

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) 65086 B1

(51) Int.Cl.

A 61 K 31/19 (2006.01)



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 105784

(22) Заявено на 03.08.2001

(24) Начало на действие
на патента от: 12.01.2000

Приоритетни данни

(31) 19900811.6 (32) 12.01.1999 (33) DE

(41) Публикувана заявка в
бюлетин □ 2 на 28.02.2002

(45) Отпечатано на 28.02.2007

(46) Публикувано в бюлетин □ 2
на 28.02.2007

(56) Информационни източници:
WO1994/025013; WO1996/002520;
WO1997/043262; WO1997/047602;
WO1998/006699; WO1998/049145;
WO1998/050363; WO1998/050364;
WO1998/051671; DE 4425144;
WO1996/030333; WO1997/025324;
WO1997/040015; WO1997/047602;
WO1997/017326; EP 0887350; EP 0779284

(62) Разделена заявка от рег. □

(73) Патентоприетел(и):

ABBOTT GMBH & CO. KG, 65205
WIESBADEN, MAX-PLANCK-RING 2 (DE)

(72) Изобретател(и):

Dorothea Starck

D-67059 Ludwigshafen

Hans-Joerg Treiber

D-68782 Bruehl

Liliane Unger

D-67065 Ludwigshafen

Barbara Neumann-Schulz

D-68526 Ladenburg

Kai Blumbach

D-97337 Dettelbach

Dietmar Schoebel

D-68167 Mannheim (DE)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Правда Георгиева Бойкова, 1408 София,
ул. "Димитър Манов" 20

(86) № и дата на РСТ заявка:

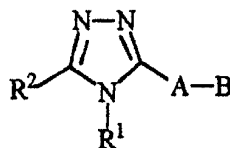
РСТ/EP2000/000177, 12.01.2000

(87) № и дата на РСТ публикация:

WO2000/042036, 20.07.2000

(54) ТРИАЗОЛИ С ДОПАМИН-D₃ РЕЦЕПТОРЕН АФИНИТЕТ

(57) Изобретението се отнася до триазолово съединение с формула



в която R¹, R², А и В имат значенията, посочени в описанието. Съединенията, получени съгласно изобретението, имат висок афинитет към допамин-D₃-рецептор и са подходящи за лечение на болести, които отговарят на влиянието на допамин-D₃-рецепторни лиганди.

12 претенции

BG 65086 B1

**(54) ТРИАЗОЛИ С ДОПАМИН-D₃ РЕЦЕПТО-
РЕН АФИНИТЕТ****Област на техниката**

Изобретението се отнася до триазоли и до използването на тези съединения. Тези съединения притежават ценни терапевтични свойства и могат да се използват за лечение на заболявания, които отговарят на въздействието на допамин D₃ рецепторни лиганди.

Предшестващо състояние на техниката

Съединения от дискутирания тип и които притежават физиологична активност са известни. Във WO 1994/025013, 1996/002520, 1997/043262, 1997/047602, 1998/006699, 1998/049145, 1998/050363, 1998/050364 и 1998/051671 са описани съединения, които действат върху допаминовите рецептори. В DE 44 25 144 A, WO 1996/030333, WO 1997/025324, WO 1997/040015, WO 1997/047602, WO 1997/017326, EP 887 350, EP 779 284 A и Bioorg. & Med. Chem. Letters 9 (1999) 2059-2064, са описани други съединения, които притежават активност като допамин D₃ рецепторни лиганди. В US 4 338 453, 4 408 049 и 4 577 020 са описани триазоли, които притежават антиалергична или антипсихотична активност. Във WO 1993/008799 и WO 1994/025013 са описани съединения от дискутирания тук тип и които съставят ендотелинови рецепторни антагонисти. Други триазоли, които инхибират агрегацията на червените кръвни телца, и които имат хипотензивен ефект са описани в Pharmazie 46 (1991), 109-112. Други триазоли, които притежават физиологична активност са описани в EP 691 342, EP 556 119, WO 1997/010210, WO 1998/024791, WO 1996/031512 и WO 1992/020655.

Невроните получават своята информация посредством G протеинсвързани рецептори, *inter alia*. Има голям брой вещества, които упражняват своя ефект чрез тези рецептори. Едно от тях е допамин.

Много факти около присъствието на допамин и неговата физиологична функция като невронен преносител са известни като несъмнен факт. Смушения в допаминергичната пренасяща система води до заболявания като шизофрения, депресия и болест на Parkinson. Тези и други

заболявания се лекуват с лекарствени средства, които си взаимодействат с допаминовите рецептори.

През 1990, два субтипа допаминови рецептори са ясно дефинирани фармакологично, а именно D₁ и D₂ рецептори.

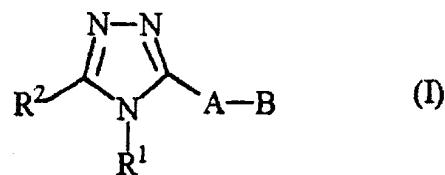
Понастоящем е намерен трети субтип, а именно D₃ рецептор, който изглежда е посредник на някои от ефектите на антипсихотичните средства и средствата анти-Parkinson (J.C. Schwartz et al., *The Dopamine D₃ Receptor as a Target for Antipsychotics*, in *Novel Antipsychotic Drugs*, H.Y. Meltzer, Ed. Raven Press, New York, 1992, pages 135-144; M. Dooley et al., *Drugs and Aging* 1998, 12, 495-514).

Тъй като D₃ рецепторите се експресират главно в лимбичната система, предполага се, че докато селективна D₃ лиганда вероятно би имала свойствата на известни антипсихотични средства, тя не би притежавала техните неврологични странични ефекти с медиатор допамин D₃ рецептора (P. Sokoloff et al., *Localization and Function of the D₃ Dopamin Receptors*, *Arzneim. Forsch. (Drug Res.* 42 (1), 224 (1992); P. Sokoloff et al., *Molecular Cloning and Characterization of a Novel Dopamin Receptor (D₃) as a Target for Neuroleptics*, *Nature*, 347, 146 (1990)).

Техническа същност на изобретението

Неочаквано е намерено, че някои триазоли притежават висок афинитет за допамин D₃ рецептор и нисък афинитет за допамин D₂ рецептор. Тези съединения са следователно селективни D₃ лиганди.

Настоящото изобретение се отнася до съединения с формула (I)



в която R¹ означава H, C₁-C₆ алкил, който може да бъде заместен с OH, OC₁-C₆ алкил, халоген или фенил, C₃-C₆ циклоалкил или фенил,

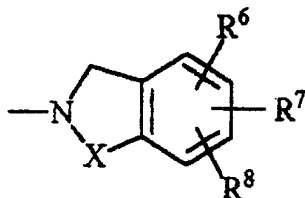
R² означава H, C₁-C₆ алкил, който може да бъде заместен с OH, OC₁-C₆ алкил, халоген или фенил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкилтио, C₂-C₆

алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, халоген, CN, COOR³, CONR³R⁴, NR³R⁴, SO₂R³, SO₂NR³R⁴, или ароматен остатък избран от фенил, нафтил и 5- или 6-атомен хетероциклен остатък с 1, 2, 3 или 4 хетероатома, които са избрани независимо един от друг от O, N и S, като за ароматния остатък е възможно да има един или два заместителя, които са избрани независимо един от друг от C₁-C₆ алкил, който в даден случай е заместен с OH, OC₁-C₆ алкил, халоген или фенил, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, халоген, CN, COR³, NR³R⁴, NO₂, SO₂R³, SO₂NR³R⁴ и фенил, който в даден случай е заместен с един или два остатъка, които са независимо избрани от C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси, NR³R⁴, CN, CF₃, CHF₂ или халоген,

R³ и R⁴ са независимо един от друг H, C₁-C₆ алкил, който в даден случай е заместен с OH, OC₁-C₆ алкил, халоген или фенил, или фенил,

A означава C₄-C₁₀ алкилен или C₃-C₁₀ алкилен, който съдържа поне една група Z, която е избрана от O, S, CONR³, COO, CO, C₃-C₆ циклоалкил и двойна или тройна връзка,

B означава остатък с формула



в която X означава CH₂ или CH₂CH₂,

R⁶, R⁷ и R⁸ независимо един от друг са избрани от H, C₁-C₆ алкил, който в даден случай е заместен с OH, OC₁-C₆ алкил, който в даден случай е заместен с amino, моно- или ди-C₁-C₄ алкиламино, C₁-C₆ алкилтио, халоген или фенил, OH, C₁-C₆ алкокси, OCF₃, OSO₂CF₃, SH, C₁-C₆ алкилтио, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, халоген, CN, NO₂, CO₂R³, SO₂R³, SO₂NR³R⁴, където R³ и R⁴ имат горните значения и могат също заедно с азотния атом, към който те са свързани да образуват наситен или ненаситен хетероцикъл с 5 до 7 пръстенни атоми и 1 или 2 N и/или O хетероатома, CONR³R⁴, NHSO₂R³, NR³R⁴, 5- или 6-атомен карбоцикличен, ароматен или неароматен пръстен и 5- или 6-атомен хетероциклен ароматен или неароматен пръстен с 1 или 2 хетероатома, които са избрани независимо един

от друг от O, N и S, с карбоцикличен или хетероциклен пръстен, който може да има един или два заместителя, избрани независимо един от друг от C₁-C₆ алкил, фенил, фенокси, халоген, C₁-C₆ алкокси, OH, NO₂, CF₃ и CHF₂ и с два от заместителите R⁶, R⁷ и R⁸, които могат заедно с въглеродния атом на фениловия пръстен, към който са свързани, да образуват фенилов, циклопентилов или циклохексолов пръстен, който е кондензиран към фениловия пръстен като е възможно една или две CH или CH₂ групи в кондензиращия пръстен да бъдат заместени с азотен атом, NH или N-(C₁-C₆ алкил) група,

техни соли с физиологично приемливи киселини.

Съединенията съгласно изобретението са селективни допамин D₃ рецепторни лиганди, които действат в лимбичната система по региоселективен начин, и които в резултат на техния нисък афинитет към D₂ рецептори, имат по-малко странични ефекти, които имат класическите невротични средства, които са D₂ рецепторни антагонисти. Поради това съединенията могат да се използват за лечение на заболявания, които отговарят на D₃ лиганди, т.е. те са ефективни за лечение на тези заболявания, при които въздействат (модулирайки) допамин D₃ рецепторите се стига до подобряване на клиничната картина, или до излекуване на заболяването. Примери за такива заболявания са болести на сърдечно-судовата система и бъбреците, болести на централната нервна система, особено шизофрения, емоционални нарушения, невротичен стрес, соматоформни разстройства, психози, паркинсонизъм, разстройства с дефицит на вниманието, хиперактивност у децата, епилепсия, амнезични и познавателни разстройства като увреждане на обучението и паметта (увредена познавателна функция), състояния на безпокойство, деменция, делириум, разстройства на личността, разстройства на съня (например синдром на неспокойни крака), разстройства на сексуалния живот (мъжка импотентност), разстройства на храненето и разстройства с пристрастяване. Освен това те са полезни за лечение на удар.

Разстройствата с пристрастяване включват психологични разстройства и смущения в поведението причинени от злоупотреба с психотропни вещества като лекарства или дроги и други разстройства с пристрастяване като например

компулсивен хазарт (разстройство на контрола на импулсите не винаги класифициран). Пристрастяващи вещества са например: опиоиди (например морфин, хероин, кодеин); кокаин; никотин; алкохол; вещества, които взаимодействат с GABA хлоридния канален комплекс, седативи, хипнотици или транквилизатори например бензодиазепини; LSD; канабиноиди; психомоторни стимулатори като 3,4-метилendioкси-N-метил-амфетамин (екстази); амфетамин и амфетамин-подобни вещества като метилфенидат или други стимулатори включително кофеин. Пристрастяващи вещества със специфично разглеждане са опиоидите, кокаина, амфетамин или амфетамин-подобните вещества, никотина и алкохола.

Съединенията съгласно изобретението се използват за предпочитане за лечение на афективни разстройства; невротични, стресови и соматоформени разстройства и психози напр. шизофрения.

В контекста на настоящото изобретение, следващите изрази имат значенията, дадени във връзка с тях:

Алkil (също в остатъци като алкокси, алкилтио, алкиламино и т.н.) е с права или разклонена верига алкилова група с 1 до 6 въглеродни атоми и особено от 1 до 4 въглеродни атоми. Алкиловата група може да има един или повече заместители, които са избрани независимо един от друг от OH, OS, C₆ алкил, халоген или фенил. В случай на заместител халоген, алкиловата група може, по-специално да включва 1, 2, 3 или 4 халогенни атоми, които могат да бъдат локализирани върху един или повече въглеродни атоми, за предпочитане в алфа или омега позиция. CF₃, CHF₂, CF₂Cl или CH₂F са особено предпочитани.

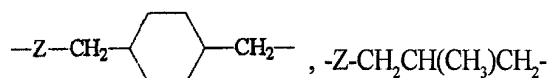
Примери за алкилова група са метил, етил, норм-пропил, изопропил, норм-бутил, изобутил, трет-бутил, т. н.

Циклоалкил, особено C₃-C₆ циклоалкил е

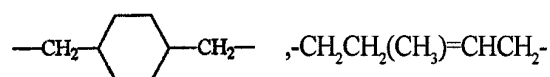
циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклохексил.

Алкиленовите радикали са с права или разклонена верига. Ако А не съдържа група Z, тогава А съдържа от 4 до 10 въглеродни атоми, за предпочитане от 4 до 8 въглеродни атоми. Веригата между триазоловото ядро и групата В тогава има поне 4 въглеродни атоми. Ако А има поне една от тези Z групи, тогава А съдържа от 3 до 10 въглеродни атоми, за предпочитане от 3 до 8 въглеродни атоми.

Когато алкиленовата група съдържа поне една от Z групите, тази или тези групи могат тогава да бъдат подредени в алкиленовата верига на произволно място или в позиция 1 или 2 на А групата (гледано от триазоловия остатък). Остатъците CONR² и COO са за предпочитане подредени така, че карбонилната група във всеки случай да бъде към триазоловия пръстен. Особено се предпочитат съединенията с формула (I), в която А е -Z-C₃-C₆ алкиден, особено -Z-CH₂CH₂CH₂-, -Z-CH₂CH₂CH₂CH₂-, -Z-CH₂CH=CHCH₂-, -Z-CH₂C(CH₃)=CHCH₂-,



или линеен -Z-C₇-C₁₀ алкиленов остатък, със Z свързан с триазоловия пръстен. Z за предпочитане е CH₂, O и особено S. Предпочита се А да бъде -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -CH₂CH₂CH=CHCH₂-,



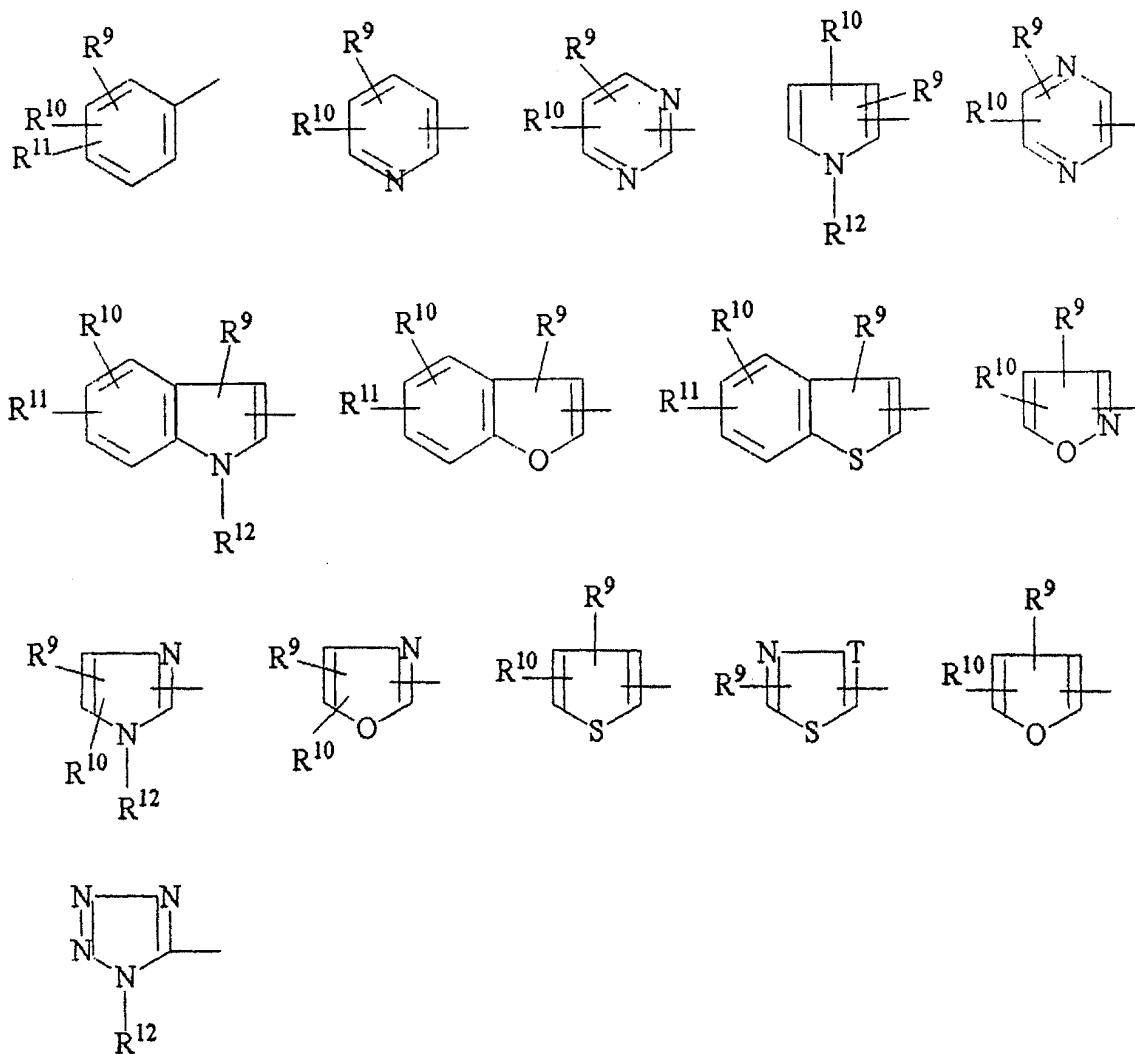
или -CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂-.

