14+11+8+1, 20+19+17+14+11+9+8+1, 20+19+17+14+11+10+8+1, 20+19+17+14+12+8+1, 20+19+17+14+12+9+8+1, 20+19+17+14+12+10+8+1, 20+19+17+15+8+1, 20+19+17+15+9+8+1, 20+19+17+15+10+8+1, 20+19+17+15+11+8+1, 20+19+17+15+11+9+8+1, 20+19+17+15+11+10+8+1, 20+19+17+15+12+8+1, 20+19+17+15+12+9+8+1, 20+19+17+15+12+10+8+1, 21+1, 21+2+1, 21+3+1, 21+4+1, 21+4+2+1, 21+4+3+1, 21+5+1, 21+5+2+1, 21+5+3+1, 21+6+1, 21+6+2+1, 21+6+3+1, 21+6+4+1, 21+6+4+2+1, 21+6+4+3+1, 21+6+5+1, 21+6+5+2+1, 21+6+5+3+1, 21+7+1, 21+7+2+1, 21+7+3+1, 21+7+4+1, 21+7+4+2+1, 21+7+4+3+1, 21+7+5+1, 21+7+5+2+1, 21+7+5+3+1, 21+7+6+1, 21+7+6+2+1, 21+7+6+3+1, 21+7+6+4+1, 21+7+6+4+2+1, 21+7+6+4+3+1, 21+7+6+5+1, 21+7+6+5+2+1, 21+7+6+5+3+1, 21+8+1, 21+9+8+1, 21+10+8+1, 21+11+8+1, 21+11+9+8+1, 21+11+10+8+1, 21+12+8+1, 21+12+9+8+1, 21+12+10+8+1, 21+13+8+1, 21+13+9+8+1, 21+13+11+8+1, 21+13+11+9+8+1, 21+13+11+10+8+1, 21+13+12+8+1, 21+13+12+9+8+1, 21+13+12+10+8+1, 21+14+8+1, 21+14+9+8+1, 21+14+11+8+1, 21+14+11+9+8+1, 21+14+11+10+8+1, 21+14+12+8+1, 21+14+12+9+8+1, 21+14+12+10+8+1, 21+15+8+1, 21+15+9+8+1, 21+15+10+8+1, 21+15+11+8+1, 21+15+11+9+8+1, 21+15+11+10+8+1, 21+15+12+8+1, 21+15+12+9+8+1, 21+15+12+10+8+1, 21+16+8+1, 21+16+9+8+1, 21+16+10+8+1, 21+16+11+8+1, 21+16+11+9+8+1, 21+16+11+10+8+1, 21+16+12+8+1, 21+16+12+9+8+1, 21+16+12+10+8+1, 21+16+13+8+1, 21+16+13+9+8+1, 21+16+13+11+8+1, 21+16+13+11+9+8+1, 21+16+13+11+10+8+1, 21+16+13+12+8+1, 21+16+13+12+9+8+1, 21+16+13+12+10+8+1, 21+16+14+8+1, 21+16+14+9+8+1, 21+16+14+11+8+1, 21+16+14+11+9+8+1, 21+16+14+11+10+8+1, 21+16+14+12+8+1, 21+16+14+12+9+8+1, 21+16+14+12+10+8+1, 21+16+15+8+1, 21+16+15+9+8+1, 21+16+15+10+8+1, 21+16+15+11+8+1, 21+16+15+11+9+8+1, 21+16+15+11+10+8+1, 21+16+15+12+8+1, 21+16+15+12+9+8+1, 21+16+15+12+10+8+1, 21+17+8+1, 21+17+9+8+1,

21+17+10+8+1, 21+17+11+8+1, 21+17+11+9+8+1, 21+17+11+10+8+1, 21+17+12+8+1, 21+17+12+9+8+1, 21+17+12+10+8+1, 21+17+13+8+1, 21+17+13+9+8+1, 21+17+13+11+8+1, 21+17+13+11+9+8+1, 21+17+13+11+10+8+1, 21+17+13+12+8+1, 21+17+13+12+9+8+1, 21+17+13+12+10+8+1, 21+17+14+8+1, 21+17+14+9+8+1, 21+17+14+11+8+1, 21+17+14+11+9+8+1, 21+17+14+11+10+8+1, 21+17+14+12+8+1, 21+17+14+12+9+8+1, 21+17+14+12+10+8+1, 21+17+15+8+1, 21+17+15+9+8+1, 21+17+15+10+8+1, 21+17+15+11+8+1, 21+17+15+11+9+8+1, 21+17+15+11+10+8+1, 21+17+15+12+8+1, 21+17+15+12+9+8+1, 21+17+15+12+10+8+1, 21+18+8+1, 21+18+9+8+1, 21+18+11+8+1, 21+18+11+9+8+1, 21+18+11+10+8+1, 21+18+12+8+1, 21+18+12+9+8+1, 21+18+12+10+8+1, 21+18+13+8+1, 21+18+13+9+8+1, 21+18+13+11+8+1, 21+18+13+11+9+8+1, 21+18+13+11+10+8+1, 21+18+13+12+8+1, 21+18+13+12+9+8+1, 21+18+13+12+10+8+1, 21+18+14+8+1, 21+18+14+9+8+1, 21+18+14+11+8+1, 21+18+14+11+9+8+1, 21+18+14+11+10+8+1, 21+18+14+12+8+1, 21+18+14+12+9+8+1, 21+18+14+12+10+8+1, 21+18+15+8+1, 21+18+15+9+8+1, 21+18+15+10+8+1, 21+18+15+11+8+1, 21+18+15+11+9+8+1, 21+18+15+11+10+8+1, 21+18+15+12+8+1, 21+18+15+12+9+8+1, 21+18+15+12+10+8+1, 21+18+16+8+1, 21+18+16+9+8+1, 21+18+16+10+8+1, 21+18+16+11+8+1, 21+18+16+11+9+8+1, 21+18+16+11+10+8+1, 21+18+16+12+8+1, 21+18+16+12+9+8+1, 21+18+16+12+10+8+1, 21+18+16+13+8+1, 21+18+16+13+9+8+1, 21+18+16+13+11+8+1, 21+18+16+13+11+9+8+1, 21+18+16+13+11+10+8+1, 21+18+16+13+12+8+1, 21+18+16+13+12+9+8+1, 21+18+16+13+12+10+8+1, 21+18+16+14+8+1, 21+18+16+14+9+8+1, 21+18+16+14+11+8+1, 21+18+16+14+11+9+8+1, 21+18+16+14+11+10+8+1, 21+18+16+14+12+8+1, 21+18+16+14+12+9+8+1, 21+18+16+14+12+10+8+1, 21+18+16+15+8+1, 21+18+16+15+9+8+1, 21+18+16+15+10+8+1, 21+18+16+15+11+8+1, 21+18+16+15+11+9+8+1, 21+18+16+15+11+10+8+1, 21+18+16+15+12+8+1, 21+18+16+15+12+9+8+1, 21+18+16+15+12+10+8+1, 21+18+17+8+1, 21+18+17+9+8+1, 21+18+17+10+8+1, 21+18+17+11+8+1, 21+18+17+11+9+8+1, 21+18+17+11+10+8+1, 21+18+17+12+8+1, 21+18+17+12+9+8+1, 21+18+17+12+10+8+1, 21+18+17+13+8+1, 21+18+17+13+9+8+1, 21+18+17+13+11+8+1, 21+18+17+13+11+9+8+1, 21+18+17+13+11+10+8+1, 21+18+17+13+12+8+1, 21+18+17+13+12+9+8+1, 21+18+17+13+12+10+8+1, 21+18+17+14+8+1, 21+18+17+14+9+8+1, 21+18+17+14+11+8+1, 21+18+17+14+11+9+8+1, 21+18+17+14+11+10+8+1, 21+18+17+14+12+8+1, 21+18+17+14+12+9+8+1, 21+18+17+14+12+10+8+1, 21+18+17+15+8+1, 21+18+17+15+9+8+1, 21+18+17+15+10+8+1, 21+18+17+15+11+8+1, 21+18+17+15+11+9+8+1, 21+18+17+15+11+10+8+1, 21+18+17+15+12+8+1, 21+18+17+15+12+9+8+1, 21+18+17+15+12+10+8+1, 21+19+8+1, 21+19+9+8+1, 21+19+10+8+1, 21+19+11+8+1, 21+19+11+9+8+1, 21+19+11+10+8+1, 21+19+12+8+1, 21+19+12+9+8+1, 21+19+12+10+8+1, 21+19+13+8+1, 21+19+13+9+8+1, 21+19+13+11+8+1, 21+19+13+11+9+8+1, 21+19+13+11+10+8+1, 21+19+13+12+8+1, 21+19+13+12+9+8+1, 21+19+13+12+10+8+1, 21+19+14+8+1, 21+19+14+9+8+1, 21+19+14+11+8+1, 21+19+14+11+9+8+1, 21+19+14+11+10+8+1, 21+19+14+12+8+1, 21+19+14+12+9+8+1, 21+19+14+12+10+8+1, 21+19+15+8+1, 21+19+15+9+8+1, 21+19+15+10+8+1, 21+19+15+11+8+1, 21+19+15+11+9+8+1, 21+19+15+11+10+8+1, 21+19+15+12+8+1, 21+19+15+12+9+8+1, 21+19+15+12+10+8+1, 21+19+16+8+1, 21+19+16+9+8+1, 21+19+16+10+8+1, 21+19+16+11+8+1, 21+19+16+11+9+8+1, 21+19+16+11+10+8+1, 21+19+16+12+8+1, 21+19+16+12+9+8+1, 21+19+16+12+10+8+1, 21+19+16+13+8+1, 21+19+16+13+9+8+1, 21+19+16+13+11+8+1, 21+19+16+13+11+9+8+1, 21+19+16+13+11+10+8+1, 21+19+16+13+12+8+1, 21+19+16+13+12+9+8+1, 21+19+16+13+12+10+8+1, 21+19+16+14+8+1, 21+19+16+14+9+8+1, 21+19+16+14+11+8+1, 21+19+16+14+11+9+8+1, 21+19+16+14+11+10+8+1, 21+19+16+14+12+8+1, 21+19+16+14+12+9+8+1, 21+19+16+14+12+10+8+1, 21+19+16+15+8+1, 21+19+16+15+9+8+1, 21+19+16+15+10+8+1, 21+19+16+15+11+8+1, 21+19+16+15+11+9+8+1, 21+19+16+15+11+10+8+1, 21+19+16+15+12+8+1, 21+19+16+15+12+9+8+1, 21+19+16+15+12+10+8+1, 21+19+17+8+1, 21+19+17+9+8+1, 21+19+17+10+8+1, 21+19+17+11+8+1, 21+19+17+11+9+8+1, 21+19+17+11+10+8+1, 21+19+17+12+8+1, 21+19+17+12+9+8+1, 21+19+17+12+10+8+1, 21+19+17+13+8+1, 21+19+17+13+9+8+1, 21+19+17+13+11+8+1, 21+19+17+13+11+9+8+1, 21+19+17+13+11+10+8+1, 21+19+17+13+12+8+1, 21+19+17+13+12+9+8+1, 21+19+17+13+12+10+8+1, 21+19+17+14+8+1, 21+19+17+14+9+8+1, 21+19+17+14+11+8+1, 21+19+17+14+11+9+8+1, 21+19+17+14+11+10+8+1, 21+19+17+14+12+8+1, 21+19+17+14+12+9+8+1, 21+19+17+14+12+10+8+1, 21+19+17+15+8+1, 21+19+17+15+9+8+1, 21+19+17+15+10+8+1, 21+19+17+15+11+8+1, 21+19+17+15+11+9+8+1, 21+19+17+15+11+10+8+1, 21+19+17+15+12+8+1, 21+19+17+15+12+9+8+1, 21+19+17+15+12+10+8+1, 22+1 та 23+1;

у наведеному вище переліку числа відносяться до варіантів відповідно до їхньої нумерації, передбаченої вище, у той час як "+" вказує залежність від іншого варіанту здійснення. Різні індивідуалізовані варіанти здійснення розділені комами. Інакше кажучи, "4+2+1", наприклад, відноситься до варіанту здійснення 4), залежного від варіанту здійснення 2), залежного від варіанту здійснення 1), тобто варіант "4+2+1" відповідає сполукам варіанту здійснення 1), додатково обмеженим ознаками варіантів здійснення 2) та 4).

Якщо для сполук, солей, фармацевтичних композицій, захворювань або т.п. використовується форма множини, тоді мається на увазі, що вона також охоплює одну сполуку, сіль, фармацевтичну композицію, захворювання або т.п.

Будь-яке посилання на сполуку формули (I), як визначено у будь-якому з варіантів здійснення 1) - 24), слід розуміти як таке, що відноситься також до солей (і, особливо, фармацевтично прийнятних солей) таких сполук, залежно від окремого випадку та доцільності.

Термін "фармацевтично прийнятні солі" відноситься до солей, які зберігають бажану біологічну активність сполуки винаходу та демонструють мінімальні небажані токсичні впливи. Такі солі включають солі приєднання неорганічних або органічних кислот та/або основ, залежно від присутності основних та/або кислотних груп у сполуці винаходу. У якості довідкової інформації див., наприклад, "Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.', P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (ред.), Wiley-vch, 2008 та "Pharmaceutical Salts and Co-crystals", Johan Wouters and Luc Quéré (ред.), RSC Publishing, 2012.

Даний винахід також включає ізотопно-мічені, особливо, ^{2}H (дейтерій) мічені сполуки формули (I), причому такі сполуки є ідентичними сполукам формули (I) за винятком того, що один або кожен з більшого числа атомів був замінений на атом, що має той же самий атомний номер, але атомну масу, відмінну від атомної маси, що звичайно зустрічається у природі. Ізотопно-мічені, особливо, ^{2}H (дейтерій) мічені сполуки формули (I) та їх солі включені у обсяг даного винаходу. Заміщення водню більш важким ізотопом ^{2}H (дейтерій) може привести до більшої метаболічної стабільності, що приводить, наприклад, до підвищеного in-vivo періоду напіврозпаду або знижених необхідних доз, або може привести до зниженого інгібування ферментів цитохрому P450, у результаті чого, наприклад, поліпшується профіль безпеки. У одному варіанті здійснення винаходу, сполуки формули (I) не є ізотопно-міченими, або вони мічені тільки одним або декількома атомами дейтерію. У підваріанті здійснення, сполука формули (I) взагалі не є ізотопно-міченою. Ізотопно-мічені сполуки формули (I) можна одержати за аналогією зі способами, описаними у даній заявці далі, але з використанням підходящого ізотопного варіанту придатних реагентів або вихідних речовин.

Щоразу, коли для опису області числових значень застосовують слово "між", його слід розуміти як таке, що значить, що кінцеві точки зазначеного діапазону явно включені у діапазон. Наприклад: якщо температурний діапазон описується між 40 °C та 80 °C, тоді це означає, що кінцеві точки 40 °C та 80 °C включені у діапазон; або якщо змінна визначена як ціле число між 1 та 4, це означає, що змінна являє собою ціле число 1, 2, 3 або 4.

Якщо не використовують відносно температур, тоді термін "приблизно" (або альтернативно "близько"), що знаходиться перед числовим значенням "X" у даній заявці відноситься до інтервалу, який поширюється від X мінус 10 % X до X плюс 10 % X, та переважно до інтервалу, який поширюється від X мінус 5 % X до X плюс 5 % X. У окремому випадку, що стосується температур, термін "приблизно" (або альтернативно "близько"), що знаходиться перед температурою "Y" у даній заявці відноситься до інтервалу, який поширюється від температури Y мінус 10 °C до Y плюс 10 °C, та переважно до інтервалу, який поширюється від Y мінус 5 °C до Y плюс 5 °C.

Крім того, термін "кімнатна температура", як використовується у даній заявці, відноситься до температури приблизно 25 °C.

Сполуки формули (I), як визначено у будь-якому з варіантів здійснення 1) - 24), та їх фармацевтично прийнятні солі можна застосовувати як лікарські засоби, наприклад, у формі фармацевтичних композицій для ентерального (як, особливо, перорального) або парентерального введення (включаючи місцеве нанесення або інгаляцію).