Халоген е F, Cl, Br или I, за предпочитане F или Cl.

X за предпочитане е -CH₂CH₂-.

R¹ за предпочитане е H, C₁-C₆ алкил или C₃-C₆ циклоалкил.

Когато R² е ароматен остатък, този остатък е за предпочитане един от следните остатъци:

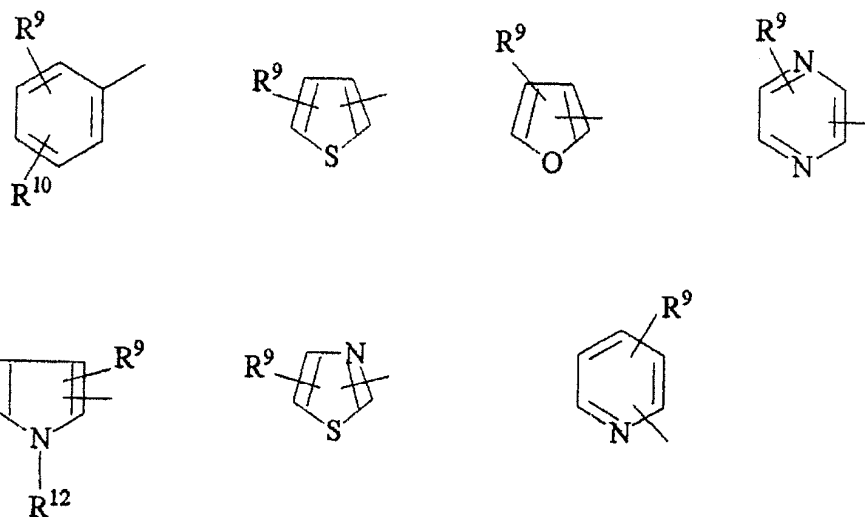


където R⁹ до R¹¹ са H или гореспоменатите заместители на ароматния остатък,
R¹² е H, C₁-C₆ алкил или фенил, и
T е N или CH.

30

Когато фениловият остатък е замесен, заместителите са за предпочитане в m позиция или в p позиция.

Ароматният остатък е особено за предпочитане група с формула:



в която R^9 , R^{10} и R^{12} имат горните значения.

Посочените остатъци фенил, пиридил, тиазолил и пиролил са особено предпочитани.

Остатъците R^9 до R^{11} са за предпочитане H , C_1-C_6 алкил, OR^3 , CN , фенил, който в даден случай е заместен с C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или халоген, CF_3 и халоген и са по-специално H , C_1-C_6 алкил, OR^3 и халоген. В този контекст R^3 има горните значения.

Особено за предпочитане R^2 е H , C_1-C_6 алкил, NR^3R^4 , (R^3 и R^4 са независимо един от друг H или C_1-C_6 алкил), фенил или 5-атомен ароматен хетероциклен остатък, който има 1 или 2 хетероатома, които независимо един от друг са избрани от N , S и O . Хетероцикленият остатък е за предпочитане пиролил или пиридил.

A е за предпочитане C_4-C_{10} алкилен или C_3-C_{10} алкилен, който съдържа поне една група Z , избрана от O , S , COO , CO , двойна връзка и циклохексил.

За предпочитане поне един от остатъците R^6 , R^7 и R^8 е H .

Остатъците R^6 , R^7 и R^8 за предпочитане и независимо един от друг са избрани от H , C_1-C_6 алкил, OH , C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио- C_1-C_6 алкил, халоген, CN , NO_2 , SO_2R^3 , $SO_2NR^3R^4$ и $CONR^3R^4$. Особено за предпочитане кондензираната фенилова група има един или два заместителя, напр. един или два от остатъците R^6 , R^7 и R^8 е/са C_1-C_6 алкил, халоген, CN , NO_2 , SO_2R^3 и особено $SO_2NR^3R^4$, където R^3 и R^4 заедно с N атом, към който са свързани, могат да образуват 5-, 6- или 7-атомен хетероцикъл, който може да съдържа един или два допълнителни хетероатома избрани от N , O или S , освен азотния атом и който може да бъде заместен, напр. пиролидин, пиперидин, морфолин или азепин.

Когато един от остатъците R^6 , R^7 и R^8 е 5- или 6-атомен хетероциклен пръстен, този пръстен тогава е например остатък пиролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиридил, пиримидинил, триазинил, пиролил, тиенил или пиразолил, като пиролил, пиролидинил, пиразолил или тиенил са предпочитани.

Когато един от остатъците R^6 , R^7 и R^8 е карбоцикличесен остатък, този остатък е в частност фенил, циклопентил или циклохексил.

Особено предпочитани са съединения с формула (I), в която

R^1 е H , C_1-C_6 алкил или фенил,

R^2 е H , C_1-C_6 алкил, фенил, тиенил, фуранил, пиридил, пиролил, тиазолил или пиразинил,

A е $-SC_3-C_{10}$ алкилен, който в даден случай може да съдържа двойна връзка и

R^6 , R^7 и R^8 са избрани от H , C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси, халоген, $SO_2NR^3R^4$, CN , NO_2 , CF_3 , $CONR^3R^4$, CHF_2 , OSO_2CF_3 , OCF_3 и $NHSO_2-C_1-C_6$ алкил.

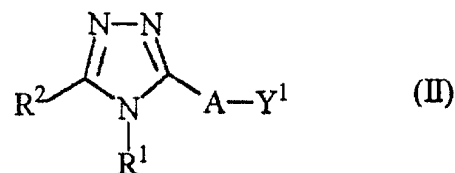
Особено се предпочита X да е CH_2CH_2 .

Изобретението се отнася и до присъединителни с киселини соли на съединенията с формула (I) с физиологично приемливи киселини. Примери за подходящи физиологично приемливи органични и неорганични киселини са солна киселина, бромоводородна киселина, фосфорна киселина, сярна киселина, оксалова киселина, малеинова киселина, фумарова киселина, млечна киселина, винена киселина, адипинова киселина или бензоена киселина. Други киселини, които могат да се използват са описани в Fortschritte der Arzneimittelforschung [Advances in pharmaceutical research], volume 10, pages 224 ff., Birkhauser Verlag, Basle and Stuttgart, 1966.

Съединенията с формула (I) могат да притежават един или два центъра на асиметрия. Изобретението включва не само рацематите, но също и релевантните енантиомери и диастереомери. Съответните тавтомерни форми също са включени в изобретението.

Методът за получаване на съединенията с формула (I) се състои във

а) взаимодействие на съединение с формула (II)

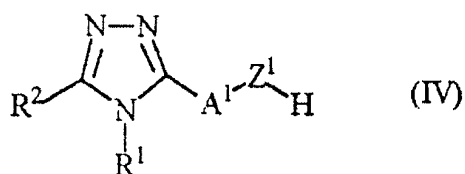


в която Y^1 е обичайна напускаща група като халоген, алкилсулфонилокси, арилсулфонилокси, и т.н., със съединение с формула (III)



или

б) взаимодействие на съединение с формула (IV)

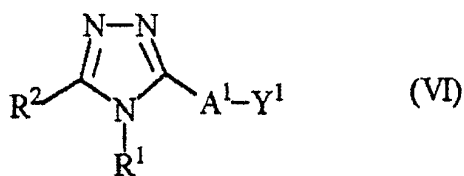


в която Z^1 е O или S и A^1 е C_1 - C_{10} алкилен или връзка, със съединение с формула (V)

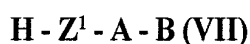


в която Y^1 има горните значения и A^2 е C_2 - C_{10} алкилен, като A^1 и A^2 заедно имат 3 до 10 въглеродни атоми и A^1 и/или A^2 , където е подходящо съдържа поне една Z група, или

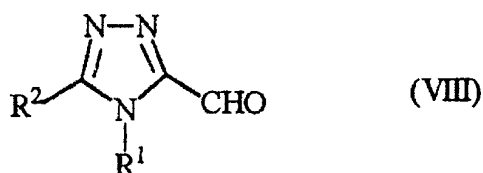
c) взаимодействие на съединение с формула (VI)



в която Y^1 и A^1 имат горните значения, със съединение с формула (VII)



в която Z^1 има горните значения, или d) обръщане полярността на съединение с формула (VIII)



като се използват реагенти, които са известни в литературата като 1,3-пропандитиол, KCN/вода, TMSCN (триметилсилилцианид) или KCN/морфолин, както е описано например в

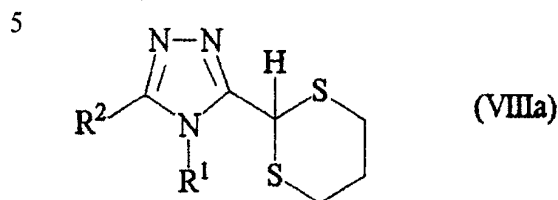
Albright, Tetrahedron, 1983, 39, 3207, или D. Seebach, Synthesis, 1969, 17 und 1979, 19, или

H. Stetter, Angew. Chem. Int. Ed., 1976, 15, 639 или

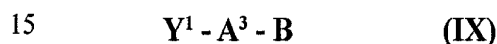
van Niel et al., Tetrahedron, 1989, 45, 7643 или

Martin et al., Synthesis, 1979, 633,

като се получава продукт с формула (VIIIa) (като се използва 1,3-пропандитиол съгласно примера)

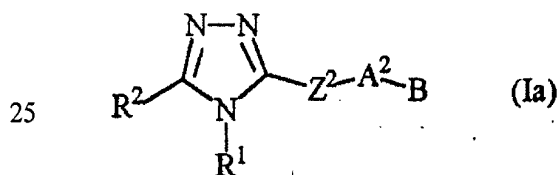


и след това удължаване на веригата със съединение с формула (IX)



в която Y^1 има горните значения и

A^3 е C_3 - C_9 алкилен, който може да съдържа група Z, като след премахване на защитната група или редукция се получава съединение с формула (Ia)



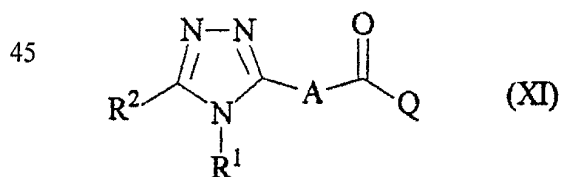
в която Z^2 е CO или метиленова група и Z^2 и A^2 заедно имат от 4 до 10 въглеродни атоми, или

e) взаимодействие на съединение с формула (VIII) със съединение с формула (X)



в която Y^2 е фосфоран или фосфонов естер, по аналогия с обичайните методи, както са описани, например в Houben Weyl "Handbuch der Organischen Chemie" [Textbook of Organic Chemistry], 4th Edition, Thieme Verlag Stuttgart, Volume V/1b, p. 383 ff or Vol. V/1c, p. 575 ff, или

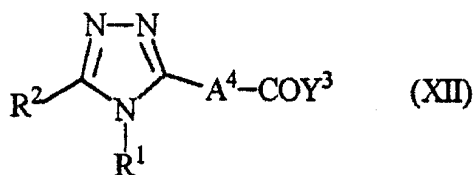
f) взаимодействие на съединение с формула (XI)



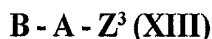
в която Q е H или OH,

със съединение с формула (III) при условия на редукция по метод, аналогичен на известните от литературата, например както е описано в *J. Org. Chem.*, 1986, 50, 1927, или WO 1992/020655.

Методът за получаване на съединение с формула (I), където А включва групите COO или CONR³, се състои във взаимодействие на съединение с формула (XII)



в която Y³ е OH, ОС₁-С₆ алкил, Cl или заедно с CO е активирана карбоксилна група и А⁴ е С₀-С₉ алкилен, със съединение с формула (XIII)



в която Z³ е OH или NHR³.

Съединения с формула В-Н могат да се получат както е описано например в

Synth. Commun., 1984, 14, 1221,

S. Smith et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2859,

WO 1997/047602 или WO 1992/000655, или

J. Med. Chem., 1987, 30, 2111 и 2208 и 1999, 42, 118.

Съединенията с формула (IV) са или известни или могат да се получат по известни методи, както са описани, например в *A.R. Katritzky, C.W. Rees (ed) "Comprehensive Heterocyclic Chemistry"*, Pergamon Press, или *"The Chemistry of Heterocyclic Compounds"*, *J. Wiley & Sons Inc. NY* и литературата, която е цитирана там, или *S. Kubota et al., Chem. Pharm. Bull.*, 1975, 23, 955 или *Vosilevskii et al., Izv. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim.*, 1975, 23, 955.

В горните формули R¹, R², R⁶, R⁷, R⁸, А, В и X имат дадените значения във връзка с формула (I).

Съединенията съгласно изобретението и изходните продукти и междинни съединения, също могат да се получат аналогично на методите, които са описани в патентните публикации споменати в началото.

Горните взаимодействия най-общо се провеждат в разтворител, при температура между

стейна температура и температурата на кипене на използвания разтворител. Примери за разтворители, които могат да се използват са естери като етилацетат, етери като диетилов етер или тетраhydroфуран, диметилформамид, диметилсулфоксид, диметоксиетан, толуен, ксилен, ацетонитрил, кетони като ацетон или метилетилкетон, или алкохоли като етанол или бутанол.

При желание реакциите могат да се проведат в присъствие на киселинносвързващо средство. Подходящи киселинносвързващи средства са неорганични основи като натриев карбонат или калиев карбонат или натриев хидрогенкарбонат или калиев хидрогенкарбонат, натриев метоксид, натриев етоксид, натриев хидрат или органометални съединения като бутилитий или алкилмагнезиеви съединения, или органични основи, като триетиламин или пиридин. Последният може да се използва едновременно и като разтворител.

Метод f) се извършва при условия на редукция, например като се използва натриев борохидрид, натриев цианоборохидрид или триацетоксиборохидрид, в даден случай в кисела среда или в присъствие на Люисова киселина като цинков хлорид или чрез каталитично хидрогениране.

Суровият продукт се изолира по обичаен начин, например чрез филтриране, дестилация на разтворителя или екстракция из реакционната смес, и т.н. Получените съединения могат да се пречистват по обичаен начин, например чрез прекристализация из разтворител, чрез хроматография или чрез превръщане в присъединително с киселина съединение.

Присъединителните с киселина соли се получават по обичаен начин чрез смесване на свободната основа със съответната киселина, в даден случай в разтвор в органичен разтворител, например нисш алкохол, като метанол, етанол или пропанол, етер като метил-трет-бутилов етер, кетон като ацетон или метилетилкетон, или естер като етилацетат.

За лечение на гореспоменатите болести, съединенията съгласно изобретението се прилагат орално или парентерално (подкожно, венозно, мускулно или перитонеално) по обичаен начин. Приложението може да се извърши също през назофарингеалното пространство както се използват пари или спрейове.

Дозировката зависи от възрастта, състоянието и теглото на пациента и от типа на приложение. Като правило, дневната доза на активното съединение е от около 10 до 1000 mg за пациент и ден, когато се прилагат орално и от около 1 до около 500 mg за пациент и ден, когато се прилагат парентерално.

Изобретението се отнася също до фармацевтични средства, които съдържат съединенията съгласно изобретението. В обичайните фармакологични форми на приложение, тези фармацевтични средства се намират в твърда или течна форма например като таблетки, филм-таблети, капсули, прахове, гранули, обвити в захар таблетки, супозитории, разтвори или спрейове. В този контекст, активното вещество може да бъде дообработено заедно с обичайните фармакологични спомагателни вещества, като свързващи средства за таблетки, пълнители, консерванти, разпадащи таблетката средства, средства регулиращи течливостта, пластификатори, умокрящи средства, диспергиращи средства, емулгатори, разтворители, забавящи освобождаването средства, антиоксиданти и/или газове-пропеланти (виж H.Sucker et al., Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Получените като резултат форми за приложение съдържат активното съединение в количество от 1 до 99 тегловни %.

Следващите примери служат да обяснят изобретението без да го ограничават.

Примери за изпълнение на изобретението

Пример 1.