Виготовлення фармацевтичних композицій можна здійснювати за способом, відомим будь-якому фахівцеві у даній галузі техніки (див., наприклад, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21-е видання (2005), частина 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [опубліковане Lippincott Williams & Wilkins]) шляхом введення описаних сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей, необов'язково у комбінації з іншими терапевтично цінними речовинами, у галенову лікарську форму разом із придатними, нетоксичними, інертними, терапевтично сумісними твердими або рідкими речовинами-носіями та, за необхідності, звичайними фармацевтичними допоміжними речовинами.

Даний винахід також відноситься до способу запобігання або лікування захворювання або розладу, згаданого у даний заявці, суб'єктові, що включає введення фармацевтично активної кількості сполуки формули (I), як визначено у будь-якому з варіантів здійснення 1) - 24).

У кращому варіанті здійснення винаходу кількість, що вводиться, складає між 1 мг та 1000 мг на добу, зокрема, між 5 мг і 500 мг на добу, більш переважно між 25 мг і 400 мг на добу, особливо, між 50 мг і 200 мг на добу.

Для уникнення якої-небудь невизначеності, якщо сполуки описуються як придатні для запобігання або лікування певних захворювань, тоді такі сполуки також придатні для застосування для приготування лікарського засобу для запобігання або лікування зазначених захворювань.

Інший аспект винаходу стосується способу запобігання або лікування захворювання або розладу, як зазначено нижче, у пацієнта, що включає введення зазначеному пацієнтові фармацевтично активної кількості сполуки формули (I), як визначено у будь-якому з варіантів здійснення 1) - 24), або її фармацевтично прийнятної солі.

Сполуки відповідно до формули (I), як визначено у будь-якому з варіантів здійснення 1) - 24), або їх фармацевтично прийнятні солі, придатні для запобігання або лікування розладів, що відносяться до дисфункції CXCR3 рецепторів або дисфункції лігандів при передачі сигналів за допомогою CXCR3.

Такі розлади, що відносяться до дисфункції CXCR3 рецепторів або його лігандів, являють собою захворювання або розлади, де потрібна модуляція CXCR3 рецептору людини. Вищевказані розлади, зокрема, можуть бути визначені як такі, що включають аутоімунні розлади, запальні захворювання, інфекційні захворювання, відторгнення трансплантату, фіброз, нейродегенеративні розлади та злоякісне новоутворення.

Аутоімунні розлади можуть бути визначені як такі, що включають ревматоїдний артрит (RA); розсіяний склероз (MS); запальне захворювання кишечнику (IBD; що включає хворобу Крона та неспецифічний виразковий коліт); системний червоний вовчак (SLE); псоріаз; псоріатичний артрит; вовчаковий нефрит; інтерстиціальний цистит; глютенову хворобу; антифосфоліпідний синдром; тиреоідит, такий як тиреоідит Хашимото; лімфоцитарний тиреоідит; міастенію гравіс; діабет I типу; увеїт; епісклерит; склерит; хворобу Кавасакі, увео-ретиніт; задній увеїт; увеїт, пов'язаний із хворобою Бехчета; увеоменінгітний синдром; алергійний енцефаломієліт; атопічні захворювання, такі як риніт, кон'юнктивіт, дерматит; та пост-інфекційні аутоімунні захворювання, включаючи ревматичну атаку та пост-інфекційний гломерулонефрит.

Запальні захворювання можуть бути визначені як такі, що включають астму; ХОЗЛ; атеросклероз; міокардит; синдром сухого ока (що включає синдром сухого ока Шегрена); міопатії (що включають запальні міопатії); саркоїдоз; легеневу артеріальну гіпертензію, особливо, пов'язану із саркоїдозом; та ожиріння.

Інфекційні захворювання можуть бути визначені як такі, що включають захворювання, опосередковані різними інфекційними агентами, та ускладнення, що розвиваються внаслідок їх; такі як малярія, церебральна малярія, проказа, туберкульоз, грип, токсоплазма гонди, денге, гепатит B та C, простий герпес, лейшманія, хламідія трахоматис, хвороба Лайма, вірус Західного Ніла.

Відторгнення трансплантату може бути визначене як таке, що включає відторгнення трансплантованих органів, таких як нирка, печінка, серце, легеня, підшлункова залоза, рогівка та шкіра; реакції "трансплантат проти хазяїна"; та хронічну алотрансплантатну васкулопатію.

Фіброз може бути визначений як такий, що включає цироз печінки (що включає первинний біліарний цироз (PBC) та аутоімунний гепатит), ідіопатичний легеневий фіброз, нирковий фіброз, ендоміокардіальний фіброз, системний склероз, та артрофіброз.

Нейродегенеративні розлади можуть бути визначені як такі, що включають нейродегенерацію та стани, що залучають загибель нейронів, такі як розсіяний склероз (що включає обернено ремітуючий розсіяний склероз та прогресуючий розсіяний склероз), хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, хорея Гентінгтона, деменція, пов'язана з ВІЛ, опосередкована пріонами нейродегенерація, епілепсія, удар, церебральна ішемія, центральний параліч, нейромієліт зорового нерву, клінічно виділений синдром, хвороба Альперса, бічний аміотрофічний склероз (ALS), старече слабоумство, деменція з тільцями Леві, синдром Rett, травма спинного мозку, травматичні ушкодження головного мозку, невралгія тройнічного нерву, хронічна запальна демієлінізуюча поліневропатія, синдром Гійєна - Барре, нарколепсія, глоссофарингеальна невралгія, легке зниження пізнавальних здатностей, зниження пізнавальних здатностей, атрофія спинних м'язів, та церебральна малярія.

Злоякісне новоутворення може бути визначене як таке, що включає всі види злоякісних новоутворень, такі як рак товстого кишечнику, рак прямої кишки, рак молочної залози, рак

легені, недрібноклітинний рак легені, рак передміхурової залози, рак стравоходу, рак шлунку, рак печінки, рак жовчних проток, рак селезінки, рак нирки, рак сечового міхура, рак матки, рак яєчників, рак шийки матки, рак яєчка, рак щитовидної залози, рак підшлункової залози, рак головного мозку, кров'яна пухлина, базофільна аденома, пролактинома, гіперпролактинемія, аденоми, рак ендометрію, рак ободової кишки; хронічний лімфолейкоз (CLL); та особливо метастатичне поширення цих злоякісних новоутворень.

Особливо, сполуки формули (I) відповідно до будь-якого з варіантів здійснення 1) - 24), або їх фармацевтично прийнятні солі, придатні для запобігання або лікування захворювань, вибраних з однієї, декількох або всіх наступних груп захворювань та розладів:

1) аутоімунні розлади, вибрані з ревматоїдного артриту (RA); розсіяного склерозу (MC); запального захворювання кишечнику (IBD; що включає хворобу Крона та неспецифічний виразковий коліт); системного червоного вовчаку (SLE); псоріазу; вовчакового нефриту; та діабету I типу;

2) запальні захворювання, вибрані з ХОЗЛ; синдрому сухого ока (що включає синдром сухого ока Шегрена); міопатій (що включають запальні міопатії); та саркоїдозу;

3) відторгнення трансплантату, вибрані з реакцій "трансплантат проти хазяїна";

4) фіброз, вибраний із цирозу печінки (що включає первинний біліарний цироз (PBC) та аутоімунний гепатит); та

5) нейродегенеративні розлади, вибрані із синдрому Гійєна-Барре.

Найбільш переважно, сполуки формули (I) відповідно до будь-якого з варіантів здійснення 1) - 24), або їх фармацевтично прийнятні солі, придатні для лікування захворювань, вибраних з ревматоїдного артриту, розсіяного склерозу, нейромієліту зорового нерву, запального захворювання кишечнику, хвороби Крона, неспецифічного виразкового коліту, системного червоного вовчаку, псоріазу, псоріатичного артриту, вовчакового нефриту, інтерстиціального циститу, глютенової хвороби, міастенії гравіс, діабету I типу, увеїту, астми, хронічного обструктивного захворювання легенів, атеросклерозу, міокардиту, запальних міопатій, хвороби сухого ока, саркоїдозу, грипу, церебральної малярії, відторгнення трансплантату, цирозу печінки, системного склерозу, легеневої артеріальної гіпертензії, нейродегенерації, хвороби Альцгеймера, деменції, пов'язаної з ВІЛ, хореї Гентінгтона, синдрому Гійєна-Барре, хронічної запальної демієлінізуючої поліневропатії, раку головного мозку, раку ободової кишки, раку молочної залози, або метастатичного поширення злоякісного новоутворення.

Одержання сполук формули (I)

Додатковим аспектом винаходу є спосіб одержання сполук формули (I). Сполуки відповідно до формули (I) даного винаходу можна одержати з доступних для придбання або добре відомих вихідних речовин відповідно до методів, описаних у експериментальній частині; за допомогою аналогічних методів; або відповідно до загальної послідовності реакцій, представленої нижче, де n, X, R^1 та R^2 є такими, як визначено для формули (I). Інші скорочення, використовувані у даний заявці, чітко визначені для конкретних випадків, або є такими, як визначено у експериментальному розділі. У деяких випадках родові групи R^1 та R^2 можуть бути несумісними із сукупністю інших груп, проілюстрованою на схемах нижче, та тому будуть потребувати використання захисних груп (PG). Застосування захисних груп добре відоме у даній галузі техніки (див., наприклад, "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Для цілей даного обговорення, буде передбачатися, що такі захисні групи за необхідності знаходяться на своїх місцях. Отримані сполуки також можна перетворити у їх солі, особливо, фармацевтично прийнятні солі, за допомогою способу, відомого per se.

Загальні шляхи одержання:

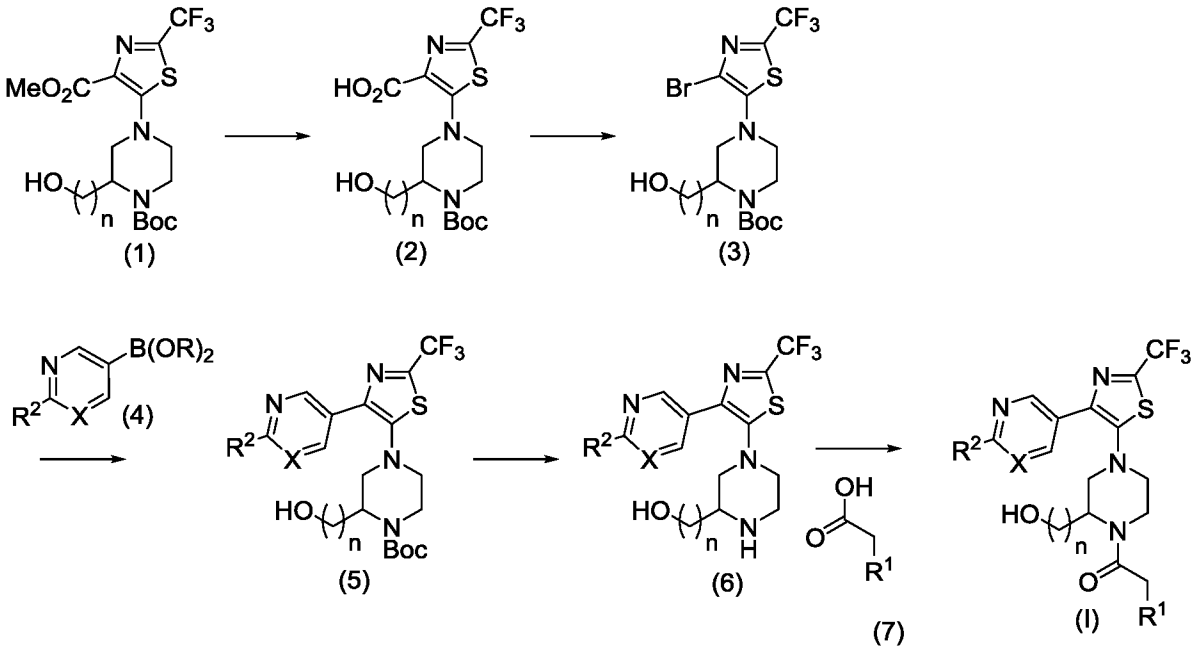


Схема 1

Сполуки формули (I) можна одержати виходячи із проміжної сполуки (1), яку омилюють у стандартних умовах (наприклад, водн. NaOH у MeOH) з одержанням сполуки структури (2) (Схема 1). Групу карбонової кислоти у сполуці структури (2) перетворюють у відповідний бром (3), використовуючи (діацетоксийод)бензол та LiBr у ТГФ при КТ. Комбінацію Сузукі можна виконати, використовуючи співреагент комбінації структури (4), де R являє собою водень або (C_{1-4})алкіл, використовуючи стандартні умови для реакції Сузукі, як, наприклад, використання підходящої основи, такої як водн. Na_2CO_3, підходящого паладієвого каталізатору, такого як $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, та підходящого розчиннику, такого як MeCN, переважно при температурі близько 80 °C. Boc-захисну групу отриманої проміжної сполуки (5) слідом за цим можна відщепити у кислих умовах, переважно використовуючи HCl у підходящому розчиннику, такому як діоксан, та при температурі близько КТ із одержанням сполуки структури (6). Сполуки формули (I) можна одержати на заключній стадії шляхом амідного сполучення з похідною карбонової кислоти (7), використовуючи стандартні методи пептидного сполучення, наприклад, HATU у присутності підходящої основи, такої як DIPEA або NEt_3, та у підходящому розчиннику, такому як ДХМ або ДМФА, переважно при температурі близько КТ.

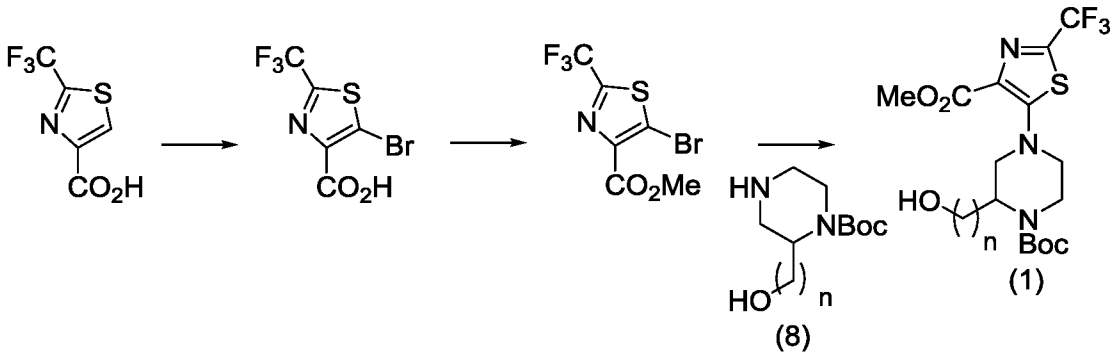
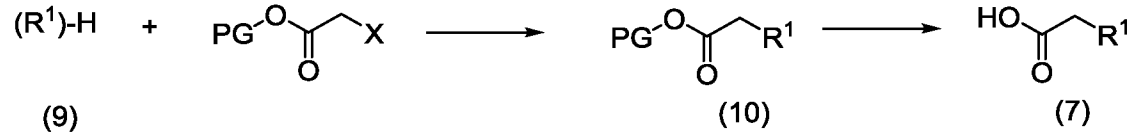


Схема 2

Сполуки структури (1) можна синтезувати, слідуючи послідовності реакцій, представленій на Схемі 2. Доступну для придбання 2-(трифторметил)тіазол-4-карбонову кислоту обробляють н-бутиллітієм та бромом у ТГФ при температурі близько -78 °C. Отриману у результаті бромовану сполуку можна етерифікувати, використовуючи концентровану сірчану кислоту у MeOH та нагрівання при температурі близько 70 °C. Нуклеофільне ароматичне заміщення з використанням доступних для придбання піперазинових похідних (8), у присутності підходящої основи, такої як DIPEA, у підходящому розчиннику, такому як MeCN, та при температурі близько 80 °C забезпечує сполуки структури (1).

Сполуки формули (7) або доступні для придбання, або можуть бути синтезовані шляхом,

показаним на Схемі 3.



(9) (10) (7)

Схема 3

Сполуку структури (9) можна алкілувати, використовуючи похідну оцтової кислоти формули X-CH_2-COO(PG), де X означає відхідну групу, таку як бром, та PG означає захисну групу, що підходить для кислотної функції (наприклад, бензил), у присутності основи, такої як Cs_2CO_3 або NaH, у підходящому розчиннику, такому як MeCN або ТГФ, та при температурі близько КТ або°0 С, відповідно.

Зняття захисту із проміжної сполуки (10), таке як зняття захисної бензильної групи під H_2, використовуючи Pd/C як каталізатор та EtOH як розчинник при температурі близько КТ, приводить до сполуки структури (7). Альтернативно, трет-бутильну групу як захисну групу PG у проміжній сполуці (10) можна видалити шляхом обробки HCl у діоксані при температурі близько КТ. Інші підходящі захисні групи для кислотної функції та методи захисту та її зняття добре відомі фахівцеві у даній галузі техніки (див., особливо, "Protective groups in Organic Synthesis", Greene T. W. та Wuts P. G. M., Wiley-Interscience, 1999).

У випадку, якщо сполука структури (9), де R^1 являє собою дизаміщену 1H-1,2,4-триазольну похідну, таку як, наприклад, 3-етил-5-метил-1H-[1,2,4]триазол, не є доступною для придбання, тоді її можна одержати шляхом конденсації імідату (наприклад, етилацетімідату) з гідразидом карбонової кислоти (наприклад, гідразидом пропанової кислоти).

Сполуки структури (4) або доступні для придбання, або можуть бути отримані за аналогією з методами, відомими фахівцеві у даній галузі техніки, такими як реакція відповідної 5-бромпіримідинової або 3-бромпіридинової похідної із триізопропілборатом та n-BuLi у ТГФ та толуолі при температурі близько -78 °C.

У всіх випадках, коли сполуки формули (I) одержують у вигляді сумішей енантіомерів, енантіомери можна розділити з використанням методів, відомих фахівцеві у даній галузі техніки: наприклад, за допомогою утворення та розділення діастереомерних солей або за допомогою ВЕРХ на хіральній нерухомій фазі, такій як колонка Daicel ChiralPak IC (5 мкм). Типовими умовами хіральної ВЕРХ є ізократична суміш елюенту A (EtOH або iPrOH, у присутності або за відсутності аміну, такого як NEt_3 або DEA) та елюенту B (гексан або MeCN), при швидкості потоку від 0,8 до 16 мл/хвил.

Експериментальна частина:

Скорочення (застосовувані у даній заявці та у описі вище):

водн. водний

Boc трет-бутилоксикарбоніл

BSA бичачий сироватковий альбумін

Bu бутил

КХ колонкова хроматографія на силікагелі

СНО яєчник китайського хом'ячку

ОК об'єм колонки

д день(дні)

ДХМ дихлорметан

DEA діетиламін

DIPEA N-етилдіізопропіламін

ДМФА диметилформамід

ДМСО диметилсульфоксид

ЕА етилацетат

EDTA етилендіамінтетраоцтова кислота

EGTA етиленгліколь - тетраоцтова кислота

Et етил

FBS фетальна бичача сироватка

FLIPR флуоресцентний візуалізуючий планшет-рідер

Fluo-4-AM 2-{[2-(2-{5-[біс(карбоксиметил)аміно]-2-метил-фенокси}-етокси)-4-(2,7-дифтор-6-гідрокси-3-оксо-3H-ксантен-9-іл)феніл](карбокси-метил)аміно}оцтова кислота

G418 (2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-5-аміно-6-[(1R, 2S, 3S, 4R, 6S)-4,6-діаміно-3-[(2R, 3R, 4R, 5R)-3,5-дигідрокси-5-метил-4-метиламінооксан-2-іл]окси-2-гідроксициклогексил]окси-2-(1-гідроксиетил)оксан-3,4-діол

год. година(и)

HATU гексафторфосфат 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію
Hep гептани
HEPES 4-(2-гідроксиетил)-піперазин-1-етансульфонова кислота
ВВ високий вакуум
ВЕРХ високоефективна рідинна хроматографія
iPr ізо-пропіл
РХ рідинна хроматографія
m мультиплет
М молярність [моль·л$^{-1}$]
Me метил
МС мас-спектрометрія
хвил. хвилина(и)
ЯМР ядерна магнітно-резонансна спектроскопія
орг. органічний
PBS забуферений фосфатом фізіологічний розчин
Pd/C паладій на вуглеці
PG захисна група
Ph феніл
преп. препаративна
об./хвил. число оборотів на хвилину
КТ кімнатна температура
s синглет
насич. насичений
с секунда(и)
ТФОК трифтороцтова кислота
ТГФ тетрагідрофуран
ТШХ тонкошарова хроматографія
t_R час утримання
НВЕРХ надефективна рідинна хроматографія

I. Хімія

Наступні приклади ілюструють одержання біологічно активних сполук винаходу, але зовсім не обмежують його обсяг.

Загальні положення: Усі температури зазначені у градусах Цельсія (°C). Якщо спеціально не зазначене інакше, тоді реакції здійснювали при КТ у атмосфері аргону та у висушеній полум'ям круглодонній колбі, обладнаній магнітною мішалкою.

Використані методи характеризації:

Значення РХ-МС часу утримання одержували, використовуючи наступні умови елюювання:

I) РХ-МС (A):

Zorbax SB-Aq, 3,5 мкм, 4,6 × 50 мм колонка, термостатована при 40 °C. Два елюючі розчинники були наступними: розчинник A = вода + 0,04 % ТФОК; розчинник B=MeCN. Швидкість потоку елюента становила 4,5 мл/хвил. та характеристики співвідношення компонентів елюючої суміші у функції часу t від початку елюювання узагальнені у таблиці нижче (лінійний градієнт використовували між двома послідовними часовими точками):

t (хвил.)	0	1,0	1,45	1,55
Розчинник A (%)	95	5	5	95
Розчинник B (%)	5	95	95	5

II) РХ-МС (B):

Використовували колонку Acquity UPLC HSS T3 C18 1,8 мкм 2,1 × 50 мм ID від Waters, термостатована у Acquity UPLC Column Manager (60 °C). Два елюючі розчинники були наступними: розчинник A = вода + 0,05 % мурашиної кислоти; розчинник B=MeCN+0,045 % мурашиної кислоти. Швидкість потоку елюенту становила 1 мл/хвил. та характеристики співвідношення компонентів елюючої суміші у функції часу t від початку елюювання узагальнені у таблиці нижче (лінійний градієнт використовували між двома послідовними часовими точками):

t (хвил.)	0	1,4	1,8	1,9	2,0
Розчинник A (%)	98	5	2	2	98
Розчинник B (%)	2	95	98	98	2

III) РХ-МС (С):

Використовували колонку Acquity UPLC CSH C18 1,7 мкм 2,1 × 50 мм ID від Waters, термостатована у Acquity UPLC Column Manager (60 °C). Два елююючі розчинники були наступними: розчинник А = вода + 0,05 % мурашиної кислоти; розчинник В=MeCN+0,045 % мурашиної кислоти. Швидкість потоку елюенту становила 1 мл/хвил. та характеристики співвідношення компонентів елюючої суміші у функції часу t від початку елюювання узагальнені у таблиці нижче (лінійний градієнт використовували між двома послідовними часовими точками):

t (хвил.)	0	1,4	1,8	1,9	2,0
Розчинник А (%)	98	5	2	2	98
Розчинник В (%)	2	95	98	98	2

Чистоту сполук та ідентичність додатково підтверджували за допомогою ЯМР спектроскопії (Bruker Avance II 400 МГц Ultrashield™ або Bruker Ascend™ 500, оснащений 5 мм DCH кріозондом), ^{1}H (400 МГц або 500 МГц), ^{19}F (376 МГц). Хімічні зсуви представлені у мільйонних частках (м.ч.) відносно тетраметилсилану (TMS) або трихлорфторметану, та мультиплетності приведені наступним чином: s (синглет) або m (мультиплет).

Використані методи препаративної РХ-МС:

Операції очищення за допомогою препаративної РХ-МС виконували з використанням умов, описаних у даній заявці далі.

I) Препаративна РХ-МС (I):

Використовували колонку X-Bridge (Waters C18, 10 мкм OBD, 30 × 75 мм). Два елююючі розчинники були наступними: розчинник А = вода + 0,5 % NH_4OH (25 %); розчинник В=MeCN. Швидкість потоку елюенту становила 75 мл/хвил. та характеристики співвідношення компонентів елюючої суміші у функції часу t від початку елюювання узагальнені у таблицях нижче (лінійний градієнт використовували між двома послідовними часовими точками):

t (хвил.)	0	0,01	4,0	6,0	6,2	6,6
Розчинник А (%)	80	80	5	5	80	80
Розчинник В (%)	20	20	95	95	20	20

II) Препаративна РХ-МС (II):

Використовували колонку X-Bridge (Waters C18, 10 мкм OBD, 30 × 75 мм). Два елююючі розчинники були наступними: розчинник А = вода + 0,5 % NH_4OH (25 %); розчинник В=MeCN. Швидкість потоку елюенту становила 75 мл/хвил. та характеристики співвідношення компонентів елюючої суміші у функції часу t від початку елюювання узагальнені у таблицях нижче (лінійний градієнт використовували між двома послідовними часовими точками):

t (хвил.)	0	0,01	4,0	6,0	6,2	6,6
Розчинник А (%)	90	90	5	5	90	90
Розчинник В (%)	10	10	95	95	10	10

III) Препаративна РХ-МС (III):

Використовували колонку Atlantis (Waters T3, 10 мкм OBD, 30 × 75 мм). Два елююючі розчинники були наступними: розчинник А = вода + 0,5 % мурашиної кислоти; розчинник В=MeCN. Швидкість потоку елюенту становила 75 мл/хвил. та характеристики співвідношення компонентів елюючої суміші у функції часу t від початку елюювання узагальнені у таблицях нижче (лінійний градієнт використовували між двома послідовними часовими точками):

t (хвил.)	0	0,01	3,5	6,0	6,2	6,6
Розчинник А (%)	70	70	5	5	70	70
Розчинник В (%)	30	30	95	95	30	30

IV) Препаративна РХ-МС (IV):

Використовували колонку Atlantis (Waters T3, 10 мкм OBD, 30 × 75 мм). Два елююючі розчинники були наступними: розчинник А = вода + 0,5 % мурашиної кислоти; розчинник В=MeCN. Швидкість потоку елюенту становила 75 мл/хвил. та характеристики співвідношення компонентів елюючої суміші у функції часу t від початку елюювання узагальнені у таблицях нижче (лінійний градієнт використовували між двома послідовними часовими точками):

t (хвил.)	0	0,01	4,0	6,0	6,2	6,6
Розчинник A (%)	80	80	5	5	80	80
Розчинник B (%)	20	20	95	95	20	20

V) Препаративна РХ-МС (V):

Використовували колонку X-Bridge (Waters C18, 10 мкм OBD, 30 × 75 мм). Два елюючі розчинники були наступними: розчинник A = вода + 0,5 % NH_4OH (25 %); розчинник B=MeCN. Швидкість потоку елюенту становила 75 мл/хвил. та характеристики співвідношення компонентів елюючої суміші у функції часу t від початку елюювання узагальнені у таблицях нижче (лінійний градієнт використовували між двома послідовними часовими точками):

t (хвил.)	0	0,01	3,5	6,0	6,2	6,6
Розчинник A (%)	70	70	5	5	70	70
Розчинник B (%)	30	30	95	95	30	30

VI) Препаративна РХ-МС (VI):

Використовували колонку Atlantis (Waters T3, 10 мкм OBD, 30 × 75 мм). Два елюючі розчинники були наступними: розчинник A = вода + 0,5 % мурашиної кислоти; розчинник B=MeCN. Швидкість потоку елюенту становила 75 мл/хвил. та характеристики співвідношення компонентів елюючої суміші у функції часу t від початку елюювання узагальнені у таблицях нижче (лінійний градієнт використовували між двома послідовними часовими точками):

t (хвил.)	0	0,01	3	4,0	6,0	6,2	6,6
Розчинник A (%)	95	95	50	5	5	95	95
Розчинник B (%)	5	5	50	95	95	5	5

Використані методи препаративної хіральної ВЕРХ:

Операції очищення за допомогою препаративної хіральної ВЕРХ виконували з використанням умов, описаних у даній заявці далі.

I) Препаративна хіральна ВЕРХ (I):

Використовували колонку ChiralPak IB (5 мкм, 30 × 250 мм). Елюючий розчинник являв собою суміш Hep/EtOH/DEA 50/50/0,1, прогін здійснювали впродовж 10 хвил. та при швидкості потоку 16 мл/хвил.

II) Препаративна хіральна ВЕРХ (II):

Використовували колонку ChiralPak IF (5 мкм, 20 × 250 мм). Елюючий розчинник являв собою суміш Hep/EtOH 50/50, прогін здійснювали впродовж 8,7 хвил. та при швидкості потоку 19 мл/хвил.

III) Препаративна хіральна ВЕРХ (III):

Використовували колонку (R, R) Whelk-01 (10 мкм, 50 × 250 мм). Елюючий розчинник являв собою суміш Hep/EtOH 70/30, прогін здійснювали впродовж 16.3 хвил. та при швидкості потоку 100 мл/хвил.

IV) Препаративна хіральна ВЕРХ (IV):

Використовували колонку ChiralPak IB (5 мкм, 30 × 250 мм). Елюючий розчинник являв собою суміш Hep/EtOH 70/30, прогін здійснювали впродовж 11.8 хвил. та при швидкості потоку 34 мл/хвил.

V) Препаративна хіральна ВЕРХ (V):

Використовували колонку ChiralPak IB (5 мкм, 30 × 250 мм). Елюючий розчинник являв собою суміш Hep/EtOH 50/50, прогін здійснювали впродовж 7.6 хвил. та при швидкості потоку 34 мл/хвил.

VI) Препаративна хіральна ВЕРХ (VI):

Використовували колонку ChiralPak IB (5 мкм, 30 × 250 мм). Елюючий розчинник являв собою суміш Hep/EtOH 60/40, прогін здійснювали впродовж 9 хвил. та при швидкості потоку 40 мл/хвил.

VII) Препаративна хіральна ВЕРХ (VII):

Використовували колонку ChiralPak IC (5 мкм, 30 × 250 мм). Елюючий розчинник являв собою суміш Hep/EtOH 70/30, прогін здійснювали впродовж 12 хвил. та при швидкості потоку 34 мл/хвил.

Приклад 1: 2-(3-трет-бутил-[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(S)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанон

1.1. 5-Бром-2-трифторметилтіазол-4-карбонова кислота

До розчину 2-(трифторметил)тіазол-4-карбонової кислоти (3,2 г) у безводному ТГФ (60 мл) під аргоном, охолодженому до -78 °С, впродовж 15 хвил. краплями додавали n-BuLi (1,6М у гексані, 21.3 мл) таким чином, щоб внутрішня температура не піднімалась вище -60 °С. Потім краплями, для підтримання внутрішньої температури нижче -60 °С, додавали розчин Br_2 (0,92 мл) у циклогексані (8 мл). Отриману у результаті суміш перемішували при -78 °С впродовж 2 год. та обережно гасили шляхом додавання води (50 мл). Додавали лимонну кислоту (10 %) до досягнення pH=2 та суміш екстрагували за допомогою ЕА. Орг. шари промивали сольовим розчином, сушили ($MgSO_4$), фільтрували та упарювали досуха з одержанням 4,15 г коричневої твердої речовини, яку використовують без додаткового очищення. РХ-МС (А): t_R=0,67 хвил. F-ЯМР (CD_3OD): -63,57 м.ч. (s).

1.2. Складний метиловий ефір 5-бром-2-трифторметилтіазол-4-карбонової кислоти

До розчину проміжної сполуки 1.1 (12 г) у MeOH (130 мл) додавали H_2SO_4 (96 %, 6,5 мл) та суміш перемішували при 70 °С впродовж 3 год. Після охолодження, реакційну суміш гасили насич. водн. Na_2CO_3 та розчинник частково упарювали. Залишок розводили ДХМ та промивали водн. насич. Na_2CO_3 (1х), водою (1х) та сольовим розчином (1х), та водн. фази екстрагували за допомогою ДХМ (2х). Об'єднані орг. шари сушили над $MgSO_4$, фільтрували, упарювали та сушили у ВВ з одержанням 12 г коричневої смоли. РХ-МС (А): t_R=0,83 хвил. F-ЯМР (CD_3OD): -63,59 м.ч. (s).