6,7-диметокси-2-{3-[(4-метил-5-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сулфанил]пропил}-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин

1А. Получаване на изходните продукти

2-(3-хлоропропил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин

В продължение на 4 h при разбъркване, 7,2 g (37 mmol) 6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин се нагрява заедно с 4,05 ml (40 mmol) 1-бромо-3-хлоропропан, 11,3 g (81 mmol) калиев карбонат и 610 mg (40 mmol) натриев йодид в 250 ml ацетонитрил при 70°C. След като реакцията завърши, разтворителят се дестилира, към остатъка се прибавя вода и се екстрахира с метиленхлорид. Обединените органични фази се сушат и концентрират и суровият продукт се пре-

чиства чрез хроматография върху силикагел (подвижна фаза: метиленхлорид/ метанол = 9/1). Получава се 4,8 g (45% от теор.) жълтеникаво масло.

¹H-NMR (CDCl₃): делта = 2,0 (m, 2H), 2,6-2,8 (m, 6H), 3,5 (s, 2H), 3,6 (t, 2H), 3,8 (2s, 6H), 6,5 (s, 1H), 5,6 (s, 1H).

C₁₄H₂₀ClNO₂ (269).

1В. Получаване на крайния продукт

10 В продължение на 5 h, 380 mg (1,7 mmol) 3-меркапто-4-метил-5-фенил-1,2,4(4Н)-триазол се нагрява с 450 mg (1,7 mmol) хлорирана основа 1А и 40 mg (1,7 mmol) литиев хидроксид в 5 ml DMF при 100°C и разбъркване. За дообработка се смесва с 50 ml вода, екстрахира се няколко пъти с метил-трет-бутилов етер, обединените органични фази се сушат, изпаряват и пречистват чрез хроматография върху силикагел (подвижна фаза: метиленхлорид/2-5% метанол).
15 Добив 0,2 g (49% от теор.).

¹H-NMR (CDCl₃): делта = 2,1 (q, 2H), 2,6 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 3,3 (t, 2H), 3,5 (m, 2H), 3,6 (s, 3H), 3,8 (2s, 6H), 6,3 (s, 1H), 6,5 (s, 1H), 7,5 (m, 3H), 7,8 (m, 2H).

25 Съединението съгласно заглавието се получава чрез обработка с етерна солна киселина. C₂₃H₂₈N₄O₂S x HCl Т. т. 180-183°C.

Пример 2.

6-метокси-2-{3-[(4-метил-5-пирол-2-ил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сулфанил]пропил}-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин

2А. Получаване на изходното съединение
2-(3-хлоропропил)-6-метокси-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин

35 Горното вещество се получава като се използва 6-метокси-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин по аналогичен начин на 1А.

¹H-NMR (CDCl₃): делта = 2,0 (q, 2H), 2,5-2,6 (m, 4H), 2,9 (m, 2H), 3,5 (s, 2H), 3,6 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 6,6 (d, 1H), 6,7 (dd, 1H), 6,9 (d, 1H).

2В. Получаване на крайния продукт

Получаването се извършва аналогично на пример 1, чрез взаимодействие на хлорираната основа получена в пример 2А с 3-меркапто-4-метил-5-(2-пирилил)-1,2,4(4Н)-триазол. Добив: 52% от теоретичния.

C₂₀H₂₅N₃OS (383,5) Т. т. 179-181°C.

Пример 3.

2-{3-[(4-метил-5-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сулфатил]пропил}-6-метокси-1,2,3,4-тетра-

хидроизохинолин

3А. Получаване на изходния продукт

3-(3-хлоропропилмеркапто)-4-метил-5-фенил-1,2,4(4Н)-триазол

Суспензия от 2,6 g (16,5 mmol) 1-бромо-3-хлоропропан, 0,22 g (1,5 mmol) натриев йодид, 2,7 g (15 mmol) 3-меркапто-4-метил-5-фенил-1,2,4(4Н)-триазол и 2,1 g (15 mmol) калиев карбонат в 70 ml етанол се нагрива до кипене в продължение на 1 h. След филтриране на горещо, филтратът се концентрира, прибавя се вода и се екстрахира с дихлорометан. Обединените органични фази се сушат, филтрират и концентрират и остатъкът се хроматографира (подвижна фаза: метиленхлорид/2% метанол). Добив 1,35 g (34% от теор.) като бяло твърдо вещество.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): делта = 2,3 (q, 2H), 3,4 (t, 2H), 3,6 (s, 3H), 3,7 (t, 2H), 7,5-7,7 (m, 5H).

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{S}$ (267,8) Т. т. 137-141°C.

3В. Получаване на крайния продукт

В продължение на 4 h, 0,7 g (2,5 mmol) от съединение 3А, описано по-горе се разбърква с 0,6 g (2,5 mmol) 6-метокси-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин сол с оксалова киселина в присъствие на 1,1 ml (7,5 mmol) триетиламин и каталитични количества натриев йодид в 6 ml бутанол при 120°C. След като завърши реакцията, сместа се обработва чрез екстракция с вода и метилов трет-бутилов етер, суши се над натриев сулфат и се концентрира, суровият продукт се хроматографира върху силикагел (подвижна фаза: метиленхлорид с 0-3% метанол). Изолира се 110 mg бяло твърдо вещество.

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{OS}$ (394,5) MS (m/z): 395 [M]⁺.

Пример 4.

2-{3-[(4-метил-5-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сулфанил]пропил}-7-(пиперидин-1-илсулфонил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин

4А. Получаване на N-ацетил-7-(пиперидин-1-илсулфонил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин

21,1 g (77 mmol) 2-ацетил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-7-сулфонилхлорид (получен както е описано в G. Grunewald et al., J. Med. Chem., 1999, 42, 118-134) в 50 ml THF се прибавя на капки към разтвор на 6,0 g (70 mmol) пиперидин и 10,9 g (84 mmol) диизопропилетиламин в 230 ml THF, и сместа се нагрива под обратен хладник в продължение на 2 h. След като реакцията завърши, разтворителят се отстранява под вакуум, остатъкът се смесва с дихлорометан/

вода, и след алкализирание с 10%-ен разтвор на натриев хидроксид и разделяне на фазите, органичната фаза се суши над натриев сулфат. Суровият продукт останал след филтриране и отстраняване на разтворителя се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (подвижна фаза: метиленхлорид с 3% метанол).

Добив: 18,6 g (57,6 mmol); 82%. Т. т. 171-174°C.

4В. 7-(пиперидин-1-илсулфонил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин

Съединението, описано по-горе се нагрива до кипене с 50% концентрирана солна киселина в продължение на 2 h. Продуктът образува бяла утайка при охлаждане. Остатъкът се изолира, промива се с вода, разтваря се в диетилов етер и се суши под вакуум. Добив: 12,1 g (38,2 mmol), 56% от теор.

4С. 2-(3-хлоропропил)-7-(пиперидин-4-илсулфонил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин

В DMF при 40°C се разтварят 12,1 g (38,2 mmol) 7-(пиперидин-1-илсулфонил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин и 8,4 g (84 mmol) триетиламин, на капки се прибавя 9,0 g (57,2 mmol) 1-бромо-3-хлоропропан, и сместа се разбърква при 50°C в продължение на 7 h. За преработка, сместа се концентрира и остатъкът се разбърква във вода и се екстрахира с дихлорометан. Суши се над натриев сулфат, филтрира се и разтворителят се отстранява чрез пречистване чрез хроматография (силикагел; подвижна фаза: метиленхлорид с 3% метанол), като се получава 11,7 g (323,7 mmol) жълтеникаво масло. Добив: 86% от теор.

4Д. Получаване на крайното съединение

В 77 ml DMF, при 100°C, в продължение на 3 h се нагриват 10,0 g (28,0 mmol) от хлорираната основа 4С, описана по-горе, 6,4 g (28 mmol) 3-меркапто-4-метил-5-фенил-4Н-1,2,4-триазол и 0,7 g (28,0 mmol) литиев хидроксид. След като завърши взаимодействието, разтворителят се отстранява и остатъкът се смесва с вода и се екстрахира с етилацетат. Обединените органични фази се сушат над натриев сулфат, филтрират и изпаряват. След хроматография на суровия продукт (силикагел; подвижна фаза: метиленхлорид с 0-5% метанол) се получава 3,9 g (7,5 mmol) бяло твърдо вещество. Добив: 27% от теор.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): делта = 1,4 (m, 2H), 1,7

(m, 4H), 2,1 (q, 2H), 2,7 (t, 2H), 2,8 (t, 2H), 3,0 (m, 6H), 3,35 (t, 2H), 3,6 (s, 3H), 3,7 (s, 2H), 7,2 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,5 (m, 4H), 7,7 (m, 2H).

$C_{26}H_{33}N_5O_2S_2$, (511,7) MS (m/z): 512,3 [M+H]⁺ Т. т. 105-108°C.

Пример 5.

2-[4-(4-метил-5-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)бутил]-7-(морфолин-4-илсулфонил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин хидрохлорид

Получаване на изходното съединение

5А. N-ацетил-7-(морфолин-4-илсулфонил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин

Съединението съгласно заглавието се получава както е описано в пример 4А чрез взаимодействие на морфолин с 2-ацетил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-7-сулфонилхлорид в присъствие на диизопропиламин в THF и чрез нагряване с 50%-на концентрирана солна киселина и след алкална обработка превръщане в съответния 7-(морфолин-4-илсулфонил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин.

$C_{13}H_{18}N_2O_3S$ (282) MS (m/z): 283 [M+H]⁺

5В. 2-(3-хлоропропил)-7-(морфолин-4-илсулфонил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин

В DMF при 40°C се разтварят 1,2 g (4,4 mmol) 7-(морфолин-4-илсулфонил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин и 1,0 g (10 mmol) триетиламин, на капки се прибавя 1,1 g (6,6 mmol) 1-бromo-3-хлоропропан, и сместа се разбърква при 40°C в продължение на 3 h. За обработка, сместа се концентрира и остатъкът се разбърква във вода и се екстрахира с метил-третбутилов етер. След сушене над натриев сулфат, филтриране и отстраняване на разтворителя и последващо пречистване чрез хроматография (силикагел; подвижна фаза: метиленхлорид с 2% метанол) се получава 0,7 g (2 mmol) безцветно масло. Добив: 46% от теор.

¹H-NMR (CDCl₃): делта = 2,0 (q, 2H), 2,7 (t, 2H), 2,8 (t, 2H), 3,0 (m, 6H), 3,6-3,8 (m, 8H), 7,3 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,5 (d, 1H).

$C_{16}H_{23}N_2O_3S$ (359)

Получаване на крайното съединение

280 mg (1 mmol) 2-[4-метил-5-фенил-1,2,4-(4Н)-триазол-3-ил]-1,3-дитаин (описан във WO 1999/002503 се разтваря в 2,5 ml сух THF, и при -70°C, с прибавяне на 0,15 g натриев йодид, се обработва с 0,75 ml (1,2 mmol) 15%-ен разтвор на бутиллитий в норм.-хексан. След разбъркване при -70°C в продължение на 45 min,

на капки се прибавя 0,37 g (1 mmol) 2-[3-хлоропропил]-7-(морфолин-4-илсулфонил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин 5В разтворен в THF. Сместа след това бавно се затопля до стайна температура и след това се нагрява при 40°C в продължение на 90 min, за да се достигне пълно завършване на превръщането. Обработката се състои в прибавяне към лед/вода и екстрахиране няколко пъти с метиленхлорид. След сушене и концентрация, се получава 0,5 g (82% от теор.) заместен дитаин, и след това се хидрогенира с ранейникел и водород в тетраhydroфуран при 40°C за период от 3 h. След отстраняване на катализатора остатъкът се пречиства чрез хроматография (силикагел, метиленхлорид с 5% метанол). Добив 120 mg (28% от теор.).

¹H-NMR (CDCl₃): делта = 1,8 (m, 2H), 2,0 (q, 2H), 2,6 (m, 2H), 2,7 (t, 2H), 2,9 (t, 2H), 3,0 (m, 6H), 3,6 (s, 3H), 3,7 (m, 6H), 7,2 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,5 (m, 4H), 7,7 (m, 2H).

Съединението съгласно заглавието се получава чрез прибавяне на етер, наситен с HCl.

$C_{26}H_{33}N_5O_3S.HCl$ (513,6) Т. т. 87-89°C.

Следващите съединения се получават по аналогичен начин.

Пример 6.

1-(4-метил-5-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-4-(7-(пиперидин-1-илсулфонил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-2-ил)бутан-1-он

$C_{27}H_{33}N_5O_3S$ (507,7) MS: 508,3 [M+H]⁺.

Пример 7.

2-{3-[(4-метил-5-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сулфанил]пропил}-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-7-карбонитрил

$C_{22}H_{23}N_5S$ (389,5) Т. т. 116-118°C.

Пример 8.

5-[2-(диетиламонио)етокси]-2-{3-[(4-метил-5-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сулфанил]пропил}-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин дихидрохлорид

$C_{27}H_{37}N_5OS.2HCl$ (552,6) Т. т. 110-112°C.

Пример 9.

N-бензил-2-(3-{4-метил-5-(4-метил-1,3-триазол-5-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сулфанил]пропил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-7-сулфонамид

$C_{26}H_{30}N_6O_2S_3$ (554,8) Т. т. 67-70°C.

Пример 10.

N-бензил-2-{3-[(4-метил-5-пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сулфанил]пропил}-

- 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-сульфонамид
 $C_{27}H_{30}N_6O_2S_2 \cdot 2HCl$ (607,6) Т. т. 81-84°C.
 Пример 11.
 5-метокси-2-{-[(4-метил-5-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сульфанил]пропил}-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин
 $C_{22}H_{26}N_4OS$ (394,5) Т. т. 73-75°C.
 Пример 12.
 2-{3-[(4-метил-5-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сульфанил]пропил}-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин
 $C_{21}H_{24}ClN_5O_2S$ (466) Т. т. 190-192°C.
 Пример 13.
 2-{3-[(4-метил-5-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сульфанил]пропил}-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин
 ^1H-NMR ($CDCl_3$): дельта = 2,1 (q, 2H), 2,65 (t, 2H), 2,7 (t, 2H), 2,9 (t, 2H), 3,4 (t, 2H), 3,5 (s, 3H), 3,7 (s, 2H), 7,0 (m, 1H), 7,2 (m, 3H), 7,5 (m, 3H), 7,7 (m, 2H).
 $C_{21}H_{24}N_4S$ (365,5).
 Пример 14.
 2-(3-{[4-метил-5-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сульфанил]пропил}-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин
 ^1H-NMR ($CDCl_3$): дельта = 2,1 (q, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,7 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,9 (t, 2H), 3,4 (t, 2H), 3,5 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 7,0 (m, 1H), 7,1 (m, 3H), 8,9 (s, 1H).
 $C_{19}H_{23}N_5S_2$ (386,5).
 Пример 15.
 2-{3-[(4-метил-5-пиридин-3-ил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сульфанил]пропил}-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин дихлорид
 $C_{20}H_{23}N_5S_2 \cdot 2HCl$ (438,4) Т. т. 87-89°C.
 Пример 16.
 7-[(диметиламино)сульфонил]-2-{3-[(4-метил-5-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сульфанил]пропил}-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин
 ^1H-NMR ($CDCl_3$): дельта = 2,1 (q, 2H), 2,65 (m, 8H), 2,75 (t, 2H), 3,0 (t, 2H), 3,3 (t, 2H), 3,6 (s, 3H), 3,7 (s, 2H), 7,2 (d, 1H), 7,4-7,6 (m, 7H).
 $C_{23}H_{29}N_5O_2S_2$ (472,6).
 Пример 17.
 7-[(диметиламино)сульфонил]-2-(3-{[4-метил-5-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сульфанил]пропил}-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин
 ^1H-NMR ($CDCl_3$): дельта = 2,1 (q, 2H), 2,5 (s, 3H), 2,6-2,8 (m, 10H), 2,9 (m, 2H), 3,4 (t, 2H), 3,5 (s, 3H), 3,7 (s, 2H), 7,2 (m, Ш), 7,5 (m, 2H), 8,9 (s, 1H).
 $C_{21}H_{28}N_6O_2S_3$ (493,7).
 Пример 18.
 Метиллов 2-{3-[(4-метил-5-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сульфанил]пропил}-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-карбоксилат оксалат
 $C_{23}H_{27}N_4O_2S \cdot C_2HO_4$ (512,6) Т.т. 160-163°C.
 Пример 20.
 2-(3-{[4-метил-5-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сульфанил]пропил}-7-(пиперидин-1-илсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин
 ^1H-NMR ($CDCl_3$): дельта = 1,4 (m, 2H), 1,7 (m, 4H), 2,1 (q, 2H), 2,5 (s, 3H), 2,6 (t, 2H), 2,7 (t, 2H), 3,0 (m, 6H), 3,3 (t, 2H), 3,5 (s, 3H), 3,6 (s, 2H), 7,2 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,5 (d, 1H), 8,9 (s, 1H).
 $C_{24}H_{32}N_6O_2S_3$ (532,8).
 Пример 21.
 2-{3-[(4-метил-5-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-сульфанил]пропил}-7-(фенилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин
 ^1H-NMR ($CDCl_3$): дельта = 2,1 (q, 2H), 2,6 (t, 2H), 2,7 (t, 2H), 2,9 (t, 2H), 3,35 (t, 2H), 3,5 (s, 3H), 3,6 (m, 2H), 7,2 (d, 1H), 7,4-7,7 (m, 10H), 7,9 (d, 2H).
 $C_{27}H_{28}N_4O_2S_2$ (504,7).
 Пример 22.
 2-(3-{[4-метил-5-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сульфанил]пропил}-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил фенилсульфон
 ^1H-NMR ($CDCl_3$): дельта -2,1 (q, 2H), 2,5 (s, 3H), 2,7 (t, 2H), 2,8 (t, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,4 (t, 2H), 3,5 (s, 3H), 3,65 (m, 2H), 7,2 (d, 3H), 7,4-7,7 (m, 5H), 7,9 (d, 2H), 8,9 (s, 3H).
 $C_{25}H_{29}N_5O_2S_3$ (525,7).
 Пример 23.
 2-{3-[(4-метил-5-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сульфанил]пропил}-7-(морфолин-4-илсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин
 ^1H-NMR ($CDCl_3$): дельта = 2,1 (q, 2H), 2,7 (t, 2H), 2,8 (t, 2H), 3,0 (t, 4H), 3,35 (t, 2H), 3,6 (s, 3H), 3,7 (m, 6H), 7,3 (m, 1H), 7,4-7,6 (m, 5H), 7,9 (d, 2H).
 $C_{25}H_{31}N_5O_3S_2$ (525,7).
 Пример 24.
 2-[4-(4-метил-5-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)бутил]-7-(фенилсульфонил)-1,2,3,4-тетра-

хидроизохинолин

$C_{28}H_{30}N_4O_2S$ (486,6).