1.3. Складний трет-бутиловий ефір (S)-2-гідроксиметил-4-(4-метокси-карбоніл-2-трифторметилтіазол-5-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти

До розчину проміжної сполуки 1.2 (4 г) у MeCN (100 мл) додавали (S)-1-Boc-2-гідроксиметилпіперазин (3,07 г) та DIPEA (3,54 мл) при КТ. Реакційну суміш перемішували при 80 °С впродовж 28 год. Після охолодження, реакційну суміш розводили ЕА та промивали водою (2х) та сольовим розчином. Водн. шари екстрагували за допомогою ЕА. Об'єднані орг. шари сушили над $MgSO_4$, фільтрували та упарювали досуха. Сирий продукт очищали за допомогою КХ (Biotage, SNAP 340 г, розчинник А: Нер; розчинник В: ЕА; градієнт у %В: 30 впродовж 3 ОК, 30-50 впродовж 5 ОК, 50 впродовж 3 ОК) з одержанням 4 г жовтої піни. РХ-МС (А): t_R=0,87 хвил.; $[M+H]^+$: 426,0.

1.4. Складний трет-бутиловий ефір (S)-4-(4-карбокси-2-трифторметил-тіазол-5-іл)-2-гідроксиметилпіперазин-1-карбонової кислоти

До розчину проміжної сполуки 1.3 (3,96 г) у EtOH (20 мл) додавали 1М NaOH (20 мл) при КТ та реакційну суміш перемішували впродовж 1 год. 10 хвил. Розчинник упарювали та залишок підкисляли до pH 2-3 шляхом додавання водн. розчину лимонної кислоти (10 %). Водн. шар екстрагували за допомогою ДХМ (3х) та об'єднані орг. шари сушили над $MgSO_4$ та концентрували досуха з одержанням 2,89 г продукту у вигляді бежевої твердої речовини. РХ-МС (А): t_R=0,79 хвил.; $[M+H]^+$: 412,1.

1.5. Складний трет-бутиловий ефір (S)-4-(4-бром-2-трифторметилтіазол-5-іл)-2-гідроксиметилпіперазин-1-карбонової кислоти

До розчину проміжної сполуки 1.4 (2,88 г) у ТГФ (55 мл) додавали LiBr (614 мг) та (діацетоксийод)бензол (2,3 г) при КТ. Отриману у результаті суспензію перемішували при КТ впродовж ночі. Реакційну суміш упарювали та залишок вносили у H_2O/ДХМ та екстрагували за допомогою ДХМ (3х). Об'єднані орг. шари сушили над $MgSO_4$, фільтрували та упарювали досуха. Сирий продукт очищали за допомогою КХ (Biotage, картридж SNAP 100 г, розчинник А: Нер; розчинник В: ЕА; градієнт у %В: 10 впродовж 5 ОК, 10-30 впродовж 5 ОК, 40 впродовж 3 ОК) з одержанням 2,5 г продукту у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (А): t_R=0,93 хвил.; $[M+H]^+$: 445,9.

1.6. Складний трет-бутиловий ефір (S)-2-гідроксиметил-4-[2-трифтор-метил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-карбонової кислоти

Суміш проміжної сполуки 1.5 (2,3 г), 2-(трифторметил)піримідин-5-боронової кислоти (1,65 г), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (202 мг), 1М Na_2CO_3 (15 мл) у MeCN (15 мл) енергійно перемішували при 80 °С під аргоном впродовж 20 год. Реакційній суміші давали охолодитися до КТ, розводили H_2O та екстрагували за допомогою ДХМ (3х). Об'єднані орг. шари сушили над $MgSO_4$, фільтрували та упарювали досуха. Сирий продукт очищали за допомогою КХ (Biotage, картридж SNAP 340 г, розчинник А: Нер; розчинник В: ЕА; градієнт у %В: 10 впродовж 5 ОК, 10-30 впродовж 6 ОК, 30 впродовж 3 ОК) з одержанням 2.22 г продукту у вигляді жовтої піни. РХ-МС (А): t_R=0,98 хвил.; $[M+H]^+$: 513,9.

1.7. {(S)-4-[2-Трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-2-іл}-метанол; у вигляді хлористоводневої солі

Суміш проміжної сполуки 1.6 (2,25 г) у HCl (22 мл, 4М у діоксані) перемішували при КТ

впродовж 1 год. Реакційну суміш упарювали та сушили у ВВ з одержанням 2,18 г продукту у вигляді коричневої піни. РХ-МС (А): t_R=0,67 хвил.; $[M+H^+ + CH_3CN]^+$: 413,2.

1.8. Складний бензиловий ефір (3-трет-бутил-[1,2,4]триазол-1-іл)-оцтової кислоти

До розчину 3-трет-бутил-1Н-1,2,4-триазолу (225 мг) у MeCN (12 мл) додавали Cs_2CO_3 (586 мг) з наступним додаванням бензил бромацетату (0,29 мл) та суміш перемішували при КТ впродовж 1 год. 45 хвил. Реакційну суміш розводили ЕА та промивали водою (2х) та сольовим розчином. Водн. шари екстрагували за допомогою ЕА (2х) та об'єднані орг. шари сушили над $MgSO_4$, фільтрували та упарювали досуха. Залишок очищали за допомогою КХ (Biotage, картридж SNAP 25 г, розчинник А: ДХМ; розчинник В: ДХМ/МеОН 8:2; градієнт у %В: 15 впродовж 8 ОК) з одержанням 216 мг продукту у вигляді жовтуватої твердої речовини (окремий регіоізомер). РХ-МС (А): t_R=0,73 хвил.; $[M+H]^+$: 274,1.

1.9. (3-трет-Бутил-[1,2,4]триазол-1-іл)-оцтова кислота

Колбу, що містить проміжну сполуку 1.8 (202 мг), Pd/C (39 мг) у EtOH (2 мл) вакуумували та заповнювали аргоном (3х), після цього вакуумували та заповнювали H_2 (3х) та реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 2 год. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту та фільтрат упарювали досуха з одержанням 130 мг продукту у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (А): t_R=0,36 хвил.; $[M+H]^+$: 184,3.

1.10. 2-(3-трет-Бутил-[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(S)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанон

Суміш проміжної сполуки 1.7 (30 мг), проміжної сполуки 1.9 (11 мг), HATU (26 мг), та NEt_3 (26 мкл) у ДХМ (1.5 мл) перемішували при КТ впродовж ночі. Реакційну суміш упарювали досуха та сирий продукт очищали за допомогою преп. РХ-МС (IV) з одержанням 6 мг продукту у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (С): t_R=1,12 хвил.; $[M+H]^+$: 579,2.

Приклад 2: 2-(3,5-диметил-[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(S)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанон

До розчину проміжної сполуки 1.7 (2,15 г) у ДХМ (66 мл) додавали (3,5-диметил-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)оцтову кислоту (743 мг), DIPEA (2,05 мл) та HATU (2,37 г) при КТ та суміш перемішували при КТ впродовж 3 год. Реакційну суміш розводили ДХМ та промивали 1М $NaHSO_4$, водн. насич. $NaHCO_3$ та сольовим розчином. Водн. шари повторно екстрагували 2х ДХМ та об'єднані орг. шари сушили над $MgSO_4$, фільтрували та упарювали досуха. Очищення за допомогою КХ (Biotage, картридж SNAP 100 г, розчинник А: ДХМ; розчинник В: ДХМ/МеОН 8:2+0,1 % Et_3N; градієнт у %В: 15 впродовж 5 ОК, 15-25 впродовж 3 ОК, 25 впродовж 5 ОК). Залишковий DIPEA у продукті видаляли за допомогою екстрагування у ДХМ/H_2O з одержанням 778 мг продукту у вигляді білої твердої речовини.

РХ-МС (С): t_R=0,97 хвил.; $[M+H]^+$: 551,1.

Приклад 3: 2-(3-циклопропіл-[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(S)-2-гідрокси-метил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанон

3.1. Складний бензиловий ефір (3-циклопропіл-[1,2,4]триазол-1-іл)-оцтової кислоти

До розчину 3-циклопропіл-1Н-1,2,4-триазолу (500 мг) у ТГФ (10 мл) додавали NaH (60 % у маслі, 174 мг) при 0 °С та суміш перемішували впродовж 5 хвил. Потім додавали бензил бромацетат (0.719 мл) та реакційну суміш перемішували впродовж 45 хвил. при 0 °С. Суміш гасили насич. водн. NH_4Cl та водн. шар екстрагували за допомогою ЕА (3х). Об'єднані орг. шари сушили над $MgSO_4$, фільтрували та упарювали досуха. Очищення за допомогою КХ (Biotage, картридж SNAP 25 г, розчинник А: ДХМ; розчинник В: МеОН; градієнт у %В: 1 впродовж 4 ОК, 1-10 впродовж 10 ОК, 10 впродовж 2 ОК) забезпечувало одержання 831 мг продукту у вигляді суміші регіоізомерів. Розділення за допомогою препаративної хіральної ВЕРХ (II) забезпечувало одержання двох регіоізомерів:

Фракція, що елююється першою: складний бензиловий ефір (5-циклопропіл-[1,2,4]триазол-1-іл)-оцтової кислоти. РХ-МС (А): t_R=0,75 хвил.; $[M+H]^+$: 258,1. Сигнали ROESY (спектроскопія ядерного ефекту Оверхаузера у системі координат, що обертається), спостерігали між CH_2CO_2 на 5,04 м.ч. та CH (циклопропіл) на 1,74 м.ч.

Фракція, що елююється другою: складний бензиловий ефір (3-циклопропіл-[1,2,4]триазол-1-іл)-оцтової кислоти. РХ-МС (А): t_R=0,75 хвил.; $[M+H]^+$: 258,1. Сигнали ROESY спостерігали між CH_2CO_2 на 4,94 м.ч. та CH (триазол) на 8,08 м.ч.

3.2. (3-Циклопропіл-[1,2,4]триазол-1-іл)-оцтова кислота

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 1, стадія 1.9, та проміжну сполуку 3.1 (складний бензиловий ефір (3-циклопропіл-[1,2,4]триазол-1-іл)-оцтової кислоти) замість проміжної сполуки 1.8. РХ-МС (А): t_R=0,33 хвил.; $[M+H]^+$: 168,47.

3.3. 2-(3-Циклопропіл-[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(S)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанон

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 1, стадія 1.10, та проміжну сполуку 3.2 замість проміжної сполуки 1.9. Сирий продукт очищали за допомогою преп. РХ-МС (IV). РХ-МС (С): t_R=1,05 хвил.; $[M+H]^+$: 563,1.

Приклад 4: 1-{(S)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифтор-метилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-2-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазол-1-іл)-етанон

4.1. Складний бензиловий ефір (3-ізопропіл-[1,2,4]триазол-1-іл)-оцтової кислоти

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 1, стадія 1.8, та 3-ізопропіл-1Н-1,2,4-триазол замість 3-трет-бутил-1Н-1,2,4-триазолу. Суміш регіоізомерів очищали за допомогою препаративної хіральної ВЕРХ (III). Фракція, що елююється першою: складний бензиловий ефір (3-ізопропіл-[1,2,4]триазол-1-іл)-оцтової кислоти. РХ-МС (А): t_R=0,76 хвил.; $[M+H]^+$: 260,2. Сигнали ROESY спостерігали між CH_2 на 4,96 м.ч. та СН (триазол) на 8,08 м.ч.

Фракція, що елююється другою: складний бензиловий ефір (5-ізопропіл-[1,2,4]триазол-1-іл)-оцтової кислоти. РХ-МС (А): t_R=0,76 хвил.; $[M+H]^+$: 260,2. Сигнали ROESY спостерігали між CH_2 на 4,96 м.ч. та СН (ізопропіл) на 2,97 м.ч.

4.2. (3-Ізопропіл-[1,2,4]триазол-1-іл)-оцтова кислота

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 1, стадія 1.9, та складний бензиловий ефір (3-ізопропіл-[1,2,4]триазол-1-іл)-оцтової кислоти зі стадії 4.1 замість проміжної сполуки 1.8. РХ-МС (А): t_R=0,30 хвил.; $[M+H]^+$: 170,2.

4.3. 1-{(S)-2-Гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметил-піримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-2-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазол-1-іл)-етанон

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 1, стадія 1.10, та проміжну сполуку 4.2 замість проміжної сполуки 1.9. Сирий продукт очищали за допомогою преп. РХ-МС (IV). РХ-МС (С): t_R=1,07 хвил.; $[M+H]^+$: 564,9.

Приклад 5: 1-{(S)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифтор-метилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-2-(3-трифторметил-[1,2,4]триазол-1-іл)-етанон

5.1. Складний бензиловий ефір (3-трифторметил-[1,2,4]триазол-1-іл)-оцтової кислоти

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 1, стадія 1.8, та 3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол замість 3-трет-бутил-1Н-1,2,4-триазолу. Цільову сполуку отримували після КХ у вигляді окремого регіоізомеру. РХ-МС (А): t_R=0,85 хвил.; $[M+H]^+$: 286,1.

5.2. (3-Трифторметил-[1,2,4]триазол-1-іл)-оцтова кислота

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 1, стадія 1.9, та проміжну сполуку 5.1 замість проміжної сполуки 1.8. РХ-МС (А): t_R=0,42 хвил.; $[M+H]^+$: 196,1.

5.3. 1-{(S)-2-Гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметил-піримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-2-(3-трифторметил-[1,2,4]триазол-1-іл)-етанон

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 1, стадія 1.10, та проміжну сполуку 5.2 замість проміжної сполуки 1.9. Додавали додаткові 1,1 екв. HATU та 1 екв. проміжної сполуки 5.2 та реакційну суміш додатково перемішували впродовж 24 год. Сирий продукт очищали за допомогою преп. РХ-МС (IV). РХ-МС (С): t_R=1,15 хвил.; $[M+H]^+$: 591,1.

Приклад 6: 1-{(S)-4-[4-(2-етоксипіримідин-5-іл)-2-трифторметилтіазол-5-іл]-2-гідроксиметилпіперазин-1-іл}-2-(3-трифторметил-[1,2,4]триазол-1-іл)-етанон

6.1. Складний трет-бутиловий ефір (S)-4-[4-(2-етоксипіримідин-5-іл)-2-трифторметилтіазол-5-іл]-2-гідроксиметилпіперазин-1-карбонової кислоти

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 1, стадія 1.6, та 2-етоксипіримідин-5-боронову кислоту замість 2-(трифторметил)піримідин-5-боронової кислоти. РХ-МС (А): t_R=0,92 хвил.; $[M+H]^+$: 490,2.

6,2. (S)-(4-(4-(2-Етоксипіримідин-5-іл)-2-(трифторметил)тіазол-5-іл)піперазин-2-іл)метанол, у вигляді хлористоводневої солі

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 1, стадія 1.7, та проміжну сполуку 6.1 замість проміжної сполуки 1.6. РХ-МС (А): t_R=0,57 хвил.; $[M+H]^+$: 390,2.

6.3. 1-{(S)-4-[4-(2-Етоксипіримідин-5-іл)-2-трифторметилтіазол-5-іл]-2-гідроксиметилпіперазин-1-іл}-2-(3-трифторметил-[1,2,4]триазол-1-іл)-етанон

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 1, стадія 1.10, проміжну сполуку 6.2 замість проміжної сполуки 1.7, проміжну сполуку 5.2 замість проміжної сполуки 1.9 та ДМФА замість ДХМ. Сирий продукт очищали за допомогою преп. РХ-МС (I). РХ-МС (С): t_R=1,09 хвил.; $[M+H]^+$: 567,1.

Приклад 7: 2-(3,5-диметил-[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(S)-4-[4-(2-етокси-піримідин-5-іл)-2-

трифторметилтіазол-5-іл]-2-гідроксиметил-піперазин-1-іл}-етанон

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 6, стадія 6.3, та 3,5-диметил-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)оцтову кислоту замість проміжної сполуки 5.2. Сирий продукт очищали за допомогою преп. РХ-МС (І). РХ-МС (В): t_R=1,28 хвил.; $[M+H]^+$: 527,2.