Пример 25.

2-{3-[(4-метил-5-пиридин-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-сулфанил]пропил}-N-фенил-1,2,3,4-тетраhydroизохинолин-7-сулфонамид

1H -NMR ($CDCl_3$): делта = 1,3 (m, NH), 2,1 (q, 2H), 2,6 (m, 4H), 2,8 (t, 2H), 3,3 (t, 2H), 3,6 (s, 3H), 3,7 (m, 6H), 7,3 (m, 1H), 7,4-7,6 (m, 5H), 7,9 (d, 2H).

$C_{26}H_{28}N_6O_2S_2$ (520,7) Т.т. 58-61°C.

Пример 26.

2-(3-{[4-метил-5-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]сулфанил}пропил)-N-фенил-1,2,3,4-тетраhydroизохинолин-7-сулфонамид

1H -NMR ($CDCl_3$): делта = 2,1 (q, 2H), 2,5 (s, 3H), 2,7 (m, 4H), 2,9 (m, 2H), 3,3 (t, 2H), 3,5 (s, 3H), 3,6 (s, 32H), 7,0-7,2 (m, 6H), 7,5 (m, 2H), 8,9 (s, 1H).

$C_{25}H_{28}N_6O_2S_3$ (540,7). Т.т. 77-81°C.

Пример 27.

2-(3-{[5-(2,4-диметокси)фенил]-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]сулфанил}пропил)-7-(метилсулфонил)-1,2,3,4-тетраhydroизохинолин

1H -NMR ($CDCl_3$): делта = 2,2 (q, 2H), 2,9 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,1 (m, 2H), 3,3 (m, 5H), 3,7 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,9 (s, 2H), 6,5 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,8 (d, 1H).

$C_{24}H_{30}N_4O_4S_2$ (502,7) MS: 503,5 [M+H]⁺.

Пример 28.

6,7-дихлоро-2-{3-[(4-метил-5-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сулфанил]пропил}-1,2,3,4-тетраhydroизохинолин

$C_{21}H_{22}Cl_2N_4S$ (433,4) Т.т. 138-139°C.

Пример 29.

7,8-дихлоро-2-{3-[(4-метил-5-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сулфанил]пропил}-1,2,3,4-тетраhydroизохинолин хидрохлорид

1H -NMR ($CDCl_3$): делта = 2,1 (q, 2H), 2,7 (m, 4H), 2,9 (t, 2H), 3,3 (t, 2H), 3,6 (s, 3H), 3,7 (s, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,5 (m, 3H), 7,7 (m, 2H), [свободна основа].

Утаяване като сол с етерна HCl води до получаване на съединението съгласно заглавието.

$C_{21}H_{22}Cl_2N_4S \cdot xHCl$ (469,9) Т.т. 109°C.

Пример 30.

7-циано-2-[4-(4-метил-5-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)бутил]-1,2,3,4-тетраhydroизохино-

лин хидрохлорид

$C_{23}H_{25}N_5 \cdot HCl$ (407,9) Т.т. 175°C.

Пример 31.

2-{3-[(4-метил-5-тиен-3-ил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сулфанил]пропил}-6-(трифлуорометил)-1,2,3,4-тетраhydroизохинолин хидрохлорид

$C_{20}H_{21}F_3N_4S_2 \cdot Cl \cdot xHCl$ (475) Т.т. 184-185°C.

Пример 32.

1-{2-[3-({4-метил-5-[4-(трифлуорометил)фенил]-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]сулфанил)пропил]-1,2,3,4-тетраhydroизохинолин-7-ил}етанон

1H -NMR ($CDCl_3$): делта = 2,15 (q, 2H), 2,4 (s, 3H), 2,7 (t, 2H), 2,8 (t, 2H), 3,0 (t, 2H), 3,3 (t, 2H), 3,6 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 7,1 (d, 1H), 7,6-7,8 (m, 6H).

$C_{24}H_{25}F_3N_4OS$ (474,5).

Хидрохлоридът на съединението съгласно заглавието се получава чрез обработване с етерна солна киселина.

Т.т. 183°C.

Пример 33.

6,7-дихлоро-2-(3-{[4-метил-5-(4-метил-фенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]сулфанил}пропил)-1,2,3,4-тетраhydroизохинолин хидрохлорид

1H -NMR ($CDCl_3$): делта = 2,1 (q, 2H), 2,4 (s, 3H), 2,7 (m, 4H), 2,8 (t, 2H), 3,3 (t, 2H), 3,5 (s, 2H), 3,6 (s, 3H), 7,1 (s, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,3 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), [свободна основа].

Съединението съгласно заглавието се получава чрез обработка с етерна солна киселина.

$C_{22}H_{24}Cl_2N_4S \cdot HCl$ (483,9) Т.т. 207-210°C.

Пример 34.

6-хлоро-2-{3-[(4-метил-5-фенил-1,2,4-триазол-3-ил)-сулфанил]пропил}-1,2,3,4-тетраhydroизохинолин хидрохлорид

1H -NMR ($CDCl_3$): делта = 2,1 (q, 2H), 2,4 (s, 3H), 2,7 (m, 4H), 2,8 (t, 2H), 3,3 (t, 2H), 3,5 (s, 2H), 3,6 (m, 5H), 6,9 (d, 1H), 7,1 (m, 2H), 7,5 (d, 3H), 7,5 (d, 2H), [свободна основа].

Утаяване като сол с етерна HCl води до получаване на съединението съгласно заглавието.

$C_{21}H_{23}ClN_4S \cdot HCl$ (435,4) Т.т. 188-191°C.

Пример 35.

2-(3-{[4-метил-5-(1-метил-1Н-пирол-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]сулфанил}пропил)-7-(пиперидин-1-илсулфонил)-1,2,3,4-тетраhydroизохинолин

1H -NMR ($CDCl_3$): делта = 1,4 (m, 1H), 1,7 (m, 4H), 2,1 (q, 2H), 2,7 (t, 2H), 2,8 (t, 2H), 3,0 (m, 6H), 3,35 (t, 2H), 3,6 (s, 3H), 3,7 (s, 2H), 3,9

(s, 3H), 6,2 (m, 1H), 6,4 (m, 1H), 6,8 (m, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,5 (m, 2H).

$C_{25}H_{34}N_6O_2S_2$ (514,7) Т.т. 96-100°C.

Пример 36.

2-[4-(4-метил-5-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)бутил]-7-(пиперидин-1-илсулфонил)-1,2,3,4-тетраhydroизохинолин 5

$C_{27}H_{35}N_5O_2S$ (493,7) MS: 494,3 [M+H]⁺.

Пример 37.

2-(3-{[4-метил-5-тиен-3-ил]-4Н-1,2,4-триазол-3-ил}сулфанил)пропил)-7-(пиперидин-1-илсулфонил)-1,2,3,4-тетраhydroизохинолин 10

¹H-NMR (CDCl₃): делта = 1,4 (m, 2H), 1,7 (m, 4H), 2,Н (q, 2H), 2,7 (t, 2H), 2,8 (t, 2H), 3,0 (m, 6H), 3,3 (t, 2H), 3,7 (m, 5H), 7,2 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,5 (m, 3H), 7,7 (s, 1H). 15

$C_{24}H_{31}N_5O_2S_3$ (517,7) MS: 518,3 [M+H]⁺ Т.т. 192-195°C.

Пример 38.

2-{[4-(метил-5-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сулфанил]пропил}-N-фенил-1,2,3,4-тетраhydroизохинолин-7-сулфонамид 20

¹H-NMR (CDCl₃): делта = 2,1 (q, 2H), 2,6 (t, 2H), 2,7 (t, 2H), 2,9 (t, 2H), 3,3 (t, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,6 (s, 3H), 7,0 (m, 2H), 7,2 (m, 4H), 7,5 (m, 5H), 7,7 (m, 2H). 25

$C_{27}H_{29}N_5O_2S_2$ (519,7) MS: 520,3 [M+H]⁺.

Пример 39.

б-хлоро-2-{3-[4-(метил-5-тиен-3-ил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сулфанил]пропил}-1,2,3,4-тетраhydroизохинолин 30

$C_{19}H_{21}ClN_4S_2$ (405) Т.т. 99-100°C.

Пример 40.

7-[(диетиламонио)метил]-2-{3-[4-(метил-5-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сулфанил]пропил}-1,2,3,4-тетраhydroизохинолин дихидрохлорид 35

$C_{26}H_{35}N_5S \cdot 2HCl$ (522,6) Т.т. 75°C.

Пример 41.

2-{3-[4-(метил-5-тиен-3-ил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сулфанил]пропил}-7-(трифлуорометил)-1,2,3,4-тетраhydroизохинолин гидрохлорид 40

Получаване на изходния продукт

41А 7-трифлуорометил-1,2,3,4-тетраhydroизохинолин

Към разтвор от 1,77 g (6,2 mmol) N-трифлуороацетил-2-(4-трифлуорометилфенил)етиламин [получен от 2-(4-трифлуорометилфенил)етиламин и трифлуорооцетен анхидрид при -5°C] в 7,5 ml ледена оцетна киселина, на капки се прибавя 10,0 ml концентрирана сярна киселина, и при 50

охлаждане в лед се прибавя 2 ml формалинов разтвор. След 18 h при стайна температура, реакционната смес се излива в 130 ml лед-вода и се екстрахира с дихлорометан, и обединените органични фази се промиват с разтвор на натриев гидрогенкарбонат и след това с вода. След сушене с натриев сулфат, филтриране и изпаряване се изолира 1,7 g 2-трифлуороацетил-7-трифлуорометил-1,2,3,4-тетраhydroизохинолин и се превръща в 7-трифлуорометил-1,2,3,4-тетраhydroизохинолин чрез нагряване под обратен хладник в етанол/3N HCl (1:1) и алкална обработка. Добив 1,0 g (4,7 mmol) 75% от теор.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,0 (sbr, 1H), 2,9 (t, 2H), 3,2 (t, 2H), 4,0 (s, 2H), 7,2 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,4 (s, 1H).

41В 2-(3-хлоропропил)-7-трифлуорометил-1,2,3,4-тетраhydroизохинолин

При стайна температура, по начина описан в пример 4В, 0,95 g (4,7 mmol) от съединението описано по-горе взаимодейства с 1-бромо-3-хлоропропан и се пречиства чрез хроматография (силикагел, подвижна фаза дихлорометан с 2% метанол). Добив 0,9 g (3,2 mmol) 69% от теор.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,0 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,9 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 7,2 (dd, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,4 (dd, 1H).

41С Получаване на крайния продукт

В 6 ml DMF при 100°C в продължение на 4 h се разбъркват 0,45 g (1,6 mmol) 2-(3-хлоропропил)-7-трифлуорометил-1,2,3,4-тетраhydroизохинолин, 0,36 g (1,6 mmol) 3-меркапто-4-метил-5-тиен-3-ил-4Н-1,2,4-триазол и 40 mg литиев хидроксид. Обработката се извършва по реда изливане в лед/вода, екстракция с метил-трет-бутилов етер, сушене върху натриев сулфат и пречистване след филтриране и изпаряване чрез колонна хроматография (силикагел, подвижна фаза дихлорометан с 3-5% метанол). Добив 0,3 g (0,7 mmol) 42% от теор.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,1 (m, 2H), 2,7 (t, 2H), 2,8 (t, 2H), 3,0 (m, 2H), 3,35 (t, 2H), 3,7 (m, 5H), 7,1 (d, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,7 (s, 1H), [свободна основа].

Съединението съгласно заглавието се получава чрез обработка с етерна HCl

$C_{20}H_{21}F_3N_4S_2 \cdot HCl$ (475) Т.т. 192-194°C.

Пример 42.

2-{3-[4-(метил-5-фенил-4Н-1,2,4-триазол-

3-ил)сулфанил]пропил}-8-(трифлуорометил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин хидрохлорид

Получаване на изходните продукти

42A 6/8-трифлуорометил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин

Към смес от 22 ml ледена оцетна киселина и 30 ml концентрирана сярна киселина се прибавя 5,3 g (18,6 mmol) N-трифлуороацетил-2-(3-трифлуорометилфенил)етиламин [получен от 2-(3-трифлуорометилфенил)етиламин и трифлуорооцетен анхидрид при -5°C] и 0,9 g (29 mmol) параформалдехид. След 18 h при стайна температура реакционната смес се излива в 350 ml лед-вода и се екстрахира с етилацетат и обединените органични фази се промиват с разтвор на натриев хидоогенкарбонат и след това с вода. След сушене над натриев сулфат, филтриране и изпаряване, се изолира 5,4 g от смес на 2-трифлуороацетил-6- и -8-трифлуорометил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин. Защитната група се елиминира чрез нагряване в етанол/3N HCl (1:1) под обратен хладник. Двама изомера се разделят след обработка и пречистване чрез хроматография (силикагел, подвижна фаза дихлорометан с 2-4% метанол):

F1 1,2 g (5,7 mmol) 32% от теоретичния 8-трифлуорометил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): делта = 1,9 (sbr, 1H), 2,8 (t, 2H), 3,1 (t, 2H), 4,2 (s, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,5 (d, 1H).

F2 1,4 g (6,8 mmol) 38% от теоретичния 6-трифлуорометил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): делта = 1,8 (sbr, 1H), 2,8 (t, 2H), 3,1 (t, 2H), 4,0 (s, 2H), 7,1 (d, 1H), 7,4 (m, 2H).

42B 2-(3-хлоропропил)-8-трифлуорометил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин

2-(3-хлоропропил)-8-трифлуорометил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин се получава с 73% добив чрез взаимодействие на 42A F1 с бромохлоропропан по начин аналогичен на описания в 4C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): делта = 2,0 (q, 2H), 2,7-2,8 (m, 4H), 3,0 (t, 2H), 3,6 (t, 2H), 3,8 (s, 2H), 7,2-7,3 (m, 2H), 7,4 (d, 1H).

42C Получаване на крайното съединение

При взаимодействие на 0,7 g (3,0 mmol) 3-меркапто-4-метил-5-фенил-1,2,4(4H)-триазол

с 0,8 g (3,0 mmol) 2-(3-хлоропропил)-8-трифлуорометил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин [42B1] в 10 ml DMF в присъствие на 70 mg литиев хидроксид при 100°C се получава, след обработка както е описано в 4D, 0,84 g (1,9 mmol) от крайното съединение. Добив 0,84 g (1,9 mmol) 65% от теор.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): делта = 2,1 (q, 2H), 2,6-2,7 (m, 4H), 2,9 (t, 2H), 3,4 (t, 2H), 3,6 (s, 3H), 3,8 (s, 2H), 7,1 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,5 (m, 3H), 7,6 (m, 2H).

Съединението съгласно заглавието се получава чрез обработка с етерна HCl.

$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{S}\cdot\text{HCl}$ (469) Т.т. 118°C .

Пример 43.

2-{3-[(4-метил-5-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)сулфанил]пропил}-6-(трифлуорометил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин хидрохлорид

Получаване на изходните продукти

43 B2 2-(хлоропропил)-6-трифлуорометил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин

2-(3-хлоропропил)-6-трифлуорометил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин се получава с 96% добив чрез взаимодействие с 6-трифлуорометил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин (42AF2) (получен както е описано в 42A) с бромохлоропропан по начин аналогичен на описания в 4C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): делта = 2,0 (m, 2H), 2,6-2,8 (m, 4H), 2,9 (t, 2H), 3,6 (m, 4H), 7,1 (d, 1H), 7,4 (m, 2H).

43C Получаване на крайното съединение

При взаимодействие на 0,7 g (3,0 mmol) 3-меркапто-4-метил-5-фенил-1,2,4(4H)-триазол с 0,83 g (3,0 mmol) 2-(3-хлоропропил)-6-трифлуорометил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин в 10 ml DMF в присъствие на 70 mg литиев хидроксид при 100°C се получава, след обработка както е описано при 4D, 0,75 g (1,75 mmol) от крайното съединение. Добив 0,75 g (1,7 mmol) 58% от теор.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): делта = 2,1 (q, 2H), 2,6 (t, 2H), 2,7 (t, 2H), 2,9 (t, 2H), 3,3 (t, 2H), 3,6 (s, 3H), 3,7 (s, 2H), 7,1 (d, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,5 (m, 3H), 7,7 (m, 2H), [свободна основа].

Съединението съгласно заглавието се получава чрез обработка с етерна HCl

$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{S}\cdot\text{HCl}$ (469) Т.т. $200-202^{\circ}\text{C}$.

Пример 44.

2-{3-[(4-метил-5-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)сулфанил]пропил}-7-(трифлуорометил)-

1,2,3,4-тетрагидро-изохинолинхидрохлорид

$C_{22}H_{23}F_3N_4S \cdot HCl$ (469) Т.т. 205-207°C.

Пример 45.

2-{3-[(4-метил-5-(тиен-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-сульфанил]пропил}-7-(4-метилпиперазин-1-илсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин

1H -NMR ($CDCl_3$): дельта = 2,1 (q, 2H), 2,2 (s, 3H), 2,4 (m, 4H), 2,7 (t, 2H), 2,8 (t, 2H), 2,9 (t, 2H), 3,0 (m, 4H), 3,3 (t, 2H), 3,6 (m, 5H), 7,2 (d, 10 2H), 7,45 (m, 4H), 7,7 (m, 1H).

$C_{24}H_{32}N_6O_2S_3$ (538,8).

Пример 46.

2-{3-[(4-метил-5-(фенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сульфанил]пропил}-7-(4-метилпиперазин-1-илсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин

1H -NMR ($CDCl_3$): дельта = 2,1 (q, 2H), 2,2 (s, 3H), 2,5 (m, 4H), 2,7 (t, 2H), 2,8 (t, 2H), 2,9-3,0 (m, 6H), 3,3 (t, 2H), 3,6 (s, 3H), 3,7 (s, 2H), 20 7,2 (d, 1H), 7,5 (m, 5H), 7,6 (m, 2H).

$C_{26}H_{34}N_6O_2S_3$ (564,8).

Пример 47.

2-{3-[(4-метил-5-(тиен-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сульфанил]пропил}-7-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-илсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин

1H -NMR ($CDCl_3$): дельта = 2,1 (q, 2H), 2,7 (t, 2H), 2,8 (t, 2H), 2,9 (t, 2H), 3,2-3,3 (m, 4H), 3,6 (m, 2H), 3,7 (m, 5H), 4,2 (m, 2H), 7,1 (m, 30 4H), 7,2 (d, 1H), 7,4-7,6 (m, 4H), 7,7 (m, 1H).

$C_{28}H_{31}N_5O_2S_3$ (565).

Пример 48.

2-{3-[(4-метил-5-(пирид-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сульфанил]пропил}-7-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-илсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин

1H -NMR ($CDCl_3$): дельта = 2,1 (q, 2H), 2,7 (t, 2H), 2,8 (t, 2H), 2,9 (m, 4H), 3,3 (m, 4H), 3,6 (s, 3H), 3,7 (s, 2H), 4,2 (s, 2H), 7,0-7,2 (m, 5H), 40 7,2 (m, 1H), 7,4-7,6 (m, 3H), 8,0 (m, 1H), 8,7 (m, 1H), 8,9 (m, 1H).

$C_{39}H_{32}N_6O_2S_2$ (558).

Пример 49.

7-[(3,3-диметилпиперидин-1-ил)сульфонил]-2-{3-[(4-метил-5-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сульфанил]пропил}-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин

$C_{28}H_{37}N_5O_2S_2$ (539,8) Т.т. 75-76°C.

Пример 50.

2-(3-[(4-[циклопропил-5-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сульфанил]пропил}-7-[(3,3-диметилпиперидин-1-ил)сульфонил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин

$C_{30}H_{39}N_5O_2S_2$ (558).

Пример 51.

2-[(4-[(4-метил-5-(1-метил-1Н-пирол-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сульфанил]метил]-циклохексил)метил]-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин

$C_{26}H_{31}N_5O_2S$ (477,6) Т.т. 160°C.

Пример 52.

2-{(E)-4-[(4-метил-5-пиридин-3-ил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сульфанил]бут-2-енил}-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин

$C_{21}H_{22}N_6O_2S$ (422) MS: 423 [M+H]⁺.

Пример 53.

2-[(4-[(4-метил-5-пиридин-3-ил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сульфанил]метил]циклохексил)метил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-карбонитрил

$C_{27}H_{31}N_5S$ (457,6) Т.т. 156-158°C.

Пример 54.

1-(2-{3-[(4-метил-5-(3-циано)фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сульфанил]пропил}-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)етанон гидрохлорид

$C_{24}H_{25}N_5OS \cdot HCl$ (468) Т.т. 185°C.

Пример 55.

7-нитро-2-[(4-[(4-метил-5-пиридин-3-ил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сульфанил]метил]циклохексил)метил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин

$C_{26}H_{31}N_6O_2S$ (477,6) Т.т. 160°C.

Пример 56.

1-{2-[3-[(4-метил-5-фенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]сульфанил]пропил}-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил}етанон гидрохлорид

$C_{23}H_{27}N_4OS \cdot HCl$ (443) Т.т. 165°C.

Пример 57.

7,8-дихлоро-2-{3-[(4-метил-5-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сульфанил]пропил}-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин

$C_{21}H_{22}Cl_2N_4S$ (399) Т.т. 72-75°C.

Пример 58.

1-{2-[3-[(5-динитрофенил)-4-метил]-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]сульфанил]пропил}-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил}етанон гидрохлорид

$C_{23}H_{25}N_6O_5S \cdot HCl$ (500,6) Т.т. 193°C.

Пример 59.

2-{3-[(4-метил-5-фенил-4Н-1,2,4-триазол-

3-ил)сульфанил]пропил}-7-(октагидроизохинолин-2(1H)-илсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин

$C_{30}H_{39}N_5O_2S_2$ (565,8) MS: 567 [M+H]⁺.

Пример 60.

2-{3-[(4-метил-5-пиридин-3-ил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)сульфанил]пропил}-7-(октагидроизохинолин-2(1H)-илсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин

$C_{29}H_{38}N_6O_2S_2$ (566,8) MS: 568 [M+H]⁺.

Пример 61.

2-{3-[(4-циклопропил-5-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)сульфанил]пропил}-7-(азепин-1-илсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин

$C_{29}H_{37}N_5O_2S_2$ (551,8) MS: 552 [M]⁺.

Пример 62.

2-{3-[(4-метил-5-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)сульфанил]пропил}-7-(пиролидин-1-илсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин

$C_{25}H_{31}N_5O_2S_2$ (497,7).

Пример 63.

2-{3-[(4-метил-5-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)сульфанил]пропил}-7-(азепин-1-илсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин

$C_{27}H_{35}N_5O_2S_2$ (525,7).

Пример 64.

7-хлоро-2-(3-{[4-метил-5-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил]сульфанил}бут-2-енил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин

$C_{21}H_{23}ClN_4S$ (399) Т.т. 72-75°C.

Пример 65.

2-(3-{[4-метил-5-метиламино-4H-1,2,4-триазол-3-ил]сульфанил}пропил)-7-азепин-1-илсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин

Пример 66.

N,4-диметил-5-{[3-(7-(пиперидин-1-илсульфонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил]сульфанил}-4H-1,2,4-триазол-3-амин

Пример 67.

7-трет-бутил-2-(3-{[4-метил-5-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]сульфанил}пропил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин

Пример 68.

2-(3-{[4-метил-5-пиридин-3-ил-4H-1,2,4-триазол-3-ил]сульфанил}-7-(азепан-1-илсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин

Пример 69.

7-({4-[2-трет-бутил-6-(трифлуорометил)-пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил{сульфонил}-2-}3-[(4-метил-5-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)сульфа-

нил]пропил}-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин

Пример 70.

8-бромо-2-(3-{[5-циклогексил-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил]сульфанил}бут-2-енил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин

Пример 71.

4-метил-5-фенил-N-[4-(7-(пиролидин-1-илсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)бутил]4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

Пример 72.

6-метил-2-(3-{[4-метил-5-(1-метил-1H-пирол-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]сульфанил}пропил)-7-(пиролидин-1-илсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин

Пример 73.

7-циано-2-((2-{[4-метил-5-пиридин-3-ил-4H-1,2,4-триазол-3-ил]сульфанил}метил}циклопропил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин

Пример 74.

1-(2-{3-[(4-метил-5-(3-метокси)фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)окси]пропил}-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)етанол

Пример 75.

4-(7-(пиролидин-1-илсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин-2-ил)бутил-4-метил-5-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксилат

Пример 76.

2-[2-({[5-(N-метилпирол-2-ил)-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил]сульфанил}метил)проп-2-енил]-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин-7-карбоксамид

Пример 77.

2-{3-[(4-циклопропил-5-(4-метилсульфонил)фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)сульфанил]пропил}-7-(пиролидин-1-илсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин

Пример 78.

6-трет-бутил-2-(3-{[5-(2,4-динитрофенил)-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил]сульфанил}пропил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин

Пример 79.

N-[2-(8-{[5-диметиламино]-4-бутил-4H-1,2,4-триазол-3-ил]сульфанил}октил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил]метансульфонамид

Пример 80.

2-(3-[(4-метил-5-пирозин-2-ил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-сульфанил]пропил)-7-(октагидроизохинолин-2(1H)-илсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин

Пример 81.

7-циано-2-{3-[(4-метил-5-(2-метилокса-
зол-4-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сульфанил]про-
пил}-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин

Пример 82

2-{-(5-(2,5-диметилфуран-3-ил)-4-метил- 5
4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сульфанил]гексил}-7-
трифлуорометансульфонилокси-1,2,3,4-тетрахид-
роизохинолин

Пример 83.

2-[2-({[4-метил-5-фенил-4Н-1,2,4-триа- 10

зол-3-ил]сульфанил)метил}проп-2-енил]7-нитро-
1,2,3,4-тетрагидроизохинолин гидрохлорид

$C_{22}H_{23}N_5O_2S \times HCl$ (460) Т.т. 146-150°C.

Пример 84.

N-[2-(3-{[4-метил-5-фенил-4Н-1,2,4-три-
азол-3-ил]сульфанил}пропил)-1,2,3,4-тетрахид-
роизохинолин-7-ил]метансульфонамид

$C_{22}H_{27}N_5O_2S_2 \times HCl$ (494,1) Т.т. 90°C.

Следващите съединения могат да се получат по аналогичен начин:

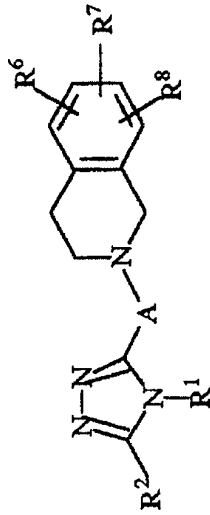


Таблица 1

Пр.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
85	Me	етоксикарбонил	S-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1-илсулфонил)	8-метил	
86	Me	N,N-диметиламино	SCH ₂ -CH=CHCH ₂ -	6-метил	7-циано	
87	Et	трет-бутил	(CH ₂) ₄ -	7-циано		
88	бутил	метилсулфонил	(CH ₂) ₄ -	6-флуоро		
89	цикпроп	метил	S-(CH ₂) ₃ -	6-хлоро	7-хлоро	
90	Me	2,5-диметилфуранил-3-	SCH ₂ -CH=CHCH ₂ -	7-(пиперидин-1-илсулфонил)		
91	Me	3-тиенил	COO-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1-илсулфонил)		
92	Me	фенил-	(CH ₂) ₄ -	7-(3,3-диметилпиперидин-1-илсулфонил)		

Пр.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
93	Me	2,4-диметоксифенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-метансулфонамид		
94	Me	амино-фенил	SCH ₂ C(=CH ₂)CH ₂ -	7-(пиперидин-1-илсулфонил)		
95	проп	фенил	SCH ₂ C(CH ₃)=CHCH ₂	8-трифлуорометил		
96	Me	2-Ме-4-оксазол-ил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(диметиламино сулфонил)		
97	Me	3-бензтиенил	S-(CH ₂) ₆ -	7-(пиридин-1-илсулфонил)		
98	Me	фенил-	S-(CH ₂) ₇ -	7-(пиридин-1-илсулфонил)		
99	Me	фенил	CONH-(CH ₂) ₄ -	7-(пиперидин-1-илсулфонил)		
100	Me	2-пиразинил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-трифлуорометил		
101	фенил	метил	(CH ₂) ₄ -	7-(морфолин-1-илсулфонил)		
102	Me	тетразолил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-метокси		
103	Et	4-метилтиазол-5-ил	S-(CH ₂) ₃ -	7-метилсулфонил		
104	Et	3-йодофенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-метансулфонамид		
105	Et	4-метилфенил	SCH ₂ C(=CH ₂)CH ₂	7-(пиперидин-1-илсулфонил)		

Пр.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
106	Me	N-метил-2-пиридил	S-(CH ₂) ₃ -	7-(диметиламино сулфонил)		
107	Me	4-метилтиазол-5-ил	SCH ₂ C(=CH ₂)CH ₂	7-(пиридин-1-илсулфонил)		
108	Me	2,5-диметилфуранил-3	S-(CH ₂) ₃ -	7-фенилсулфонил		
109	Me	2-Ме-4-оксазол-ил	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)- CH ₂ CH ₂ -	7-(морфин-1-илсулфонил)		
110	Me	фенил	S-(CH ₂) ₇ -	7-(пиридин-1-илсулфонил)		
111	гексил	3-пиридил	S-(CH ₂) ₃ -	6-хлоро	7-хлоро	
112	Me	3-цианофенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-(диметиламино сулфонил)		
113	Me	2-пиразинил	CO-(CH ₂) ₃ -	7-(морфин-1-илсулфонил)		
114	проп	фенил	S-(CH ₂) ₄ -	7-(морфин-1-илсулфонил)		
115	Me	3-метоксифенил	(CH ₂) ₄ -	6-трифлуорометил		
116	Me	3-пиридил	S-(CH ₂) ₃ -	7-нитро		
117	Et	3-пиридил	S-(CH ₂) ₇ -	6-метил	7-циано	

Пр.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
118	Me	4-метилтиазол-5-ил	O-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1-илсулфонил)		
119	Me	фенил	CONH-(CH ₂) ₄ -	7-циано		
120	Et	2,5-диметилфуранил-3	S-(CH ₂) ₃ -	7-нитро		
121	Et	N-метил-2-пиридил	S-(CH ₂) ₃ -	7-нитро		
122	проп	фенил	S-(CH ₂) ₃ -	6-метил	7-(азепан-1-илсулфонил)	
123	Et	N-пропилтетразолил	S-(CH ₂) ₃ -	7-циано		
124	Me	3-тиенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-метилсулфонил		
125	Me	4-метоксифенил	S-(CH ₂) ₃ -	4-метокси		
126	Me	тетразолил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(диметиламиносулфонил)		
127	Me	4-метилтиазол-5-ил-	SCH ₂ -цикхекс-CH ₂ CH ₂	7-фенилсулфонил		
128	Me	2-хлорофенил	CO-(CH ₂) ₂ -	7-трифлуорометокси		
129	Et	фенил	S-(CH ₂) ₃ -	6-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -7		
130	Et	4-метоксифенил	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂	7-(пиперидин-1-илсулфонил)		

Пр.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
131	Et	4-метилтиазол-5-ил-	SCH ₂ C(=CH ₂)CH ₂	7-(азепан-1-илсулфонил)		
132	Me	2-Ме-4-оксазол	S-(CH ₂) ₆ -	7-нитро		
133	Me	5-метилимидазол-4-ил	S-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1-илсулфонил)		
134	Me	3-йодофенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-(диметиламино сулфонил)		
135	Me	фенилметил	SCH ₂ CH=CHCH ₂ -	7-(азепан-1-илсулфонил)		
136	Et	фенил	S-(CH ₂) ₃ -	6-CH(CH ₃)CH ₂ -N(CH ₃)-7		
137	Et	3-тиенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-(диметиламино сулфонил)		
138	Me	3-йодофенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1-илсулфонил)		
139	Et	фенил	S-(CH ₂) ₃ -	8-трифлуорометил		
140	Me	фенил	CONH-(CH ₂) ₅ -	8-трифлуорометил		
141	Me	фенил	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	7-(пиперидин-1-илсулфонил)		
142	Me	циклогексил	S-(CH ₂) ₃ -	7-нитро		

Пр.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
143	изо-проп	3-пиридил	S-(CH ₂) ₇ -	7-хлоро	8-хлоро	
144	Me	амино	S-(CH ₂) ₃ -	7-циано		
145	Me	2-аминогиазол-4-ил	S-(CH ₂) ₃ -	7-циано		
146	Me	3-пиролил	S-CH ₂ цикпроп-CH ₂ -	6-трифлуорометил		
147	цик проп	фенил	S-(CH ₂) ₃ -	6-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -7		
148	Me	2-пиразинил	S-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1-илсулфонил)		
149	Me	циклохексил	S-(CH ₂) ₃ -	7-циано		
150	Me	5-метилимидазол-4-ил	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ -	трет-бутил		
151	Me	метиламино	S-(CH ₂) ₃ -	7-циано		
152	Me	3-бензтиенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-(диметиламино сулфонил)		
153	Me	фенил	S-CH ₂ -цикхекс-CH ₂ -	5-метокси		
154	Me	пиридин-4-ил	S-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1-илсулфонил)		
155	проп	фенил	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	7-(азепан-1-илсулфонил)		
156	Me	3-пиридинил	S-(CH ₂) ₈ -	7-SHF ₂		