Приклад 8: 1-{(S)-4-[4-(2-циклопропілпіримідин-5-іл)-2-трифтор-метил-тіазол-5-іл]-2-гідроксиметилпіперазин-1-іл}-2-(3,5-диметил-[1,2,4]триазол-1-іл)-етанон

8.1. Складний трет-бутиловий ефір (S)-4-[4-(2-циклопропілпіримідин-5-іл)-2-трифторметилтіазол-5-іл]-2-гідроксиметилпіперазин-1-карбонової кислоти

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 1, стадія 1.6, та 2-циклопропіл-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)піримідин замість 2-(трифторметил)піримідин-5-боронової кислоти. РХ-МС (А): t_R=0,92 хвил.; $[M+H]^+$: 486,2.

8.2. (S)-(4-(4-(2-Циклопропілпіримідин-5-іл)-2-(трифторметил)тіазол-5-іл)піперазин-2-іл)метанол, у вигляді хлористоводневої солі

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 1, стадія 1.7, проміжну сполуку 8.1 замість проміжної сполуки 1.6. РХ-МС (А): t_R=0,57 хвил.; $[M+H]^+$: 386,1.

8.3. 1-{(S)-4-[4-(2-Циклопропілпіримідин-5-іл)-2-трифторметилтіазол-5-іл]-2-гідроксиметилпіперазин-1-іл}-2-(3,5-диметил-[1,2,4]триазол-1-іл)-етанон

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 7, та проміжну сполуку 8.2 замість проміжної сполуки 6,2. Сирий продукт очищали за допомогою преп. РХ-МС (І). РХ-МС (С): t_R=0,9 хвил.; $[M+H]^+$: 523,2.

Приклад 9: 1-{(S)-4-[4-(2-циклопропілпіримідин-5-іл)-2-трифтор-метил-тіазол-5-іл]-2-гідроксиметилпіперазин-1-іл}-2-(3-трифторметил-[1,2,4]триазол-1-іл)-етанон

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 8, стадія 8.3, та проміжну сполуку 5.2 замість (3,5-диметил-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)оцтової кислоти. Сирий продукт очищали за допомогою преп. РХ-МС (І) з наступною преп. ТШХ (ДХМ/МеОН 97:3). РХ-МС (С): t_R=1,1 хвил.; $[M+H]^+$: 563,1.

Приклад 10: 1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(6-трифтор-метилпіридин-3-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-2-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазол-1-іл)-етанон

10.1. Складний трет-бутиловий ефір (R)-4-(4-бром-2-трифтор-метилтіазол-5-іл)-2-гідроксиметилпіперазин-1-карбонової кислоти

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 1, слідуючи стадіям 1.1-1.5, та (R)-1-Boc-2-гідроксиметилпіперазин замість (S)-1-Boc-2-гідроксиметилпіперазину на стадії 1.3. РХ-МС (А): t_R=0,92 хвил.; $[M+H]^+$: 445,9.

10.2. Складний трет-бутиловий ефір (R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифтор-метил-4-(6-трифторметилпіридин-3-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-карбонової кислоти

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 1, стадія 1.6, та 2-(трифторметил)піридин-5-боронову кислоту замість 2-(трифторметил)піримідин-5-боронової кислоти. РХ-МС (А): t_R=0,99 хвил.; $[M+H]^+$: 512,9.

10.3. (R)-(4-(2-(Трифторметил)-4-(6-(трифторметил)піридин-3-іл)тіазол-5-іл)піперазин-2-іл)метанол, у вигляді хлористоводневої солі

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 1, стадія 1.7, та проміжну сполуку 10.2 замість проміжної сполуки 1.6. РХ-МС (А): t_R=0,68 хвил.; $[M+H]^+$: 413,1.

10.4. 1-{(R)-2-Гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(6-трифторметил-піридин-3-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-2-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазол-1-іл)-етанон

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 4, стадія 4.3, проміжну сполуку 10.3 замість проміжної сполуки 1.7 та ДМФА замість ДХМ. Сирий продукт очищали за допомогою преп. РХ-МС (І). РХ-МС (С): t_R=1,1 хвил.; $[M+H]^+$: 564,2.

Приклад 11: 1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифтор-метилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-2-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазол-1-іл)-етанон

11.1. Складний трет-бутиловий ефір (R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-карбонової кислоти

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 10, стадія 10.2, та 2-(трифторметил)піримідин-5-боронову кислоту замість 2-(трифторметил)піридин-5-боронової кислоти. РХ-МС (А): t_R=0,98 хвил.; $[M+H]^+$: 513,9.

11.2. (R)-(4-(2-(Трифторметил)-4-(2-(трифторметил)піримідин-5-іл)-тіазол-5-іл)піперазин-2-іл)метанол, у вигляді хлористоводневої солі

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 10, стадія 10.3, та проміжну сполуку 11.1 замість проміжної сполуки 10.2. РХ-МС (А): t_R=0,67 хвил.; $[M+H]^+$: 414,0.

11.3. 1-{(R)-2-Гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметил-піримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-2-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазол-1-іл)-етанон

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 10, стадія 10.4, та проміжну сполуку 11.2 замість проміжної сполуки 10.3. Сирий продукт очищали за допомогою преп. РХ-МС (I). РХ-МС (C): t_R=1,07 хвил.; $[M+H]^+$: 565,4.

Приклад 12: 2-(3,5-диметил-[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанон

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 11, стадія 11.3, та (3,5-диметил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)оцтову кислоту замість проміжної сполуки 4.2. Сирий продукт очищали за допомогою преп. РХ-МС (II). РХ-МС (C): t_R=0,97 хвил.; $[M+H]^+$: 551,1.

Приклад 13: 2-бензоімідазол-1-іл-1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифтор-метил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанон

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 11, стадія 11.3, та 2-(1H-бензімідазол-1-іл)оцтову кислоту замість проміжної сполуки 4.2. Сирий продукт очищали за допомогою преп. РХ-МС (I). РХ-МС (C): t_R=0,89 хвил.; $[M+H]^+$: 572,1.

Приклад 14: 2-(5-фторіндол-1-іл)-1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифтор-метил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанон

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 11, стадія 11.3, та (5-фторіндол-1-іл)оцтову кислоту замість проміжної сполуки 4.2. Сирий продукт очищали за допомогою преп. РХ-МС (V). РХ-МС (C): t_R=1,25 хвил.; $[M+H]^+$: 589,1.

Приклад 15: 1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифтор-метилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-2-(5-метоксиіндол-1-іл)-етанон

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 11, стадія 11.3, та (5-метокси-1H-індол-1-іл)оцтову кислоту замість проміжної сполуки 4.2. Сирий продукт очищали за допомогою преп. РХ-МС (I). РХ-МС (C): t_R=1,22 хвил.; $[M+H]^+$: 601,1.

Приклад 16: 1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифтор-метилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-2-(3-метил-[1,2,4]триазол-1-іл)-етанон

16.1. Складний бензиловий ефір (3-метил-[1,2,4]триазол-1-іл)-оцтової кислоти

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 1, стадія 1.8, та 3-метил-1H-1,2,4-триазол замість 3-трет-бутил-1H-1,2,4-триазолу. Суміш регіоізомерів очищали за допомогою препаративної хіральної ВЕРХ (IV). Фракція, що елююється першою: складний бензиловий ефір (5-метил-[1,2,4]триазол-1-іл)-оцтової кислоти. РХ-МС (A): t_R=0,68 хвил.; $[M+H]^+$: 232,16. ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$): 7,83 (s, 1H); 7,40-7,33 (m, 5H); 5,23 (s, 2H); 4,93 (s, 2H); 2,43 (s, 3H). Сигнали ROESY спостерігали між CH_2 на 4,93 м.ч. та CH_3 на 2,43 м.ч.

Фракція, що елююється другою: складний бензиловий ефір (3-метил-[1,2,4]триазол-1-іл)-оцтової кислоти. РХ-МС (A): t_R=0,67 хвил.; $[M+H]^+$: 232,16. ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$): 8,05 (s, 1H); 7,40-7,30 (m, 5H); 5,23 (s, 0,95H, CH_2); 4,93-4,88 (3s, 2H); 2,42 (s, 3H). Сигнали ROESY спостерігали між CH (триазол) на 8,05 м.ч. та CH_2 на 4,93-4,88 м.ч.

16,2. (3-Метил-[1,2,4]триазол-1-іл)-оцтова кислота

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 1, стадія 1.9, та складний бензиловий ефір (3-метил-[1,2,4]триазол-1-іл)-оцтової кислоти зі стадії 16.1 замість проміжної сполуки 1.8. РХ-МС (A): t_R=0,18 хвил.; $[M+H]^+$: 142,22.

16.3. 1-{(R)-2-Гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметил-піримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-2-(3-метил-[1,2,4]триазол-1-іл)-етанон

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 11, стадія 11.3, та проміжну сполуку 16,2 замість проміжної сполуки 4.2. Сирий продукт очищали за допомогою преп. РХ-МС (II). РХ-МС (B): t_R=1,35 хвил.; $[M+H]^+$: 537,1.

Приклад 17: 1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифтор-метилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-2-(3-метоксиметил-[1,2,4]триазол-1-іл)-етанон

17.1. Складний бензиловий ефір (3-метоксиметил-[1,2,4]триазол-1-іл)-оцтової кислоти

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 1, стадія 1.8, та 3-(метоксиметил)-1H-1,2,4-триазол замість 3-трет-бутил-1H-1,2,4-триазолу. Сирий продукт очищали за допомогою двох КХ (1. Biotage, картридж SNAP 10 г, розчинник A: ДХМ; розчинник B: ДХМ/MeOH 8:2; градієнт у %B: 5 впродовж 7 ОК, 5-15 впродовж 3 ОК, 15 впродовж 3 ОК. 2. Biotage, картридж SNAP 10 г, розчинник A: ДХМ; розчинник B: ДХМ/MeOH 8:2; градієнт у %B: 5 впродовж 5 ОК, 5-10 впродовж 3 ОК, 10 впродовж 3 ОК, 10-15 впродовж 3 ОК) з одержанням двох регіоізомерів:

Фракція, що елююється першою: складний бензиловий ефір (5-метоксиметил-[1,2,4]триазол-1-іл)-оцтової кислоти: безбарвне масло. РХ-МС (A): t_R=0,71 хвил.; $[M+H]^+$: 262,2.

Фракція, що елююється другою: складний бензиловий ефір (3-метоксиметил-[1,2,4]триазол-

1-іл)-оцтової кислоти: безбарвне масло. РХ-МС (А): t_R=0,67 хвил.; $[M+H]^+$: 262,1. Сигнали ROESY спостерігали між CH (триазол) на 8,17 м.ч. та NCH_2CO_2 на 5,01 м.ч.

17.2. (3-Метоксиметил-[1,2,4]триазол-1-іл)-оцтова кислота

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 1, стадія 1.9, та складний бензиловий ефір (3-метоксиметил-[1,2,4]триазол-1-іл)-оцтової кислоти зі стадії 17.1 замість проміжної сполуки 1.8. РХ-МС (А): t_R=0,24 хвил.; $[M+H]^+$: 172,0.

17.3. 1-{(R)-2-Гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметил-піримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-2-(3-метоксиметил-[1,2,4]триазол-1-іл)-етанон

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 11, стадія 11.3, та проміжну сполуку 17.2 замість проміжної сполуки 4.2. Сирий продукт очищали за допомогою преп. РХ-МС (II). РХ-МС (В): t_R=1,36 хвил.; $[M+H]^+$: 567,1.

Приклад 18: 1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифтор-метилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-2-[3-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-[1,2,4]триазол-1-іл]-етанон

18.1. 5-Метил-3-(1H-[1,2,4]триазол-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол

До суспензії N-гідроксиацетамідину (803 мг) у ТГФ (25 мл) додавали NaH (60 % у маслі, 434 мг) при КТ. Спінену суспензію перемішували при 70 °С під аргоном впродовж 30 хвил., потім додавали метил 1H-1,2,4-триазол-3-карбоксилат (725 мг) та суміш перемішували при 70 °С впродовж 2 год. 40 хвил. Реакційній суміші давали охолодитися до КТ, гасили насич. NH_4Cl, фільтрували, та осад промивали ТГФ та МеОН. Фільтрат упарювали та сушили у ВВ з одержанням 1,85 г продукту у вигляді бежевої твердої речовини. РХ-МС (А): t_R=0,4 хвил.; $[M+H]^+$: 152,2.

18.2. Складний бензиловий ефір [3-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-[1,2,4]триазол-1-іл]-оцтової кислоти

До суспензії проміжної сполуки 18.1 (1,84 г) у MeCN (85 мл) та ДМФА (5 мл) додавали Cs_2CO_3 (3.97 г) та бензил бромацетат (4 мл) при КТ та реакційну суміш перемішували при КТ впродовж ночі. Реакційну суміш упарювали досуха, розводили ЕА та промивали водою (2х) та сольовим розчином (1х). Водн. шари повторно екстрагували за допомогою ЕА (2х). Об'єднані орг. шари сушили над $MgSO_4$, фільтрували, упарювали та сушили у ВВ. Виконання КХ (Biotage, картридж SNAP 100 г, розчинник А: Нер; розчинник В: ЕА; градієнт у %В: 30 впродовж 2 ОК, 30-50 впродовж 3 ОК, 50 впродовж 3 ОК, 50-70 впродовж 3 ОК) з наступною преп. РХ-МС (I) забезпечувало одержання 341 мг продукту у вигляді білого порошку (містив 22 мол. % проміжної сполуки 18.3). РХ-МС (А): t_R=0,77 хвил.; $[M+H]^+$: 300,0.

18.3. [3-(5-Метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-[1,2,4]триазол-1-іл]-ацетат, у вигляді натрієвої солі

До суспензії проміжної сполуки 18.2 (335 мг) у EtOH (3 мл) додавали 1M NaOH (0,88 мл) при КТ та отриманий у результаті розчин перемішували при КТ впродовж 1 год. Реакційну суміш упарювали та сушили у ВВ з одержанням 349 мг продукту у вигляді бежевої твердої речовини. РХ-МС (А): t_R=0,39 хвил.; $[M+H]^+$: 210,1.

18.4. 1-{(R)-2-Гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметил-піримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-2-[3-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-[1,2,4]триазол-1-іл]-етанон

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 11, стадія 11.3, та проміжну сполуку 18.3 замість проміжної сполуки 4.2. Сирий продукт очищали за допомогою преп. РХ-МС (I). РХ-МС (В): t_R=1,41 хвил.; $[M+H]^+$: 605,1.

Приклад 19: 1-{(R)-2-Гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифтор-метилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-2-(3-феніл-[1,2,4]триазол-1-іл)-етанон

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 11, стадія 11.3, та 2-(3-феніл-1H-1,2,4-триазол-1-іл)оцтову кислоту замість проміжної сполуки 4.2. Сирий продукт очищали за допомогою преп. РХ-МС (I). РХ-МС (С): t_R=1,15 хвил.; $[M+H]^+$: 599,2.

Приклад 20: 2-(3-ацетил-[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанон

20.1. Складний бензиловий ефір (3-ацетил-[1,2,4]триазол-1-іл)-оцтової кислоти

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 1, стадія 1.8, та 1-(1H-1,2,4-триазол-5-іл)етанон замість 3-трет-бутил-1H-1,2,4-триазолу. Сирий продукт очищали за допомогою КХ (Biotage, картридж SNAP 10 г, розчинник А: Нер; розчинник В: ЕА; градієнт у %В: 30 впродовж 4 ОК, 30-70 впродовж 4 ОК, 70 впродовж 2 ОК, 70-100 впродовж 2 ОК, 100 впродовж 2 ОК) з одержанням цільового триазольного регіоізомеру у вигляді другої фракції. Сигнали ROESY спостерігали між CH (триазол) на 8,28 м.ч. та CH_2 на 5,1 м.ч.

РХ-МС (А): t_R=0,7 хвил.; $[M+H]^+$: 260,1.