Пр.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
157	Me	тетразолил	(CH ₂) ₄ -	7-(пирролидин-1-ил)сульфонил		
158	Me	4-фенил	S-CH ₂ -циклопроп-(CH ₂) ₂ -	7-бромо		
159	Me	4-метилфенил	COO-(CH ₂) ₄ -	7-нитро		
160	Et	3-цианофенил	S-CH ₂ -цикхекс-(CH ₂) ₂ -	6-метил		
161	Et	2-аминотиазол-4-ил	S-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1-ил)сульфонил		
162	Et	фенил	(CH ₂) ₄ -	7-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)сульфонил		
163	Me	4-метилтиазол-5-ил	S-(CH ₂) ₃ -	7-трифлуорометил		
164	Me	оксадиазол-2-ил	S-(CH ₂) ₃ -	7-(диметиламиносульфонил)		
165	Me	6-хлоробифенил-2-	S-(CH ₂) ₃ -	7-метилсульфонил		
166	Et	3-пиридинил	S-(CH ₂) ₈ -	7-CHF ₂		
167	Me	пиридин-3-ил	S-(CH ₂) ₃ -	7-метилсульфонил		
168	Me	фенил	CONH-(CH ₂) ₄ -	7-фенилсульфонил		
169	Et	2-Ме-4-оксазолил	S-(CH ₂) ₃ -	8-трифлуорометил		
170	Me	5-метилимидазол-4-ил	S-(CH ₂) ₃ -	7-нитро		

Пр.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
171	изо проп	фенил	S-(CH ₂) ₃ -	6-бромо		
172	проп	4-имидазолил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-метокси		
173	Me	тетразолил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-циано		
174	Et	фенил	CONH-(CH ₂) ₄ -	6-хлоро	7-хлоро	
175	Me	2-пиразинил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-метокси		
176	проп	фенил	S-(CH ₂) ₃ -	6-метил	7-нитро	
177	Me	4-йодофенил	COO-(CH ₂) ₄ -	7-циано		
178	изо проп	4-имидазолил	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	7-(азепан-1-ил-сулфонил)		
179	Et	4-метилсулфонил фенил	S-(CH ₂) ₈ -	7-(пиперидин-1-илсулфонил)		
180	бутил	N-пропилтетразолил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-циано		
181	Me	2-Ме-4-оксазолил-	SCH ₂ C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	7-(азепан-1-ил-сулфонил)		
182	Et	3-пиролил	S-(CH ₂) ₃ -	7-нитро		
183	Me	N-пропилтетразолил-	SCH ₂ C(=CH ₂)-CH ₂	7-(пиперидин-1-илсулфонил)		
184	Me	пропил	CO-(CH ₂) ₃ -	5-метокси		

Пр.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
185	Me	2-пиразинил-	O-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1-илсульфонил)		
186	Me	оксадиазол-2-ил	S-(CH ₂) ₃ -	7-нитро		
187	проп	2-Ме-4-оксазолил	S-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1-илсульфонил)		
188	гексил	фенил	(CH ₂) ₄ -	8-нитро		
189	проп	фенил	O-(CH ₂) ₃ -	7-метокси		
190	Me	3-пиридил	S-(CH ₂) ₇ -	7-хлоро	8-хлоро	
191	Et	оксадиазол-2-ил	S-(CH ₂) ₃ -	7-нитро		
192	Et	фенил	S-(CH ₂) ₃ -	6-CH(CH ₃)CH ₂ -NH-7		
193	Me	3-йодофенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-метансульфонамид		
194	Me	пиридин-4-ил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-нитро		
195	Me	4-имидазолил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(диметиламиносульфонил)		
196	Me	фенил	(CH ₂) ₄ -	8-нитро		
197	Me	4-метилфенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1-илсульфонил)		
198	цик проп	фенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-карбоксамид		

Пр.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
199	Me	3-йодофенил	O-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1-илсульфонил)		
200	Me	циклохексил-	S-(CH ₂) ₆ -	7-(пиперидин-1-илсульфонил)		
201	Me	3-йодофенил	SCH ₂ C(CH ₃)=CHCH ₂ -	7-(пиперидин-1-илсульфонил)		
202	Me	3-йодофенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-фенилсульфонил		
203	бутил	пиридин-3-ил	O-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1-илсульфонил)		
204	цик проп	2,4-диметоксифенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-метансульфонамид		
205	Me	N-пропилтетразолил	S-(CH ₂) ₃ -	7-циано		
206	Et	4-метоксифенил	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	7-(пиперидин-1-илсульфонил)		
207	Et	фенил	S-(CH ₂) ₃ -	6-метил	7-нитро	
208	Et	фенил	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ -	6-метокси		
209	Me	3-Вг-пиридин-5-ил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-нитро		
210	Me	метиламино-	SCH ₂ -цикхекс-CH ₂ CH ₂ -	7-циано		
211	Et	трет-бутил	CO(CH ₂) ₃ -	6-метокси		
212	Me	фенил	S-(CH ₂) ₃ -	6-флуоро		

Пр.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
213	Me	фенилметил	S-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1-илсульфонил)		
214	изо проп	4-метоксифенил	SCH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	7-(пиперидин-1-илсульфонил)		
215	изо проп	4-цианофенил	SCH ₂ C(CH ₃)=CHCH ₂ -	7-(пиперидин-1-илсульфонил)		
216	Me	3-Br-пиперидин-5-ил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(диметиламино сулфонил)		
217	Me	фенил	S-(CH ₂) ₃ -	6-СН ₂ СН ₂ СН ₂ СН ₂ -7		
218	Me	3-цианофенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1-илсульфонил)		
219	Me	3-тиенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-(диметиламино сулфонил)		
220	Et	фенил	(CH ₂) ₄ -	8-нитро		
221	Me	амино	S-(CH ₂) ₃ -	7-нитро		
222	Me	4-метилсульфонил фенил	S-(CH ₂) ₈ -	7-(пиперидин-1-илсульфонил)		
223	Me	4-метилсульфонил фенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-(диметиламино сулфонил)		
224	Me	4-метилтиазол-5-ил	S-(CH ₂) ₃ -	7-метокси		
225	Me	2-Me-4-оксазолил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-метилсульфонил		

Пр.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
226	Me	2,5-диметилфуранил-3	S-(CH ₂) ₃ -	7-метокси		
227	Me	3-пиролил	S-(CH ₂) ₃ -	7-циано		
228	фенил	циано	S-(CH ₂) ₃ -	7-(пиридин-1-илсулфонил)		
229	Me	тетразолил	O-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1-илсулфонил)		
230	Me	фенил	S-(CH ₂) ₃ -	6-метил	7-циано	
231	Et	карбоксамидо	S-(CH ₂) ₃ -	7-циано		
232	Me	пиридин-3-ил-	SCH ₂ C(CH ₃)=CHCH ₂ -	7-(азепан-1-ил-сулфонил)		
233	Et	фенил	S-(CH ₂) ₃ -	6-бромо		
234	проп	2-аминотиазол-4-ил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1-илсулфонил)		
235	Me	пиридин-4-ил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(диметиламиносулфонил)		
236	Me	4-метилтиазол-5-ил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-циано		
237	цик проп	фенил	S-(CH ₂) ₃ -	6-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -7		
238	Me	пиридин-3-ил	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -	7-(азепан-1-ил-сулфонил)		

Пр.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
239	Et	5-метилимидазол-4-ил	S-(CH ₂) ₁₀ -	7-(пиперидин-1-илсулфонил)		
240	Me	метиламино	S-(CH ₂) ₃ -	7-нитро		
241	Me	пиридин-4-ил	S-(CH ₂) ₆ -	7-(пиперидин-1-илсулфонил)		
242	бутил	фенил	S-(CH ₂) ₃ -	6-метил	7-циано	
243	фенил	3-пиридил-	S-(CH ₂) ₆ -	7-(пиперидин-1-илсулфонил)		
244	Me	тетразолил-	O-(CH ₂) ₃ -	7-циано		
245	гексил	3-йодофенил-	S-(CH ₂) ₃ -	6-хлоро	7-хлоро	
246	Me	4-метилсулфонил фенил	S-CH ₂ -цикпроп-CH ₂ -	7-циано		
247	фенил	трет-бутил	S-(CH ₂) ₃ -	7-(пиролдин-1-илсулфонил)		
248	Me	трет-бутил	(CH ₂) ₄ -	6-метокси		
249	цик проп	трет-бутил	CO-(CH ₂) ₃	6-метокси		
250	Me	амино-	S-(CH ₂) ₃ -	7-метилсулфонил		
251	Me	амино-	S-(CH ₂) ₃ -	6-метокси		
252	Et	N-метил-2-пироллил-	S-(CH ₂) ₈ -	7-циано		

Пр.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
253	Me	метиламино-	S-(CH ₂) ₃ -	7-метокси		
254	Me	фенил	S-(CH ₂) ₃ -	8-егенил		
255	Et	фенил	S-CH ₂ -цикхекс-CH ₂ -	7-трифлуорометокси		
256	Me	N-метил-2-пиролил-	S-CH ₂ -циклопроп-CH ₂ -	8-трифлуорометил		
257	проп	3-йодофенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-метилсульфонамид		
258	Me	метиламино-	S-(CH ₂) ₃ -	7-трифлуорометил		
259	Me	тетразолил-	S-CH ₂ -цикхекс-CH ₂ -	7-(морфин-1-илсульфонил)		
260	Me	метиламино-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1-илсульфонил)		
261	Me	N-метил-2-пиролил	S-(CH ₂) ₃ -	7-трифлуорометил		
262	Me	2-аминотиазол-4-ил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(диметиламиносульфонил)		
263	Me	3-пиролил	S-(CH ₂) ₃ -	7-метилсульфонил		
264	Me	4-имидазол-ил-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	7-(азепан-1-ил-сульфонил)		
265	Me	пропил	(CH ₂) ₄ -	5-метокси		
266	Me	оксидазо.1-2-ил	S-(CH ₂) ₃ -	6-трифлуорометил		
267	Me	4-метилфенил	O-(CH ₂) ₃ -	7-циано		

Пр.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
268	цик проп	фенил	(CH ₂) ₄ -	8-нитро		
269	Me	3-Br-пиридин-5-ил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1-илсульфонил) 7-ацетил		
270	изо проп	фенил	S-(CH ₂) ₃ -			
271	Me	4-метилсульфонил фенил	S-(CH ₂) ₈ -	7-(пиперидин-1-илсульфонил) 7-нитро		
272	Me	3-цианофенил	S-(CH ₂) ₃ -			
273	Me	4-метилтиазол-5-ил	S-(CH ₂) ₃ -	7-метансульфонамид		
274	Me	3-цианофенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-циано		
275	Me	оксадиазол-2-ил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-циано		
276	Me	фенил	S-(CH ₂) ₇ -	6-метил	7-(пирол идин-1-ил илсульфон ил)	
277	Me	фенил	CO-(CH ₂) ₃ -	7-циано		
278	цик проп	4-метоксифенил	(CH ₂) ₄ -	8-етенил		
279	Me	фенил	S-CH ₂ C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	7-(пиперидин-1-илсульфонил)		

Пр.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
280	Me	6-хлоробифенил-2-	S-(CH ₂) ₃ -	7-нитро		
281	Me	4-имидазол-ил-	S-(CH ₂) ₃ -	8-трифлуорометил		
282	Me	3-Вг-пиридин-5-ил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-циано		
283	фенил	3-пиридил-	S-(CH ₂) ₃ -	6-хлоро	7-хлоро	
284	Me	пиридин-3-ил-	O-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1-илсулфонил)		
285	Me	3-пирол-ил	S-(CH ₂) ₃ -	7-метокси		
286	Me	2-пиразинил-	O-(CH ₂) ₃ -	7-циано		
287	Et	фенил	CO-(CH ₂) ₃ -	7-циано		
288	Me	2-Ме-4-оксазол-ил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1-илсулфонил)		
289	Me	4-метилсулфонил фенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-метилсулфонил		
290	Me	фенил	COO-(CH ₂) ₄ -	7-(пиперидин-1-илсулфонил)		
291	Me	оксадиазол-2-ил	S-(CH ₂) ₃ -	7-метансулфонил		
292	Me	2-аминогиазол-4-ил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-метокси		
293	Me	4-метилфенил	CONH-(CH ₂) ₄ -	7-циано		

Пр.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
294	Me	3-пирилил	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	7-(пиперидин-1-илсулфонил)		
295	Me	3-цианофенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-метансульфонамид		
296	Me	2-пирозинил-	S-CH ₂ -циклопроп-(CH ₂) ₂ -	7-(пиридин-1-илсулфонил)		
297	Me	пиридин-3-ил	S-CH ₂ C(=CH ₂)-CH ₂ -	7-(пиперидин-1-илсулфонил)		
298	Me	2-Ме-4-оксазолил	S-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1-илсулфонил)		
299	Et	3-Вг-пиридин-5-ил	S-(CH ₂) ₃ -	7-циано		
300	Me	6-хлоробифенил-2-	S-(CH ₂) ₃ -	7-трифлуорометил		
301	изо проп	фенил	S-(CH ₂) ₇ -	6-метил	7-(пиридин-1-илсулфонил)	
302	Me	3-бензтиенил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-нитро		
303	Me	фенил	CONH-(CH ₂) ₄ -	7-нитро		
304	Me	циклохексил-	S-(CH ₂) ₆ -	7-(пиперидин-1-илсулфонил)		
305	Me	3-пирилил	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	6-хлоро		

Пр.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
306	Et	2-пиразинил-	O-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1-илсульфонил)		
307	Me	4-имидазол-ил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1-илсульфонил)		
308	Me	3-пиридинил	S-(CH ₂) ₈ -	7-SHF ₂		
309	Me	3-пиридил	COO-(CH ₂) ₃ -	7-циано		
310	Me	3-бензтиенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-циано		
311	Me	3-пиролил	S-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1-илсульфонил)		
312	Me	4-метоксифенил	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ -	5-гидрокси		
313	Me	амино-	S-(CH ₂) ₃ -	7-трифлуорометил		
314	Me	4-метилтиазол-5-ил	S-CH ₂ -циклопроп-CH ₂ -	7-(пиперидин-1-илсульфонил)		
315	Me	тетразолил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-фенилсульфонил		
316	Me	фенил	S-CH ₂ -цикхекс-CH ₂ -	7-трифлуорометокси		
317	фенил	3-тиенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-нитро		
318	Me	пиридин-3-ил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(диметиламиносульфонил)		
319	Me	4-метилфенил	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	7-(пиперидин-1-илсульфонил)		

Пр.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
320	проп	3-бензтиенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-(диметиламино сульфонил)		
321	Me	4-метилтиазол-5-ил	S-(CH ₂) ₃ -	7-метилсульфонил		
322	Me	4-метоксилфенил	S-(CH ₂) ₈ -	7-(пиперидин-1- илсульфонил)		
323	Me	оксадиазол-2-ил	S-(CH ₂) ₇ -	7-(азепан-1- илсульфанил)		
324	Me	метиламино-	S-CH ₂ -цикпроп-CH ₂ -	7-(пиперидин-1- илсульфонил)		
325	Me	4-метоксифенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-циано		
326	бутил	2-аминотиазол-4-ил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1- илсульфонил)		
327	изо проп	3-пирролил	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	7-(пиперидин-1- илсульфонил)		
328	Me	фенил	CONH-(CH ₂) ₄ -	7-хлоро		
329	бутил	фенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1- илсульфонил)	8-хлоро	
330	Et	4-имидазоллил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-метокси		
331	Me	фенил	S-CH ₂ -цикпроп-CH ₂ -	6-метокси		
332	Me	3-фурацил	S-CH ₂ -цикпроп-CH ₂ -	7-(N-метиланилин-1- сульфонил)		

Пр.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
333	Me	2-пиразинил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-циано		
334	цик проп	2-пиразинил-	O-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1- илсулфонил)		
335	Et	фенил	S-(CH ₂) ₄ -	7-(морфолин-1- илсулфонил)		
336	Me	фенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-метилсулфонил		
337	Me	4-метилфенил	O-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1- илсулфонил)		
338	бутил	фенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-ацетил		
339	Et	4-цианофенил	SCH ₂ C(CH ₃)=CHCH ₂ -	7-(пиперидин-1- илсулфонил)		
340	бутил	фенил	S-(CH ₂) ₃ -	6-метил	7-(пирол идин-1- илсулфон ил)	
341	бутил	фенил	S-(CH ₂) ₃ -	8-хлоро		
342	Et	пиридин-3-ил	O-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1- илсулфонил)		
343	Me	3-тиенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-метокси		
344	Me	N-метил-2-пиролил	S-CH ₂ -цикхекс-CH ₂ -	5-метокси		
345	Me	4-имидазолил	S-(CH ₂) ₃ -	7-метокси		