20.2. (3-Ацетил-[1,2,4]триазол-1-іл)-оцтова кислота

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 1, стадія 1.9, та проміжну сполуку 20.1 замість проміжної сполуки 1.8. РХ-МС (А): t_R=0,25 хвил.; $[M+H]^+$:

170,0.

20.3. 2-(3-Ацетил-[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанон

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 11, стадія 11.3, проміжну сполуку 20.2 замість проміжної сполуки 4.2 та ДХМ замість ДМФА. Сирий продукт очищали за допомогою преп. РХ-МС (II) з наступною преп. РХ-МС (IV). РХ-МС (B): t_R=1,38 хвил.; $[M+H]^+$: 565,1.

Приклад 21: 2-[3-(1-Гідроксиетил)-[1,2,4]триазол-1-іл]-1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанон

До розчину Прикладу 20 (40 мг) у ТГФ (0,75 мл) та EtOH (0,25 мл) додавали $NaBH_4$ (1,3 мг) та суміш перемішували при 0 °C впродовж 1 год. 10 хвил. Реакційну суміш гасили шляхом додавання H_2O та екстрагували за допомогою ДХМ (3х). Об'єднані орг. шари упарювали та сушили у ВВ. Сирий продукт очищали за допомогою преп. РХ-МС (IV) з одержанням 25 мг продукту у вигляді білого порошку. РХ-МС (B): t_R=1,32 хвил.; $[M+H]^+$: 567,1.

Приклад 22: 1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифтор-метилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-2-(3-метилпіразол-1-іл)-етанон

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 11, стадія 11.3, та (3-метил-1Н-піразол-1-іл)оцтову кислоту замість проміжної сполуки 4.2 та ДХМ замість ДМФА. Сирий продукт очищали за допомогою преп. РХ-МС (IV). РХ-МС (C): t_R=1,07 хвил.; $[M+H]^+$: 536,4.

Приклад 23: 1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифтор-метилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-2-(3-піридин-2-іл-[1,2,4]триазол-1-іл)-етанон

23.1. Складний трет-бутиловий ефір (3-піридин-2-іл-[1,2,4]триазол-1-іл)-оцтової кислоти

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 1, стадія 1.8, 2-(1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин замість 3-трет-бутил-1Н-1,2,4-триазолу та трет-бутил бромацетат замість бензил бромацетату. Сполуку додатково очищали за допомогою преп. РХ-МС (VI). РХ-МС (A): t_R=0,61 хвил.; $[M+H]^+$: 261,2.

23.2. 2-(3-(Піридин-2-іл)-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)оцтова кислота, у вигляді хлористоводневої солі

До суспензії проміжної сполуки 23.1 (263 мг) у діоксані (2 мл) додавали HCl (4М у діоксані; 2 мл). Після витримування впродовж 1 год. при КТ, додавали декілька крапель H_2O та реакційну суміш перемішували впродовж 26 год. Реакційну суміш упарювали та сушили у ВВ з одержанням 263 мг продукту у вигляді жовтуватої твердої речовини. РХ-МС (A): t_R=0,29 хвил.; $[M+H]^+$: 205,1.

23.3. 1-{(R)-2-Гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметил-піримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-2-(3-піридин-2-іл-[1,2,4]триазол-1-іл)-етанон

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 11, стадія 11.3, проміжну сполуку 23.2 замість проміжної сполуки 4.2 та ДХМ замість ДМФА. Сирий продукт очищали за допомогою преп. РХ-МС (IV) з наступною преп. ТШХ (0,5 мм, ДХМ/MeOH 95/5). РХ-МС (C): t_R=1,00 хвил.; $[M+H]^+$: 600,1.

Приклад 24 та Приклад 25: 2-(3-етил-5-метил-[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанон та 2-(5-етил-3-метил-[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанон

Кислотні попередники для прикладів 24 та 25:

Стадія 24.1. До гідрохлориду етилацетімідату (500 мг) у MeCN (6 мл) додавали амберліст A21 (1,14 г) та суспензію перемішували при КТ впродовж 15 хвил. потім суміш фільтрували та смолу промивали MeCN (1 мл). До фільтрату додавали гідразид пропанової кислоти (353 мг) та отриману у результаті білу суспензію перемішували при 50 °C під аргоном впродовж 4 год. та при 80 °C впродовж ночі. Реакційну суміш упарювали. Виконання очищення за допомогою КХ (Biotage, картридж SNAP 10 г, розчинник A: ДХМ; розчинник B: MeOH; градієнт у %B: 10 впродовж 6 ОК, 10-20 впродовж 3 ОК, 20 впродовж 6 ОК) з наступною другою КХ (Biotage, картридж SNAP 10 г, розчинник A: ДХМ; розчинник B: ДХМ/MeOH 8:2; градієнт у %B: 25 впродовж 7 ОК, 25-50 впродовж 3 ОК, 50 впродовж 5 ОК) забезпечувало одержання 3-етил-5-метил-1Н-[1,2,4]триазолу (125 мг у вигляді жовтого масла). РХ-МС (A): t_R=0,21 хвил.; $[M+H]^+$: 112,4.

Стадія 24.2: слідували методу, аналогічному методу Прикладу 1, стадія 1.8, та використовували 3-етил-5-метил-1Н-[1,2,4]триазол зі стадії 24.1 замість 3-трет-бутил-1Н-1,2,4-триазолу. Отримували суміш регіоізомерів: складний бензиловий ефір (3-етил-5-метил-[1,2,4]триазол-1-іл)-оцтової кислоти та складний бензиловий ефір (5-етил-3-метил-

[1,2,4]триазол-1-іл)-оцтової кислоти.

Стадія 24.3: слідували методу, аналогічному методу Прикладу 1, стадія 1.9, та використовували проміжні сполуки зі стадії 24.2 замість проміжної сполуки 1.8. Отримували суміш регіоізомерів (прибл. 1:1): (3-етил-5-метил-[1,2,4]триазол-1-іл)-оцтову кислоту та (5-етил-3-метил-[1,2,4]триазол-1-іл)-оцтову кислоту.

Кінцеві сполуки отримували з використанням методу, аналогічного методу Прикладу 11, стадія 11.3, проміжних сполук зі стадії 24.3 замість проміжної сполуки 4.2 та ДХМ замість ДМФА. Сирий продукт очищали за допомогою преп. РХ-МС (IV) з наступною препаративною хіральною ВЕРХ (I). Обидві фракції вносили у ДХМ та промивали водою (2х) та водн. шари екстрагували за допомогою ДХМ (1х). Об'єднані орг. шари сушили над $MgSO_4$, фільтрували, упарювали та сушили у ВВ.

Фракція, що елююється першою (Приклад 24): 2-(3-етил-5-метил-[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифтор-метилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанон. РХ-МС (С): t_R=1,00 хвил.; $[M+H]^+$: 565,1.

Фракція, що елююється другою (Приклад 25): 2-(5-етил-3-метил-[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифтор-метилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанон. РХ-МС (С): t_R=1,00 хвил.; $[M+H]^+$: 565,5.

Приклад 26: 1-{(R)-2-Гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифтор-метилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-2-імідазо[4,5-b]піридин-3-іл-етанон

26.1. Складний бензиловий ефір імідазо[4,5-b]піридин-3-іл-оцтової кислоти

До розчину 4-азабензімідазолу (4,75 г) у ДМФА (80 мл) додавали бензил бромацетат (6,58 мл) з наступним Cs_2CO_3 (25,9 г). Отриману у результаті суспензію перемішували впродовж ночі. Реакційну суміш розводили ЕА та промивали водою (2х) та водн. насич. NH_4Cl. Водн. шари екстрагували за допомогою ЕА (2х). Об'єднані орг. шари сушили над $MgSO_4$, фільтрували та упарювали при зниженому тиску. Сирий продукт очищали за допомогою КХ (Biotage, картридж SNAP 100 г, розчинник А: ДХМ; розчинник В: ДХМ/МеОН 8:2; градієнт в %В: 0-5 впродовж 3 ОК, 5 впродовж 5 ОК, 5-15 впродовж 5 ОК, 15 впродовж 3 ОК) з одержанням 4,99 г цільової сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (В): t_R=0,59 хвил.; $[M+H]^+$: 267,86.

26,2. Імідазо[4,5-b]піридин-3-ілоцтова кислота

До жовтої суспензії проміжної сполуки 26.1 (4,99 г) у МеОН (30 мл) та оцтовій кислоті (0.3 мл) додавали Pd/C (10 %, 994 мг) під аргоном. Колбу вакуумували та заповнювали аргоном три рази, потім вакуумували та заповнювали воднем два рази. Реакційну суміш перемішували при КТ під воднем впродовж 5 год., фільтрували через целіт та целіт промивали МеОН. Фільтрат упарювали досуха з одержанням 2.41 г не зовсім білої твердої речовини, яку використовували без очищення. РХ-МС (В): t_R=0,15 хвил.; $[M+H]^+$: 178,24.

26.3. 1-{(R)-2-Гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифтор-метил-піримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-2-імідазо[4,5-b]піридин-3-іл-етанон

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 11, стадія 11.3, проміжну сполуку 26,2 замість проміжної сполуки 4.2 та ДХМ замість ДМФА. Сирий продукт очищали за допомогою преп. РХ-МС (IV) з наступною преп. ТШХ (0,5 мм, ДХМ/МеОН 95/5). РХ-МС (А): t_R=0,8 хвил.; $[M+H]^+$: 573,0.

Приклад 27: 2-(3,5-диметил-[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(R)-2-(2-гідрокси-етил)-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанон

27.1. (R)-2-(4-(2-(Трифторметил)-4-(2-(трифторметил)піримідин-5-іл)тіазол-5-іл)піперазин-2-іл)етан-1-ол, у вигляді хлористоводневої солі

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 1, слідуючи стадіям 1.1-1.7, та (R)-1-Boc-2-гідроксиетилпіперазин замість (S)-1-Boc-2-гідроксиметилпіперазину на стадії 1.3. РХ-МС (А): t_R=0,69 хвил.; $[M+H]^+$: 428,0.

27.2. 2-(3,5-Диметил-[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(R)-2-(2-гідроксиетил)-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанон

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 12, проміжну сполуку 27.1 замість проміжної сполуки 11.2 та ДХМ замість ДМФА. Сирий продукт очищали за допомогою преп. РХ-МС (I) з наступною преп. ТШХ (0,5 мм, ДХМ/МеОН 97/3). РХ-МС (С): t_R=0,98 хвил.; $[M+H]^+$: 565,2.

Приклад 28: 1-{(R)-2-(2-Гідроксиетил)-4-[2-трифторметил-4-(2-трифтор-метилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-2-(3-трифторметил-[1,2,4]триазол-1-іл)-етанон

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 27, стадія 27.2, та проміжну сполуку 5.2 замість (3,5-диметил-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)оцтової кислоти. Сирий продукт очищали за допомогою преп. РХ-МС (V). РХ-МС (С): t_R=1,16 хвил.; $[M+H]^+$: 605,1.

Приклад 29: 2-(3-циклобутил-[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(R)-2-(2-гідрокси-етил)-4-[2-

трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанон

29.1. Складний бензиловий ефір (3-циклобутил-[1,2,4]триазол-1-іл)-оцтової кислоти

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 1, стадія 1.8, та 3-циклобутил-1H-1,2,4-триазол замість 3-трет-бутил-1H-1,2,4-триазолу. Перед тим, як піддати суміш регіоізомерів препаративній хіральній ВЕРХ (V) з метою їх розділення, виконували додаткове преп. РХ-МС (IV) очищення.

Фракція, що елююється першою: складний бензиловий ефір (5-циклобутил-[1,2,4]триазол-1-іл)-оцтової кислоти. РХ-МС (А): t_R=0,68 хвил.; $[M+H]^+$: 272,2.

Фракція, що елююється другою: складний бензиловий ефір (3-циклобутил-[1,2,4]триазол-1-іл)-оцтової кислоти. (РХ-МС (А): t_R=0,7 хвил.; $[M+H]^+$: 272,2.

29.2. (3-Циклобутил-[1,2,4]триазол-1-іл)-оцтова кислота

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 1, стадія 1.9, та складний бензиловий ефір (3-циклобутил-[1,2,4]триазол-1-іл)-оцтової кислоти зі стадії 29.1 замість проміжної сполуки 1.8. РХ-МС (А): t_R=0,32 хвил.; $[M+H]^+$: 182,3. Сигнали ROESY спостерігали між CH (триазол) на 8,40 м.ч. та N-CH2-COOH на 5,02 м.ч.

29.3. 2-(3-Циклобутил-[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(R)-2-(2-гідроксиетил)-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанон

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 27, стадія 27.2, та проміжної сполуки 29.2 замість (3,5-диметил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)оцтової кислоти. Сирий продукт очищали за допомогою преп. РХ-МС (IV). РХ-МС (С): t_R=1,11 хвил.; $[M+H]^+$: 591,2.

Приклад 30: 2-(3-трет-бутил-[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(R)-2-(2-гідрокси-етил)-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанон

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 27, стадія 27.2, та проміжну сполуку 1.9 замість (3,5-диметил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)оцтової кислоти. Сирий продукт очищали за допомогою преп. РХ-МС (I). РХ-МС (С): t_R=1,13 хвил.; $[M+H]^+$: 593,2.

Приклад 31: 2-(3-циклопропіл-[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(R)-2-(2-гідрокси-етил)-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанон

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 27, стадія 27.2, та проміжну сполуку 3.2 замість (3,5-диметил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)оцтової кислоти. Сирий продукт очищали за допомогою преп. РХ-МС (I). РХ-МС (С): t_R=1,06 хвил.; $[M+H]^+$: 577,4.

Приклад 32: 2-(3-етил-[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(R)-2-(2-гідроксиетил)-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанон

32.1. Складний бензиловий ефір (3-етил-[1,2,4]триазол-1-іл)-оцтової кислоти

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 1, стадія 1.8, та 3-етил-1H-1,2,4-триазол замість 3-трет-бутил-1H-1,2,4-триазолу. Суміш регіоізомерів очищали за допомогою препаративної хіральної ВЕРХ (VI). Фракція, що елююється першою: складний бензиловий ефір (5-етил-[1,2,4]триазол-1-іл)-оцтової кислоти: РХ-МС (А): t_R=0,72 хвил.; $[M+H]^+$: 246,2. Сигнали ROESY спостерігали між CH_2CH_3 на 2,72 м.ч. та CH_2CO_2 на 4,93 м.ч.

Фракція, що елююється другою: складний бензиловий ефір (3-етил-[1,2,4]триазол-1-іл)-оцтової кислоти: РХ-МС (А): t_R=0,71 хвил.; $[M+H]^+$: 246,2. Сигнали ROESY спостерігали між CH на 8,08 м.ч. та CH_2CO_2 на 4,96 м.ч.

32.2. (3-Етил-[1,2,4]триазол-1-іл)-оцтова кислота

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 1, стадія 1.9, та складний бензиловий ефір (3-етил-[1,2,4]триазол-1-іл)-оцтової кислоти зі стадії 32.1 замість проміжної сполуки 1.8. РХ-МС (А): t_R=0,25 хвил.; $[M+H]^+$: 156,2.

32.3. 2-(3-Етил-[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(R)-2-(2-гідроксиетил)-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанон

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 27, стадія 27.2, та проміжну сполуку 32.2 замість (3,5-диметил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)оцтової кислоти. Сирий продукт очищали за допомогою преп. РХ-МС (IV). РХ-МС (С): t_R=1,04 хвил.; $[M+H]^+$: 564,9.

Приклад 33: 2-(5-етил-[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(R)-2-(2-гідроксиетил)-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанон

33.1. (5-Етил-[1,2,4]триазол-1-іл)-оцтова кислота

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 1, стадія 1.9, та складний бензиловий ефір (5-етил-[1,2,4]триазол-1-іл)-оцтової кислоти зі стадії 32.1 замість проміжної сполуки 1.8. РХ-МС (А): t_R=0,22 хвил.; $[M+H]^+$: 156,1.