Пр.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
346	цик проп	фенил	CONH-(CH ₂) ₅ -	8-трифлуорометил		
347	Me	6-хлоробифенил-2-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(диметиламино сульфонил)		
348	Et	3-пиридил	S-(CH ₂) ₇ -	7-хлоро	8-хлоро	
349	Me	4-метилсульфонил фенил	S-CH ₂ -цикхекс-CH ₂ -	6-метокси		
350	Me	метиламино-	S-(CH ₂) ₃ -	7-метилсульфонил		
351	Et	2-Ме-4-оксазолил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-метокси		
352	Et	фенил	S-(CH ₂) ₃ -	6-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -7		
353	Et	фенил	S-(CH ₂) ₄ -	7-(пиридин-1- илсульфонил)		
354	бутил	2-пиразинил-	O-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1- илсульфонил)		
355	Me	4-метоксилфенил	S-(CH ₂) ₈ -	7-(пиперидин-1- илсульфонил)		
356	Me	фенил	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ -	6-метокси		
357	Me	2-аминотиазол-4-ил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-трифлуорометил		
358	проп	фенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-ацетил		
359	Me	4-метилфенил	COO-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1- илсульфонил)		

Пр.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
360	Et	2-Ме-4-оксазолил	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ -	7-(морфолин-1-илсульфонил)		
361	бутил	карбоксамидо	S-(CH ₂) ₃ -	7-циано		
362	Ме	пиридин-4-ил-	S-(CH ₂) ₃ -	6-трифлуорометил		
363	гексил	3-пиридил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-хлоро	8-хлоро	
364	Ме	N-пропилтетразолил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-метилсульфонил		
365	Et	фенил	S-CH ₂ C(=CH ₂)CH ₂ -	7-(азепан-1-илсульфонил)		
366	цик проп	фенил	(CH ₂) ₄ -	7-(3,3-диметилпиперидин-1-илсульфонил)		
367	Ме	фенил	CONH-(CH ₂) ₄ -	6-хлоро	7-хлоро	
368	Et	4-имидазолил-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	7-(азепан-1-илсульфонил)		
369	Ме	циклогексил	S-(CH ₂) ₃ -	7-метокси		
370	Ме	2-пиразинил	S-(CH ₂) ₃ -	7-(диметиламиносульфонил)		
371	проп	2-Ме-4-оксазолил-	S-(CH ₂) ₃ -	8-трифлуорометил		
372	Ме	2,4-диметоксифенил	S-CH ₂ C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	7-(пиперидин-1-илсульфонил)		

Пр.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
373	Me	циклохексил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(диметиламино сулфонил)		
374	Me	пиридин-3-ил	S-(CH ₂) ₃ -	7-метокси		
375	Me	фенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-метокси		
376	Me	2-пиразинил-	S-CH ₂ -цикхекс-CH ₂	7-(морфин-1-илсулфонил)		
377	Me	N-пропилтетразолил	S-(CH ₂) ₃ -	7-нитро		
378	Me	фенил	(CH ₂) ₄ -	8-трифлуорометил		
379	проп	4-метоксифенил	(CH ₂) ₄ -	8-етенил		
380	Me	фенил	S-(CH ₂) ₇ -	7-(пиролдин-1-илсулфонил)		
381	изо проп	4-метилтиазол-5-ил	S-(CH ₂) ₃ -	7-метилсулфонил		
382	изо проп	фенил	S-(CH ₂) ₇ -	7-(пиперидин-1-илсулфонил)	8-хлоро	
383	изо проп	фенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-карбоксамид		
384	Me	фенил	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CHCH ₂ -	7-трифлуорометил		
385	Et	фенил	CONH-(CH ₂) ₅ -	8-трифлуорометил		

Пр.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
386	изо проп	3-пиролил	S-(CH ₂) ₆ -	7-циано		
387	Me	фенил	S-(CH ₂) ₇ -	7-(пиперидин-1-илсульфонил)	8-хлоро	
388	Et	3-бензтиенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-(диметиламиносульфонил)		
389	Me	2-Ме-4-оксазол	S-(CH ₂) ₃ -	7-метокси		
390	Me	2-аминогиазол-4-ил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-нитро		
391	проп	3-Вг-пиридин-5-ил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-циано		
392	Me	3-тиенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-нитро		
393	Et	фенил	CONH-(CH ₂) ₄ -	7-хлоро		
394	Me	4-метилгиазол-5-ил	S-(CH ₂) ₃ -	7-нитро		
395	Me	2-Ме-4-оксазол	S-(CH ₂) ₃ -	7-(диметиламиносульфонил)		
396	Me	6-хлоробифенил-2-	S-(CH ₂) ₃ -	7-циано		
397	Me	тетразолил	S-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1-илсульфонил)		
398	Me	3-бензтиенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-метилсульфонил		

Пр.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
399	Me	3-тиенил	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	7-(пирролидин-1-илсульфонил)		
400	гексил	фенил	S-(CH ₂) ₃ -	6-метил	7-циано	
401	Me	3-пиридил	S-(CH ₂) ₇ -	6-метил	7-циано	
402	Me	2-Ме-4-оксазолил	S-(CH ₂) ₃ -	7-метилсульфонил		
403	Me	3-тиенил	O-(CH ₂) ₃ -	7-циано		
404	проп	фенил	S-(CH ₂) ₃ -	6-метил	7-(пиперидин-1-илсульфони-л)	
405	Et	2,4-диметоксифенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-метансульфонамид		
406	Me	фенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-трифлуорометил		
407	Me	4-метоксифенил	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ -	7-(пиперидин-1-илсульфонил)		
408	Me	фенил	S-CH ₂ -циклопроп-CH ₂ -	5-метокси		
409	фенил	3-тиенил	(CH ₂) ₄ -	7-(пиперидин-1-илсульфонил)		
410	Me	3-тиенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-метансульфонамид		
411	Me	пиридин-3-ил	S-(CH ₂) ₃ -	7-трифлуорометил		

Пр.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
412	фенил	трет-бутил	O-(CH ₂) ₃ -	7-(пиридин-1-илсульфонил)		
413	Me	3-пиридил	S-(CH ₂) ₃ -	7-трифлуорометил		
414	Me	N-метил-2-пиридил	S-(CH ₂) ₃ -	7-нитро		
415	изо проп	фенил	S-(CH ₂) ₃ -	8-трифлуорометил		
416	бутил	3-тиенил	S-(CH ₂) ₈ -	7-(пиридин-1-илсульфонил)		
417	Me	фенил	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	7-(пиперидин-1-илсульфонил)		
418	Me	2-Ме-4-оксазол-ил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-нитро		
419	Me	2-аминогиазол-4-ил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-фенилсульфонил		
420	Me	4-метилгиазол-5-ил	O-(CH ₂) ₃ -	7-циано		
421	Me	4-метилсульфонил фенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-трифлуорометил		
422	Me	4-метилсульфонил фенил	O-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1-илсульфонил)		
423	бутил	3-пиридил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-хлоро	8-хлоро	
424	Me	метиламино	SCH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	7-(пиперидин-1-илсульфонил)		
425	Me	карбоксамидо	S-(CH ₂) ₃ -	7-циано		

Пр.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
426	Me	4-метоксифенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-фенилсульфонил		
427	Et	3-пирилил	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	7-(пиперидин-1-илсульфонил)		
428	Me	3-цианофенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-трифлуорометил		
429	Me	5-метилимидазол-4-ил	S-(CH ₂) ₃ -	7-циано		
430	проп	N-пропилтетразолил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-циано		
431	Me	2,5-диметилфуранил-3	S-(CH ₂) ₃ -	7-(диметиламиносульфонил)		
432	проп	пиридин-3-ил-	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -	7-(азепан-1-илсульфонил)		
433	Me	4-метилсульфонил	S-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1-илсульфонил)		
434	бутил	фенил	(CH ₂) ₄	8-нитро		
435	Me	4-метилфенил	COO-(CH ₂) ₄ -	7-(пиперидин-1-илсульфонил)		
436	Me	3-фуранил	S-CH ₂ цикхекс-CH ₂ CH ₂ -	7-фенилсульфонил		
437	Me	3-йодофенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-трифлуорометил		
438	Et	2-пиразинил	O-(CH ₂) ₃ -	8-етенил		
439	Me	3-бензтиенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1-илсульфонил)		

Пр.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
440	Me	циклохексил	S-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1-илсулфонил)		
441	Me	пиридин-3-ил-	S-CH ₂ цикхекс-CH ₂ -	6-метокси		
442	Me	2-Ме-4-оксазолил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-нитро		
443	Me	2-пиразинил-	(CH ₂) ₄ -	7-(морфолин-1-илсулфонил)		
444	проп	2-пиразинил-	S-(CH ₂) ₃ -	8-егенил		
445	Me	4-метоксифенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-трифлуорометил		
446	Me	4-имидазолил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-метилсулфонил		
447	Me	фенил	S-(CH ₂) ₇ -	7-(пирролидин-1-илсулфонил)		
448	Me	циклохексил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-трифлуорометил		
449	бутил	фенил	(CH ₂) ₄ -	7-(3,3-диметилпиперидин-1-илсулфонил)		
450	Et	фенил	S-(CH ₂) ₃ -	8-егенил		
451	Me	4-метоксифенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1-илсулфонил)		
452	изо проп	фенил	S-(CH ₂) ₄ -	7-(морфолин-1-илсулфонил)		
453	Me	циано	S-(CH ₂) ₈ -	6,7-диметокси		

Пр.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
454	Me	2-аминотиазол-4-ил-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	7-(пиперидин-1-илсульфонил)		
455	Et	фенил	COO-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1-илсульфонил)		
456	Me	3-цианофенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-метилсульфонил		
457	Me	2-пиразинил	S-(CH ₂) ₃ -	7-нитро		
458	Me	3-цианофенил	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -	7-(пиперидин-1-илсульфонил)		
459	цик проп	N-метил-2-пиридил	S-(CH ₂) ₈ -	7-циано		
460	Me	4-метоксифенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-нитро		
461	Me	оксадиазол-2-ил	S-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1-илсульфонил)		
462	Me	тетразолил	S-(CH ₂) ₇ -	7-(пиперидин-1-илсульфонил)		
463	бутил	фенил	(CH ₂) ₄ -	7-(пиридин-1-илсульфонил)		
464	проп	4-метилфенил	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -	7-(пиперидин-1-илсульфонил)		
465	Me	фенил	S-(CH ₂) ₃ -	6-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -7		
466	Me	N-метил-2-пиридил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-метилсульфонил		

Пр.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
467	Me	3-тиенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-трифлуорометил		
468	Et	циано	S-(CH ₂) ₈ -	6-метокси	7-метокси	
469	цик проп	фенил	S-(CH ₂) ₃ -	6-CH(CH ₃)CH ₂ -NH-7		
470	Me	3-Br-пиридин-5-ил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-метилсулфонил		
471	Me	фенил	S-(CH ₂) ₃ -	6-CH(CH ₃)-CH ₂ -N-(CH ₃)-7		
472	Et	4-метоксифенил	(CH ₂) ₄ -	8-етенил		
473	Me	тетразолил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-трифлуорометил		
474	Me	6-хлоробифенил-2-	S-(CH ₂) ₃ -	7-метокси		
475	Me	4-пиридил-	(CH ₂) ₄ -	7-(пирролидин-1-илсулфонил)		
476	цик проп	фенил	CONH-(CH ₂) ₄ -	6-хлоро	7-хлоро	
477	Me	2-Ме-4-оксазолил	S-(CH ₂) ₆ -	7-нитро		
478	Me	2-Ме-4-оксазолил	S-(CH ₂) ₃ -	7-метокси		
479	Me	4-метоксифенил	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	7-(пиперидин-1-илсулфонил)		
480	Me	циано	S-(CH ₂) ₈ -	6-метокси	7-метокси	

Пр.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
481	Me	трет-бутил	CO-(CH ₂) ₃ -	6-метокси		
482	Et	3-цианофенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-метансульфонамид		
483	проп	циано	S-(CH ₂) ₈ -	6-метокси	7-метокси	
484	Me	3-пиролил	S-CH ₂ -цикхекс-CH ₂ CH ₂	7-циано		
485	Me	метиламино-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(диметиламино сульфонил)		
486	Me	2,5-диметилфуранил-3	S-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1- илсульфонил)		
487	Me	2,5-диметилфуранил-3	S-(CH ₂) ₃ -	7-нитро		
488	изо проп	4-метоксифенил	(CH ₂) ₄ -	8-етенил		
489	Et	тетразолил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-нитро		
490	Me	фенил	COO-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1- илсульфонил)		
491	Me	4-имидазолил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-нитро		
492	Me	3-тиенил	O-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1- илсульфонил)		
493	Et	фенил	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂	8-трифлуорометил		
494	Me	пиперидин-4-ил-	S-(CH ₂) ₆ -	7-нитро		

Пр.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
495	Me	N-метил-2-пирилил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-метансульфонамид		
496	Et	фенил	S-(CH ₂) ₃ -	6-метил	7-циано	
497	проп	4-метилтиазол-5-ил	S-(CH ₂) ₃ -	7-трифлуорометил		
498	Me	фенил	O-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1-илсульфонил)		
499	Me	4-цианофенил	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂	7-(пиперидин-1-илсульфонил)		
500	Et	фенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-карбоксамид		
501	Me	N-пропилтетразолил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1-илсульфонил)		
502	Me	амино-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(диметиламино сулфонил)		
503	Me	2,4-диметоксифенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1-илсульфонил)		
504	Me	3-бензтиенил	CO-(CH ₂) ₃	7-фенилсульфонил.		
505	Me	4-имидазолил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-циано		
506	Et	фенил	S-CH ₂ -цикхекс-CH ₂ CH ₂	5-метокси		
507	Et	3-пирилил	S-(CH ₂) ₆ -	7-циано		
508	Me	3-пирилил	S-(CH ₂) ₃ -	7-метансульфонамид		

Пр.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
509	Me	тетразолил-	S-(CH ₂) ₇ -	7-(пиперидин-1-илсулфонил)		
510	Me	тетразолил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-метансулфонамид		
511	Me	3-тиенил	COO-(CH ₂) ₄ -	7-(пиперидин-1-илсулфонил)		
512	Et	2-Ме-4-оксазолил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1-илсулфонил)		
513	Me	пиридин-4-ил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-метилсулфонил		
514	бутил	N-метил-2-пиридил-	S-(CH ₂) ₈ -	7-циано		
515	Me	фенил	S-(CH ₂) ₃ -	6-CH(CH ₃)CH ₂ -NH-7		
516	Me	пиридин-4-ил	S-(CH ₂) ₃ -	7-циано		
517	Me	3-тиенил	SCH ₂ -циклопроп-CH ₂ CH ₂	7-(3,3-диметилпиперидин-1-илсулфонил)		
518	Me	2,4-диметоксифенил	O-(CH ₂) ₃ -	7-циано		
519	Me	4-метилсулфонил фенил	O-(CH ₂) ₃ -	7-циано		
520	Me	4-метилтиазол-5-ил	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	7-(азепан-1-илсулфонил)		
521	Me	амино-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1-илсулфонил)		
522	проп	N-метил-2-пиридил	S-(CH ₂) ₈ -	7-циано		

Пр.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
523	Me	5-метилимидазол-4-ил	S-(CH ₂) ₃ -	7-трифлуорометил		
524	Me	циклогексил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-метилсульфонил		
525	Et	пиридин-3-ил-	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	7-(азепан-1-илсульфонил)		
526	проп	фенил	S-(CH ₂) ₃ -	8-етенил		
527	Me	5-метилимидазол-4-ил	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂	7-(пирролидин-1-илсульфонил)		
528	Me	тетразолил-	S-CH ₂ -цикпроп-CH ₂ -	6-метокси		
529	Me	фенил	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	7-(азепан-1-илсульфонил)		
530	Me	6-хлоробифенил-2-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1-илсульфонил)		
531	Et	фенил	S-(CH ₂) ₇ -	6-метил	7-(пиролидин-1-илсульфонил)	
532	Me	пиридин-3-ил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-метансульфонамид		
533	Me	2-пиразинил-	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	7-(пиперидин-1-илсульфонил)		
534	Et	3-йодофенил	O-(CH ₂) ₃ -	7-циано		
535	Me	3-бензтиенил-	S-(CH ₂) ₃ -	6-метокси		

Пр.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
536	Me	оксадиазол-2-ил	S-(CH ₂) ₃ -	7-метокси		
537	Me	6-хлоробифенил-2-	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CHCH ₂ -	7-(пиперидин-1-илсулфонил)		
538	цик проп	4-метилтиазол-5-ил	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	7-(азепан-1-илсулфонил)		
539	Me	пиридин-3-ил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1-илсулфонил)		
540	Et	4-метилтиазол-5-ил	S-(CH ₂) ₃ -	7-трифлуорометил		
541	Me	3-пиридил	S-(CH ₂) ₃ -	7-(диметиламиносулфонил)		
542	Me	3-пиридил	COO-(CH ₂) ₄ -	7-(пиперидин-1-илсулфонил)		
543	проп	карбоксамидо	S-(CH ₂) ₃ -	7-циано		
544	Me	4-йодофенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-циано		
545	гексил	фенил	(CH ₂) ₄ -	7-(3,3-диметилпиперидин-1-илсулфонил)		
546	Me	2-Ме-4-оксазол-ил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-трифлуорометил		
547	Et	фенил	S-(CH ₂) ₇ -	7-(пиперидин-1-илсулфонил)	8-хлоро	
548	проп	фенил	S-(CH ₂) ₄ -	7-(пиридин-1-илсулфонил)		