33.2. 2-(5-Етил-[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(R)-2-(2-гідроксиетил)-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанон

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 27, стадія

27.2, та проміжну сполуку 33.1 замість (3,5-диметил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)оцтової кислоти. Сирий продукт очищали за допомогою преп. РХ-МС (I). РХ-МС (C): t_R=1,03 хвил.; $[M+H]^+$: 565,2.

Приклад 34: 1-{(R)-2-(2-гідроксиетил)-4-[2-трифторметил-4-(2-трифтор-метилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-2-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазол-1-іл)-етанон

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 27, стадія 27.2, та проміжну сполуку 4.2 замість (3,5-диметил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)оцтової кислоти. Сирий продукт очищали за допомогою преп. РХ-МС (IV). РХ-МС (C): t_R=1,08 хвил.; $[M+H]^+$: 579,2.

Приклад 35: 1-{(R)-2-(2-гідроксиетил)-4-[2-трифторметил-4-(2-трифтор-метилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-2-(3-метил-[1,2,4]триазол-1-іл)-етанон

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 27, стадія 27.2, та проміжну сполуку 16,2 замість (3,5-диметил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)оцтової кислоти. Сирий продукт очищали за допомогою преп. РХ-МС (II) з наступною преп. РХ-МС (IV). РХ-МС (C): t_R=1,00 хвил.; $[M+H]^+$: 551,2.

Приклад 36: 1-{(R)-2-(2-гідроксиетил)-4-[2-трифторметил-4-(2-трифтор-метилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-2-(5-метил-[1,2,4]триазол-1-іл)-етанон

36.1. (5-Метил-[1,2,4]триазол-1-іл)-оцтова кислота

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 1, стадія 1.9, та складний бензиловий ефір (5-метил-[1,2,4]триазол-1-іл)-оцтової кислоти зі стадії 16.1 замість проміжної сполуки 1.8. РХ-МС (A): t_R=0,19 хвил.; $[M+H]^+$: 142,2.

36,2. 1-{(R)-2-(2-Гідроксиетил)-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметил-піримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-2-(5-метил-[1,2,4]триазол-1-іл)-етанон

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 27, стадія 27.2, та проміжну сполуку 36.1 замість (3,5-диметил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)оцтової кислоти. Сирий продукт очищали за допомогою преп. РХ-МС (IV). РХ-МС (C): t_R=1,00 хвил.; $[M+H]^+$: 551,1.

Приклад 37: 1-{(R)-2-(2-гідроксиетил)-4-[2-трифторметил-4-(2-трифтор-метилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-2-(3-метоксиметил-[1,2,4]триазол-1-іл)-етанон

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 27, стадія 27.2, та проміжну сполуку 17.2 замість (3,5-диметил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)оцтової кислоти. Сирий продукт очищали за допомогою преп. РХ-МС (IV). РХ-МС (B): t_R=1,37 хвил.; $[M+H]^+$: 581,1.

Приклад 38: 2-(3-дифторметил-[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(R)-2-гідрокси-метил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанон

38.1. Складний бензиловий ефір (3-дифторметил-[1,2,4]триазол-1-іл)-оцтової кислоти

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 1, стадія 1.8, та 3-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол замість 3-трет-бутил-1H-1,2,4-триазолу. Сирий продукт очищали за допомогою КХ (Biotage, картридж SNAP 50 г, розчинник A: Hep; розчинник B: EA; градієнт у %B: 30 впродовж 5 ОК, 30-70 впродовж 5 ОК, 70 впродовж 3 ОК, 70-100 впродовж 2 ОК, 100 впродовж 1 ОК) з одержанням двох регіоізомерів:

Фракція, що елююється першою: складний бензиловий ефір (5-дифторметил-[1,2,4]триазол-1-іл)-оцтової кислоти: жовте масло. РХ-МС (A): t_R=0,78 хвил.; $[M+H]^+$: 268,2.

Фракція, що елююється другою: складний бензиловий ефір (3-дифторметил-[1,2,4]триазол-1-іл)-оцтової кислоти: не зовсім біла тверда речовина. РХ-МС (A): t_R=0,77 хвил.; $[M+H]^+$: 268,1.

38.2. (3-Дифторметил-[1,2,4]триазол-1-іл)-оцтова кислота

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 1, стадія 1.9, та складний бензиловий ефір (3-дифторметил-[1,2,4]триазол-1-іл)-оцтової кислоти зі стадії 38.1 замість проміжної сполуки 1.8. РХ-МС (A): t_R=0,26 хвил.; $[M+H]^+$: 178,2.

38.3. 2-(3-Дифторметил-[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанон

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 27, стадія 27.2, та проміжну сполуку 38.2 замість (3,5-диметил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)оцтової кислоти. Сирий продукт очищали за допомогою преп. РХ-МС (IV). РХ-МС (A): t_R=0,86 хвил.; $[M+H]^+$: 573,0.

Приклад 39: 1-{(R)-2-(2-гідроксиетил)-4-[2-трифторметил-4-(2-трифтор-метилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-2-(3-метилпіразол-1-іл)-етанон

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 27, стадія 27.2, та (3-метил-1H-піразол-1-іл)оцтову кислоту замість (3,5-диметил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)оцтової кислоти. Сирий продукт очищали за допомогою преп. РХ-МС (IV). РХ-МС (C): t_R=1,08 хвил.; $[M+H]^+$: 550,0.

Приклад 40: 2-(3-етилпіразол-1-іл)-1-{(R)-2-(2-гідроксиетил)-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанон

40.1 Складний бензиловий ефір (3-етилпіразол-1-іл)-оцтової кислоти

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 1, стадія

1.8, та 3-етил-1H-піразол замість 3-трет-бутил-1H-1,2,4-триазолу. Суміш регіоізомерів очищали за допомогою препаративної хіральної ВЕРХ (VII). Фракція, що елююється першою: складний бензиловий ефір (3-етилпіразол-1-іл)-оцтової кислоти: РХ-МС (А): t_R=0,82 хвил.; $[M+H]^+$: 245,1. Сигнали ROESY спостерігали між піразол-CH на 7,37 м.ч. та CH_2CO_2 на 4,91 м.ч.

40.2 (3-Етилпіразол-1-іл)-оцтова кислота

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 1, стадія 1.9, та складний бензиловий ефір (3-етилпіразол-1-іл)-оцтової кислоти зі стадії 40.1 замість проміжної сполуки 1.8. РХ-МС (А): t_R=0,43 хвил.; $[M+H]^+$: 155,4.

40.3. 2-(3-Етилпіразол-1-іл)-1-{(R)-2-(2-гідроксиетил)-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанон

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 27, стадія 27.2, та проміжну сполуку 40.2 замість (3,5-диметил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)оцтової кислоти. Сирий продукт очищали за допомогою преп. РХ-МС (I). РХ-МС (С): t_R=1,14 хвил.; $[M+H]^+$: 564,0.

Приклад 41: 2-(3-циклопропілпіразол-1-іл)-1-{(R)-2-(2-гідроксиетил)-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанон

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 27, стадія 27.2, та (3-циклопропіл-1H-піразол-1-іл)оцтову кислоту замість (3,5-диметил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)оцтової кислоти. Сирий продукт очищали за допомогою преп. РХ-МС (IV). РХ-МС (С): t_R=1,15 хвил.; $[M+H]^+$: 576,2.

Приклад 42: 1-{(S)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифтор-метилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-2-(3-метилпіразол-1-іл)-етанон

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 1, стадія 1.10, та (3-метил-1H-піразол-1-іл)оцтову кислоту замість проміжної сполуки 1.9. Сирий продукт очищали за допомогою преп. РХ-МС (I). РХ-МС (С): t_R=1,07 хвил.; $[M+H]^+$: 536,2.

Приклад 43: 2-(3-етилпіразол-1-іл)-1-{(S)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанон

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 1, стадія 1.10, та проміжну сполуку 40.2 замість проміжної сполуки 1.9. Сирий продукт очищали за допомогою преп. РХ-МС (I). РХ-МС (С): t_R=1,12 хвил.; $[M+H]^+$: 550,0.

Приклад 44: 2-(3-Циклопропілпіразол-1-іл)-1-{(S)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)-тіазол-5-іл]-піперазин-1-іл}-етанон

Дану сполуку отримували, використовуючи метод, аналогічний методу Прикладу 1, стадія 1.10, та (3-циклопропіл-1H-піразол-1-іл)оцтову кислоту замість проміжної сполуки 1.9. Сирий продукт очищали за допомогою преп. РХ-МС (I). РХ-МС (С): t_R=1,13 хвил.; $[M+H]^+$: 562,2.

II. БІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

А) FLIPR аналіз: Біологічну активність сполук тестували на спектрофотометрі для читання планшетів для візуалізації флуоресценції (FLIPR: Molecular Devices), використовуючи сконструйовані CHO-K1 клітини, що експресують CXCR3A людини (GenBank: AY242128), пов'язані з G білком (Galpha(16)). Клітини висівали на чашки за день перед біологічним дослідженням у F12 середовище, доповнене 10 % FBS та G418 та гігроміциновими антибіотиками для підтримки рекомбінантної селекції. У день біологічного дослідження, клітини промивали та завантажували барвник Fluo-4-Am (Invitrogen) на одну годину у збалансованому сольовому розчині Хенкса (Invitrogen), забуференому 20 мМ Hepes при pH 7,4 та бікарбонат натрію (0,038 %), що містить 5 мМ пробенецид. Цей буфер, що не містить барвника та містить пробенецид у концентрації 5 мМ, також використовували для стадій промивання (промивний буфер); або що не містить ні барвника, ні пробенециду, але доповнений 0,1 % BSA - для стадій розведення сполуки (буфер для розведення). Клітини промивали для видалення надлишку барвника та додавали 60 мікролітрів буферу для промивання. Базові розчини сполук, що тестують, готували при концентрації 10 мМ у ДМСО, та серійно розводили у буфері для розведення до концентрацій, необхідних для побудови кривих інгібування залежно від дози. Через 10 хвилин інкубаційного періоду при 37 °C, 10 мікролітрів кожного розведення сполуки переносили із планшета із сполукою у планшет, що містить рекомбінантні клітини у FLIPR приладі відповідно до інструкцій виробника. Після фонових зчитувань, додавали 10 мікролітрів CXCL10 агоністу при концентрації 20 нМ (від Peprotech), знову використовуючи FLIPR прилад. Записували зміни флуоресценції перед та після додавання сполук, що тестують. Значення піку емісії вище вихідного рівня після додавання CXCL10 виділяли після вирахування вихідної лінії.

Розраховані значення IC_{50} можуть коливатися залежно від дня проведення аналізу. Коливання такого роду відомі фахівцям у даній галузі техніки. У випадку, якщо IC_{50} значення визначали декілька разів для однієї сполуки, наведені середні значення. Дані наведено у таблиці 1.

Таблиця 1

Приклад №	FLIPR: IC_{50} (нМ)	Приклад №	FLIPR: IC_{50} (нМ)
1	6,7	23	35
2	6,0	24	7,6
3	3,0	25	3,6
4	1,8	26	3,5
5	4,0	27	5,2
6	4,6	28	1,1
7	3,1	29	5,5
8	10	30	4,4
9	1,3	31	4,4
10	1,1	32	2,6
11	3,4	33	27
12	6,9	34	4,5
13	1,2	35	2,9
14	0,7	36	8,0
15	2,3	37	5,7
16	3,9	38	8,6
17	5,9	39	1,0
18	510	40	1,6
19	42	41	0,45
20	6,4	42	1,0
21	4,3	43	1,2
22	1,6	44	0,38

B): Аналіз інтерналізації рецептору: Базові розчини сполук, які тестують, готували при концентрації 10 мМ у ДМСО, та серійно розводили у PBS, що містить 0,5 % BSA, до концентрацій, необхідних для побудови кривих інгібування залежно від дози. Розведені сполуки потім змішували з рівним об'ємом CXCL10 (Peprotech), розведеним у PBS. Антикоагульовану венозну цільну кров людини додавали до суміші, яку потім інкубували у CO_2 інкубаторі при 37 °C для забезпечення можливості опосередкованої лігандом інтерналізації рецептору (кінцева концентрація CXCL10 становила 9 нМ). Через 10 хвил., кров змішували із флуоресцентно міченими CXCR3 та CD4 специфічними антитілами (Becton Dickinson) та інкубували на льоді протягом 10 хвилин. Потім зразки змішували з лізуючим розчином BD FACS (Becton Dickinson) з метою елімінувати еритроцити. Після промивання клітин PBS, що містять 0,5 % BSA, зразки аналізували у проточному цитометрі (FACS Canto II, Becton Dickinson). Для аналізу даних з використанням програмного забезпечення FACSDiva (Becton Dickinson), середню флуоресценцію, що відповідає експресії CXCR3 на поверхні клітин, визначали на CD4-позитивних клітинах. Програму GraphPad Prism або подібне програмне забезпечення використовували для припасування даних до моносайтової кривої залежності від дози та для обчислення значень IC_{50}.

Розраховані значення IC_{50} можуть коливатися залежно від дня проведення аналізу. Коливання такого роду відомі фахівцям у даній галузі техніки. У випадку, якщо IC_{50} значення визначали декілька разів для однієї сполуки, наведені середні значення. Дані наведено у Таблиці 2.

Таблиця 2

Приклад №	Інтерналізація IC_{50} (нМ)	Приклад №	Інтерналізація IC_{50} (нМ)
1	415	23	2730
2	463	24	355
3	191	25	664
4	283	26	74,2
5	328	27	235
6	778	28	214
7	2270	29	157
8	3200	30	170

Приклад №	Інтерналізація IC_{50} (нМ)	Приклад №	Інтерналізація IC_{50} (нМ)
9	1520	31	73,8
10	961	32	93,3
11	339	33	652
12	324	34	84,8
13	1050	35	102
14	199	36	451
15	1660	37	393
16	542	38	258
17	1290	39	46,3
18	6500	40	32,7
19	3310	41	30,2
20	2380	42	59,7
21	737	43	40,3
22	105	44	76,0

С) hERG Q-Patch аналіз: Сполуки оцінювали на здатність блокувати канал hERG K, використовуючи клітини CHO, що стабільно експресують ген hERG (номер доступу U04270, bSys, Witterswil, Switzerland) та роботизовану платформу QPatch (Sophion, Ballerup, Denmark) у режимі аналізу окремих клітин при кімнатній температурі. Клітини вирощували у колбах для культур при 37 °C у 5 % CO_2, у культуральному середовищі (поживна суміш Хема F-12, Invitrogen 21765-029), доповненому 9 % об./ об. фетальної телячої сироватки, 0,9 % пеніциліну/стрептоміцину (10000 Од/мл, Invitrogen 15140148), 100 мг/мл гігроміцину Б (Invitrogen 10687010). Коли конфлюентність клітин становила ~80 % (кожні 2-3 дні), їх або розділяли з одержанням додаткової культури, або використовували для дослідження електрофізіології. У випадку додаткової культури, клітини роз'єднували 0,25 % розчином трипсину у EDTA (Invitrogen 25200-056) та фракцію клітин (10-30 %) заново висівали у культуральне середовище. Для дослідження електрофізіології у день експерименту клітини роз'єднували 0,25 % розчином трипсину у EDTA та всі клітини суспендували у суспензійному середовищі (293 SFM II, Invitrogen 11686-029), доповненому 20 мМ HEPES та 0,04 мг/мл інгібітору трипсину. Клітини витримували у суспензійному середовищі при 32-35 °C у роботизованій платформі QPatch до використання, під час чого аліквоти переносили у позаклітинний розчин (у мМ: NaCl 150; KCl 4; $CaCl_2$ 1,2; $MgCl_2$ 1; HEPES 10; pH 7,4 за допомогою NaOH), що містить 0,3 % об./ об. ДМСО, та наносили на планшети для тестування. K^+ струми вимірювали за допомогою методики локальної фіксації потенціалу при цільноклітинній конфігурації із внутрішнім розчином (у мМ: KCl, 140; NaCl, 10; $MgCl_2$, 1; HEPES, 10; EGTA, 5; pH = 7,2 за допомогою KOH). Струми піддавали фільтрації за допомогою ФНЧ, використовуючи внутрішній фільтр Бесселя роботизованої платформи QPatch із частотою зрізу 2 кГц та оцифровували із частотою 10 кГц. Слідові струми K^+ одержували при напрузі у відкритому стані -80 мВ шляхом 500-мс деполяризації до +20 мВ із наступною 500-мс реполяризацією до -40 мВ; амплітуди слідових струмів вимірювали наприкінці реполяризації до -40 мВ. Послідовність імпульсів у ході експерименту повторювали кожні 10 сек, початковий рівень K^+ струму вимірювали через 3 хвилини у позаклітинному розчині, потім використовували розчин, що тестують, що містить сполуки, та струм K^+ у присутності сполуки вимірювали через 3 хвилини після її контакту із клітинами. Відповідний розчин, що тестують, одержували шляхом (1) розчинення сполуки, що тестують, у чистому ДМСО, (2) розведення цього розчину сполуки у ДМСО у позаклітинному розчині та (3) додавання додаткової кількості ДМСО, таким чином, що заключний розчин, що тестують, мав концентрацію або 300 нМ, або 3000 нМ сполуки, що тестують, та містив 0,3 % об./ об. ДМСО. Дію сполуки визначали кількісно у вигляді %-вого блокування шляхом розподілу струму у присутності сполуки на початковий рівень струму; для кожної сполуки виконували два або три експерименти, та заключне значення являє собою середнє результатів кожного експерименту. Дані наведено у таблиці 3.

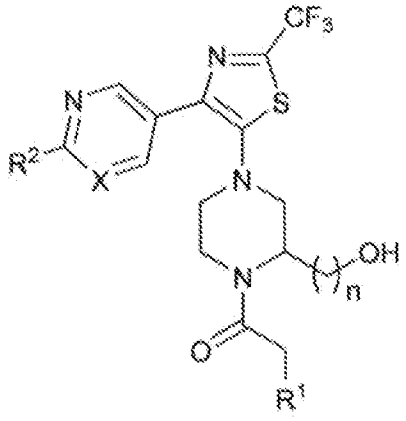
Таблиця 3

Приклад №	Концентрація [нМ]	% блокування	Концентрація [нМ]	% блокування
1	300	2	3000	12
2	300	-3	3000	-4
3	300	0	3000	12
4	300	4	3000	13
5	300	-2	3000	7

Приклад №	Концентрація [нМ]	% блокування	Концентрація [нМ]	% блокування
6	300	13	3000	23
7	300	24	3000	45
8	300	19	3000	54
9	300	8	3000	24
10	300	2	3000	12
11	300	5	3000	11
12	300	1	3000	3
13	300	5	3000	17
14	300	14	3000	62
15	300	8	3000	35
16	300	1	3000	1
17	300	2	3000	6
18	300	6	3000	13
19	300	6	3000	41
20	300	2	3000	3
22	300	4	3000	15
27	300	1	3000	4
28	300	6	3000	40
29	300	4	3000	38
30	300	-2	3000	25
31	300	2	3000	23
32	300	0	3000	19
33	300	-5	3000	6
34	300	10	3000	34
35	300	11	3000	25
36	300	10	3000	19
37	300	4	3000	9
39	300	1	3000	32
40	300	5	3000	47
41	300	12	3000	60
42	300	2	3000	15
43	300	5	3000	25
44	300	5	3000	34

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I):



, Формула (I)

у якій

n являє собою ціле число 1 або 2;

X являє собою N або CH;

R^1 являє собою гетероарил, де гетероарил являє собою 5-10-членне моноциклічне або біциклічне ароматичне кільце, яке містить 1, 2 або 3 гетероатоми, незалежно вибрані з кисню, азоту та сірки, та де гетероарил незалежно незаміщений або моно- або дизаміщений, де

замісники незалежно вибрані з групи, що складається з (C_{1-4})алкілу; (C_{3-6})циклоалкілу; (C_{1-4})алкокси; (C_{1-2})алкоксі-(C_{1-2})алкілу; (C_{1-2})алкілкарбонілу; гідроксі-(C_{1-4})алкілу; галогену; (C_{1-2})фторалкілу; фенілу та гетероарилу, де гетероарил являє собою 5- або 6-членне моноциклічне ароматичне кільце, яке містить 1, 2 або 3 гетероатоми, незалежно вибрані з кисню, азоту та сірки, та де гетероарил незалежно незаміщений або монозаміщений (C_{1-4})алкілом; та

R^2 являє собою (C_{3-6})циклоалкіл, (C_{1-4})алкокси або (C_{1-2})фторалкіл;

або її сіль.

2. Сполука за п. 1, у якій

n являє собою ціле число 1 або 2;

X являє собою N;

R^1 являє собою 5-членну моноциклічну гетероарильну групу, яка містить 2 або 3 атоми азоту, яка незалежно моно- або дизаміщена, де замісники незалежно вибрані з групи, що складається з (C_{1-4})алкілу, (C_{3-6})циклоалкілу, (C_{1-2})алкоксі-(C_{1-2})алкілу, гідроксі-(C_{1-4})алкілу та (C_{1-2})фторалкілу; або 9-членне біциклічне ароматичне кільце, яке містить 1, 2 або 3 атоми азоту, яке незаміщене або монозаміщене (C_{1-4})алкокси або галогеном; та

R^2 являє собою (C_{3-6})циклоалкіл, (C_{1-4})алкокси або трифторметил;

або її сіль.

3. Сполука за п. 1 або 2, у якій

R^1 являє собою 5-членну моноциклічну гетероарильну групу, яка містить 2 або 3 атоми азоту, яка незалежно моно- або дизаміщена, де замісники незалежно вибрані з групи, що складається з (C_{1-4})алкілу, (C_{3-6})циклоалкілу та (C_{1-2})фторалкілу;

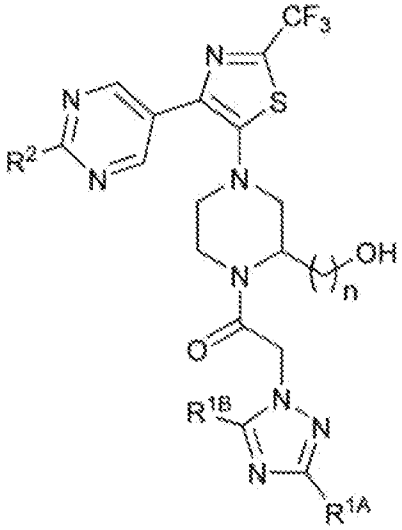
або її сіль.

4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, у якій

R^2 являє собою трифторметил;

або її сіль.

5. Сполука за п. 1, яка являє собою сполуку формули (I_{TA})



, Формула (I_{TA})

у якій

n являє собою ціле число 1 або 2;

R^{1A} являє собою водень, (C_{1-4})алкіл, (C_{3-6})циклоалкіл, (C_{1-2})алкоксі-(C_{1-2})алкіл, (C_{1-2})алкілкарбоніл, гідроксі-(C_{1-4})алкіл, (C_{1-2})фторалкіл, феніл або гетероарил, де гетероарил являє собою 5- або 6-членне моноциклічне ароматичне кільце, яке містить 1, 2 або 3 гетероатоми, незалежно вибрані з кисню, азоту та сірки, та де гетероарил незалежно незаміщений або монозаміщений (C_{1-4})алкілом;

R^{1B} являє собою водень або (C_{1-4})алкіл; та

R^2 являє собою (C_{3-6})циклоалкіл, (C_{1-4})алкокси або (C_{1-2})фторалкіл;

або її сіль.

6. Сполука за п. 5, у якій

R^{1A} являє собою (C_{1-4})алкіл, (C_{3-6})циклоалкіл, (C_{1-2})алкоксі-(C_{1-2})алкіл, гідроксі-(C_{1-4})алкіл або (C_{1-2})фторалкіл;

або її сіль.

7. Сполука за п. 5, у якій

R^{1A} являє собою (C_{1-4})алкіл або (C_{3-6})циклоалкіл;

або її сіль.

8. Сполука за будь-яким з пп. 5-7, у якій

R^{1B} являє собою водень;

або її сіль.

9. Сполука за будь-яким з пп. 5-7, у якій

R^{1B} являє собою метил;

або її сіль.

10. Сполука за будь-яким з пп. 5-9, у якій

R^{2} являє собою трифторметил;

або її сіль.

11. Сполука за п. 1, вибрана з групи, що складається з:

2-(3-третбутил[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(S)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)тіазол-5-іл]піперазин-1-іл}етанону;

2-(3,5-диметил[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(S)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)тіазол-5-іл]піперазин-1-іл}етанону;

2-(3-циклопропіл[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(S)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)тіазол-5-іл]піперазин-1-іл}етанону;

1-{(S)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)тіазол-5-іл]піперазин-1-іл}-2-(3-ізопропіл[1,2,4]триазол-1-іл)етанону;

1-{(S)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)тіазол-5-іл]піперазин-1-іл}-2-(3-трифторметил[1,2,4]триазол-1-іл)етанону;

1-{(S)-4-[4-(2-етоксипіримідин-5-іл)-2-трифторметилтіазол-5-іл]-2-гідроксиметилпіперазин-1-іл}-2-(3-трифторметил[1,2,4]триазол-1-іл)етанону;

2-(3,5-диметил[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(S)-4-[4-(2-етоксипіримідин-5-іл)-2-трифторметилтіазол-5-іл]-2-гідроксиметилпіперазин-1-іл}етанону;

1-{(S)-4-[4-(2-циклопропілпіримідин-5-іл)-2-трифторметилтіазол-5-іл]-2-гідроксиметилпіперазин-1-іл}-2-(3,5-диметил[1,2,4]триазол-1-іл)етанону;

1-{(S)-4-[4-(2-циклопропілпіримідин-5-іл)-2-трифторметилтіазол-5-іл]-2-гідроксиметилпіперазин-1-іл}-2-(3-трифторметил[1,2,4]триазол-1-іл)етанону;

1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(6-трифторметилпіридин-3-іл)тіазол-5-іл]піперазин-1-іл}-2-(3-ізопропіл[1,2,4]триазол-1-іл)етанону;

1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)тіазол-5-іл]піперазин-1-іл}-2-(3-ізопропіл[1,2,4]триазол-1-іл)етанону;

2-(3,5-диметил[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)тіазол-5-іл]піперазин-1-іл}етанону;

2-бензоімідазол-1-іл-1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)тіазол-5-іл]піперазин-1-іл}етанону;

2-(5-фторіндол-1-іл)-1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)тіазол-5-іл]піперазин-1-іл}етанону;

1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)тіазол-5-іл]піперазин-1-іл}-2-(5-метоксііндол-1-іл)етанону;

1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)тіазол-5-іл]піперазин-1-іл}-2-(3-метил[1,2,4]триазол-1-іл)етанону;

1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)тіазол-5-іл]піперазин-1-іл}-2-(3-метоксиметил[1,2,4]триазол-1-іл)етанону;

1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)тіазол-5-іл]піперазин-1-іл}-2-[3-(5-метил[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-[1,2,4]триазол-1-іл]етанону;

1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)тіазол-5-іл]піперазин-1-іл}-2-(3-феніл[1,2,4]триазол-1-іл)етанону;

2-(3-ацетил[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)тіазол-5-іл]піперазин-1-іл}етанону;

2-[3-(1-гідроксіетил)-[1,2,4]триазол-1-іл]-1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)тіазол-5-іл]піперазин-1-іл}етанону;

1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)тіазол-5-іл]піперазин-1-іл}-2-(3-метилпіразол-1-іл)етанону;

1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)тіазол-5-іл]піперазин-1-іл}-2-(3-піридин-2-іл-[1,2,4]триазол-1-іл)етанону;

2-(3-етил-5-метил[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)тіазол-5-іл]піперазин-1-іл}етанону;

2-(5-етил-3-метил[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)тіазол-5-іл]піперазин-1-іл}етанону;
1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)тіазол-5-іл]піперазин-1-іл}-2-імідазо[4,5-b]піридин-3-ілетанону;
2-(3,5-диметил[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(R)-2-(2-гідроксіетил)-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)тіазол-5-іл]піперазин-1-іл}етанону;
1-{(R)-2-(2-гідроксіетил)-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)тіазол-5-іл]піперазин-1-іл}-2-(3-трифторметил[1,2,4]триазол-1-іл)етанону;
2-(3-циклобутил[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(R)-2-(2-гідроксіетил)-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)тіазол-5-іл]піперазин-1-іл}етанону;
2-(3-третбутил[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(R)-2-(2-гідроксіетил)-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)тіазол-5-іл]піперазин-1-іл}етанону;
2-(3-циклопропіл[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(R)-2-(2-гідроксіетил)-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)тіазол-5-іл]піперазин-1-іл}етанону;
2-(3-етил[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(R)-2-(2-гідроксіетил)-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)тіазол-5-іл]піперазин-1-іл}етанону;
2-(5-етил[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(R)-2-(2-гідроксіетил)-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)тіазол-5-іл]піперазин-1-іл}етанону;
1-{(R)-2-(2-гідроксіетил)-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)тіазол-5-іл]піперазин-1-іл}-2-(3-ізопропіл[1,2,4]триазол-1-іл)етанону;
1-{(R)-2-(2-гідроксіетил)-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)тіазол-5-іл]піперазин-1-іл}-2-(3-метил[1,2,4]триазол-1-іл)етанону;
1-{(R)-2-(2-гідроксіетил)-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)тіазол-5-іл]піперазин-1-іл}-2-(5-метил[1,2,4]триазол-1-іл)етанону;
1-{(R)-2-(2-гідроксіетил)-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)тіазол-5-іл]піперазин-1-іл}-2-(3-метоксиметил[1,2,4]триазол-1-іл)етанону та
2-(3-дифторметил[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)тіазол-5-іл]піперазин-1-іл}етанону;
або її сіль.

12. Сполука за п. 1, вибрана з групи, що складається з:
1-{(R)-2-(2-гідроксіетил)-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)тіазол-5-іл]піперазин-1-іл}-2-(3-метилпіразол-1-іл)етанону;
2-(3-етилпіразол-1-іл)-1-{(R)-2-(2-гідроксіетил)-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)тіазол-5-іл]піперазин-1-іл}етанону;
2-(3-циклопропілпіразол-1-іл)-1-{(R)-2-(2-гідроксіетил)-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)тіазол-5-іл]піперазин-1-іл}етанону;
1-{(S)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)тіазол-5-іл]піперазин-1-іл}-2-(3-метилпіразол-1-іл)етанону;
2-(3-етилпіразол-1-іл)-1-{(S)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)тіазол-5-іл]піперазин-1-іл}етанону та
2-(3-циклопропілпіразол-1-іл)-1-{(S)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)тіазол-5-іл]піперазин-1-іл}етанону;
або її сіль.

13. Сполука, що являє собою 1-{(R)-2-гідроксиметил-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)тіазол-5-іл]піперазин-1-іл}-2-(3-метилпіразол-1-іл)етанон; або її сіль.

14. Сполука, що являє собою 2-(3-етил[1,2,4]триазол-1-іл)-1-{(R)-2-(2-гідроксіетил)-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)тіазол-5-іл]піперазин-1-іл}етанон; або її сіль.

15. Сполука, що являє собою 1-{(R)-2-(2-гідроксіетил)-4-[2-трифторметил-4-(2-трифторметилпіримідин-5-іл)тіазол-5-іл]піперазин-1-іл}-2-(3-метил[1,2,4]триазол-1-іл)етанон;
або її сіль.

16. Фармацевтична композиція, що містить як активний агент сполуку за будь-яким з пп. 1-15 або її фармацевтично прийнятну сіль та щонайменше один терапевтично інертний наповнювач.

17. Сполука за будь-яким з пп. 1-15 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування як лікарського засобу.

18. Сполука за будь-яким з пп. 1-15 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у попередженні або лікуванні захворювання, вибраного з групи, що складається з аутоімунних розладів, запальних захворювань, інфекційних захворювань, відторгнення трансплантата, фіброзу, нейродегенеративних розладів та злоякісного новоутворення.

19. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-15 або її фармацевтично прийнятної солі для приготування лікарського засобу для попередження або лікування захворювання, вибраного з групи, що складається з аутоімунних розладів, запальних захворювань, інфекційних захворювань, відторгнення трансплантата, фіброзу, нейродегенеративних розладів та злоякісного новоутворення.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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