Пр.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
549	Me	N-пропилтетразолил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-метокси		
550	Me	2-пиразинил	S-(CH ₂) ₃ -	7-метилсульфонил		
551	Me	фенил	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂	8-трифлуорометил		
552	бутил	трет-бутил	CO-(CH ₂) ₃ -	6-метокси		
553	проп	5-метилимидазол-4-ил	S-(CH ₂) ₁₀ -	7-(пиперидин-1-илсульфонил)		
554	Me	4-йодофенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-циано		
555	Me	5-метилимидазол-4-ил	S-(CH ₂) ₃ -	7-(диметиламиносульфонил)		
556	Me	3-бензтиенил	(CH ₂) ₄ -	7-фенилсульфонил		
557	Me	пиридин-3-ил-	O-(CH ₂) ₃ -	7-циано		
558	Me	тетразолил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-нитро		
559	Me	3-бензтиенил	S-(CH ₂) ₆ -	7-(пиролидин-1-илсульфонил)		
560	цик проп	фенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-ацетил		
561	изо проп	фенил	S-(CH ₂) ₄ -	7-(пиролидин-1-илсульфонил)		

Пр.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
562	Me	фенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1-илсульфонил)		
563	Me	2-Ме-4-оксазол-ил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-циано		
564	Me	5-метилимидазол-4-ил	S-(CH ₂) ₃ -	7-метокси		
565	проп	фенил	S-(CH ₂) ₃ -	6-CH(CH ₃)CH ₂ -N(CH ₃)-7		
566	Me	N-пропилтетразол-ил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-трифлуорометил		
567	Me	2,5-диметилфуранил-3	S-(CH ₂) ₃ -	7-трифлуорометил		
568	Me	фенил	O-(CH ₂) ₃ -	7-циано		
569	Me	4-йодофенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-нитро		
570	Me	N-метил-2-пиридил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-циано		
571	проп	3-пиридил	S-(CH ₂) ₇ -	6-метил	7-циано	
572	Me	2,5-диметилфуранил-3	S-(CH ₂) ₃ -	7-циано		
573	Me	2-пиразинил	S-(CH ₂) ₃ -	7-метансульфонамид		
574	Me	2-Ме-4-оксазол-ил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-циано		
575	Et	фенил	O-(CH ₂) ₃ -	7-циано		
576	Me	метиламино-	S-(CH ₂) ₃ -	7-метансульфонамид		

Пр.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
577	Me	3-тиенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-циано		
578	Me	2-хлорофенил	(CH ₂) ₄ -	7-трифлуорометокси		
579	бутил	3-пиридил	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	7-(пиперидин-1-илсульфонил)		
580	цик проп	3-цианофенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-метансульфонамид		
581	Me	N-пропилтетразолил	S-(CH ₂) ₃ -	7-(диметиламино сулфонил)		
582	Me	4-метилфенил	COO-(CH ₂) ₄ -	7-трифлуорометил		
583	Me	5-метилимидазол-4-ил	S-(CH ₂) ₃ -	7-метилсульфонил		
584	Me	3-Br-пиридин-5-ил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-метокси		
585	Me	3-тиенил	S-CH ₂ -цикхекс-CH ₂ -	7-трифлуорометокси		
586	Me	пиридин-3-ил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-нитро		
587	Et	3-тиенил	COO-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1-илсульфонил)		
588	проп	3-тиенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-(диметиламино сулфонил)		
589	бутил	3-Br-пиридин-5-ил	S-(CH ₂) ₃ -	7-циано		
590	Me	пиридин-3-ил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-циано		

Пр.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
591	Et	3-цианофенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-нитро		
592	проп	фенил	S-(CH ₂) ₁₀ -	7-карбоксамид		
593	Et	3-фуранил	S-CH ₂ -цикхекс-CH ₂ CH ₂	7-фенилсульфонил		
594	Me	N-метил-2-пиролил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-метокси		
595	Me	3-цианофенил	S-CH ₂ -цикхекс-CH ₂ CH ₂	6-метил		
596	Me	4-метилсульфонил фенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-метансульфонамид		
597	Me	2-аминотиазол-4-ил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1- илсульфонил)		
598	проп	фенил	S-(CH ₂) ₃ -	6-бромо		
599	проп	4-метилтиазол-5-ил	S-(CH ₂) ₃ -	7-метилсульфонил		
600	Me	2,4-диметоксифенил	O-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1- илсульфонил)		
601	Et	пиперидин-4-ил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-нитро		
602	Me	N-метил-2-пиролил-	SCH ₂ C(CH ₃)=CHCH ₂ -	7-(пиперидин-1- илсульфонил)		
603	Me	3-Br-пиперидин-5-ил-	S-(CH ₂) ₆ -	7-(пиперидин-1- илсульфонил)		
604	изо проп	фенил	S-(CH ₂) ₃ -	6-метил	7-циано	

Пр.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
605	Et	2-пиразинил	CO-(CH ₂) ₃ -	7-(морфин-1-илсулфонил)		
606	Me	фенил	S-(CH ₂) ₃ -	6-метил	7-нитро	
607	бутил	4-метилтиазол-5-ил	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	7-(азепан-1-илсулфонил)		
608	Me	4-метоксифенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-(диметиламиносулфонил)		
609	Me	3-Вг-пиридин-5-ил-	S-(CH ₂) ₆ -	7-(пиперидин-1-илсулфонил)		
610	Me	пиридин-4-ил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-метокси		
611	цик проп	пиридин-3-ил-	O-(CH ₂) ₃ -	7-(пиперидин-1-илсулфонил)		
612	Me	3-Вг-пиридин-5-ил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-трифлуорометил		
613	Me	2-Ме-4-оксазолл-	S-(CH ₂) ₃ -	8-трифлуорометил		
614	проп	фенил	S-(CH ₂) ₃ -	8-трифлуорометил		
615	Me	3-бензтиенил-	S-(CH ₂) ₃ -	7-трифлуорометил		
616	Et	фенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-ацетил		
617	Me	пиридин-3-ил-	S-CH ₂ -цикпроп-CH ₂ -	7-(пиролдин-1-илсулфонил)		
618	Me	оксадиазол-2-ил	S-(CH ₂) ₇ -	7-(пиперидин-1-илсулфонил)		

Ир.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
619	Фенил	3-тиенил	S-(CH ₂) ₃ -	7-циано		
620	Me	3-йодофенил	O-(CH ₂) ₃ -	7-циано		
621	Me	Фенил	CONH-(CH ₂) ₄ -	6-метокси	8-метил	
622	Me	3-тиенил	S-(CH ₂) ₃ -	6-СП(CH ₃)CH ₂ -NH-7		5-метил
623	Me	3-тиенил	S-(CH ₂) ₃ -	6-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -7		8-бромо
624	Me	4-пиридил	S-(CH ₂) ₃ -	6-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -7		8-етенил
625	Me	3-пиридил	S-(CH ₂) ₃ -	5-метокси	7-хлоро	8-хлоро
626	Me	3-фенил	O-(CH ₂) ₃ -	6-хлоро	7-хлоро	8-метил

Ако не е дадено значение, R⁷ и R⁸ са водород.

Тук и в следващите таблици

Me = метил

Et = етил

проп = норм-пропил

изопроп = изопропил

циклоп = циклопропил

цикхекс = циклохексил

Следващите съединения могат да се получат по аналогичен начин:

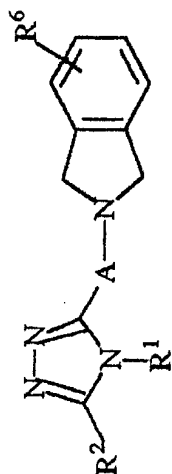


Таблица 2

Пр.	R ¹	R ²	A	R ⁶
627	Me	фенил	CONH-(CH ₂) ₄	5-нитро
628	бутил	метиламино	S-(CH ₂) ₃ -	5-флуоро
629	Me	оксадиазол-2-ил	S-(CH ₂) ₇ -	5-(пиперидин-1-ил-сулфонил)
630	Me	тетразолил-	S-(CH ₂) ₇ -	5-(пиперидин-1-ил-сулфонил)
631	Me	3-цианофенил	S-(CH ₂) ₃ -	5-флуоро
632	Et	3-тиенил	S-(CH ₂) ₃ -	5-метокси
633	Me	карбоксамид	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	5-метокси
634	бутил	циклохексил-	S-CH ₂ -цикпроп-(CH ₂) ₂ -	5-хлоро
635	Me	3-пиролил	S-(CH ₂) ₃ -	5-нитро
636	Me	2-пирозинил	S-(CH ₂) ₃ -	5-нитро

Пр.	R ¹	R ²	A	R ⁶
637	пентил	трет-бутил	CO-(CH ₂) ₃ -	6-метокси
638	Me	пиридин-3-ил-	CO-(CH ₂) ₃ -	5-флуоро
639	Me	4-йодофенил	S-(CH ₂) ₃ -	5-флуоро
640	Me	4-метилсульфонилфенил	S-(CH ₂) ₈ -	5-(пиперидин-1-ил-сульфонил)
641	изопроп	N-пропилтетразолил-	S-(CH ₂) ₃ -	5-флуоро
642	цикпроп	трет-бутил	CO-(CH ₂) ₃ -	6-метокси
643	Me	2-аминогиазол-4-ил-	S-(CH ₂) ₃ -	5-флуоро
644	цикпроп	4-метилсульфонилфенил	S-(CH ₂) ₈ -	5-(пиперидин-1-ил-сульфонил)
645	Me	пиридин-3-ил	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	5-метокси
646	Me	N-пропилтетразолил-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	5-нитро
647	цикпроп	карбоксамидо	S-(CH ₂) ₃ -	5-флуоро
648	Me	N-метил-2-пирилил-	S-(CH ₂) ₃ -	5-нитро
649	Me	2-Ме-4-оксазолил	S-(CH ₂) ₃ -	5-нитро
650	Me	пиридин-4-ил-	S-(CH ₂) ₃ -	5-нитро
651	Me	3-Br-пиридин-5-ил-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	5-метокси
652	Me	фенил-	S-(CH ₂) ₃ -	5-флуоро

Пр.	R ¹	R ²	A	R ⁶
653	Me	4-йодофенил	S-(CH ₂) ₃ -	5-метокси
654	Me	3-пиролил	S-(CH ₂) ₃ -	5-метокси
655	Me	фенил-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	5-(пиперидин-1-илсульфонил)
656	Me	3-цианофенил	S-(CH ₂) ₃ -	5-метокси
657	Me	N-метил-2-пиролил	S-CH ₂ -цикпроп-(CH ₂) ₂ -	5-метокси
658	Me	фенил	O-(CH ₂) ₃ -	5-циано
659	фенил	циклохексил-	S-(CH ₂) ₃ -	5-хлоро
660	Me	3-бензтиенил	S-CH ₂ -цикпроп-(CH ₂) ₂ -	5-флуоро
661	пентил	карбоксамидо	S-(CH ₂) ₃ -	5-хлоро
662	Et	5-метилимидазол-4-ил-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	5-метокси
663	изопроп	циклохексил	S-(CH ₂) ₃ -	5-флуоро
664	Me	3-бензтиенил	S-(CH ₂) ₃ -	5-нитро
665	бутил	циклохексил-	S-CH ₂ -цикпроп-(CH ₂) ₂ -	5-метокси
666	Me	4-метоксифенил	S-(CH ₂) ₃ -	5-метокси
667	проп	N-пропилтетразолил-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	5-флуоро
668	пентил	фенил	CONH-(CH ₂) ₄ -	5-циано

Пр.	R ¹	R ²	A	R ⁶
669	Me	фенил-	CO-(CH ₂) ₃ -	5-метокси
670	проп	циклохексил-	S-(CH ₂) ₃ -	5-флуоро
671	бутил	метиламино	S-(CH ₂) ₃ -	5-метокси
672	Me	4-метилгтиазол-5-ил	S-(CH ₂) ₃ -	5-циано
673	цикпроп	N-пропилтетразолил-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	5-нитро
674	цикпроп	пропил	CO-(CH ₂) ₃ -	5-метокси
675	Me	оксадиазол-2-ил	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	5-ниитро
676	Me	3-пиридил	S-(CH ₂) ₇ -	5-хлоро
677	Me	5-метилимидазол-4-ил	S-(CH ₂) ₃ -	5-флуоро
678	Me	5-метилимидазол-4-ил	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	5-(пирролидин-1-илсулфонил)
679	Me	3-пиролоил	S-(CH ₂) ₃ -	5-флуоро
680	Me	циклохексил	O-(CH ₂) ₃ -	5-нитро
681	Me	метиламино-	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	5-(пиперидин-1-илсулфонил)
682	изопроп	6-хлоробифенил-2-	S-(CH ₂) ₃ -	5-флуоро
683	Me	3-цианофенил	S-(CH ₂) ₃ -	5-нигро
684	пентил	N-пропилтетразолил-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	5-хлоро

Пр.	R ¹	R ²	A	R ⁶
685	Me	фенил	CONH-(CH ₂) ₄ -	5-циано
686	цикпроп	фенил	COO-(CH ₂) ₃ -	5-(пиперидин-1-илсульфонил)
687	Me	амино	S-(CH ₂) ₃ -	5-нитро
688	Me	фенил	CONH-(CH ₂) ₄ -	5-хлоро
689	Me	2-пиразинил-	S-(CH ₂) ₃ -	5-флуоро
690	Me	4-йодофенил	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	5-нитро
691	Me	2-пиразинил-	S-CH ₂ -цикпроп-(CH ₂) ₂ -	5-(пиролидин-1-илсульфонил)
692	Me	пиридин-4-ил-	S-(CH ₂) ₃ -	5-метокси
693	пентил	4-метилсульфонилфенил	S-(CH ₂) ₈ -	5-(пиперидин-1-илсульфонил)
694	пентил	N-метил-2-пиролил-	S-(CH ₂) ₃ -	5-хлоро
695	цикпроп	фенил	O-(CH ₂) ₃ -	5-циано
696	Me	4-имидазолил-	S-(CH ₂) ₃ -	5-нитро
697	Me	3-пиролил	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	6-хлоро
698	Me	оксадиазол-2-ил	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	5-флуоро
699	Me	6-хлоробифенил-2-	S-(CH ₂) ₃ -	5-нитро
700	бутил	4-метоксифенил	S-(CH ₂) ₃ -	5-метокси

Пр.	R ¹	R ²	A	R ⁶
701	Me	3-Вг-пиридин-5-ил-	S-(CH ₂) ₃ -	5-нитро
702	проп	N-пропилтетразолил-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	5-хлоро
703	Me	5-метилимидазол-4-ил	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	трет-бутил
704	пентил	карбоксамидо	S-(CH ₂) ₃ -	5-флуоро
705	Me	2-пиразинил-	S-(CH ₂) ₃ -	5-метокси
706	пентил	фенил-	CO-(CH ₂) ₃ -	6-метокси
707	Me	4-имидазолил-	S-(CH ₂) ₃ -	5-метокси
708	Me	фенил-	CO-(CH ₂) ₃ -	6-метокси
709	Me	тетразолил-	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	5-нитро
710	цикпроп	N-метил-2-пиролил-	S-(CH ₂) ₃ -	5-хлоро
711	цикпроп	циклохексил-	S-(CH ₂) ₃ -	5-нитро
712	цикпроп	карбоксамидо	S-(CH ₂) ₃ -	5-хлоро
713	нзопроп	2,5-диметилфуранил-3-	S-(CH ₂) ₃ -	5-флуоро
714	Me	амино	S-CH ₂ -цикпроп-(CH ₂) ₂ -	5-флуоро
715	Me	3-генил	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	5-флуоро
716	Me	3-генил	O-(CH ₂) ₃ -	5-нитро

Пр.	R ¹	R ²	A	R ⁶
717	Me	грег-бутил	CO-(CH ₂) ₃	6-метокси
718	Me	амино	S-(CH ₂) ₃ -	5-метокси
719	Me	2-Ме-4-оксазолил-	S-(CH ₂) ₃ -	5-флуоро
720	Et	тетразолил-	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	5-метокси
721	проп	карбоксамидо	S-(CH ₂) ₃ -	5-хлоро
722	Et	4-метилгпазол-5-ил	S-(CH ₂) ₃ -	5-метокси
723	Me	4-имндазолил	S-(CH ₂) ₃ -	5-флуоро
724	Me	4-метилтиазол-5-ил	S-(CH ₂) ₃ -	5-флуоро
725	Et	2-Ме-4-оксазолил-	S-(CH ₂) ₃ -	5-метокси
726	бутил	4-метоксифенил	S-(CH ₂) ₃ -	5-флуоро
727	Me	2,5-диметилфуран-3-	S-(CH ₂) ₃ -	5-метокси
728	Me	3-Br-пиридин-5-ил	S-(CH ₂) ₃ -	5-флуоро
729	пентил	N-метил-2-пиролил-	S-(CH ₂) ₃ -	5-флуоро
730	цикпроп	N-метил-2-пиролил-	S-(CH ₂) ₃ -	5-нигро
731	проп	циклохексил	S-(CH ₂) ₃ -	5-хлоро
732	цикпроп	3-пириди-л	S-(CH ₂) ₇ -	5-хлоро

Пр.	R ¹	R ²	A	R ⁶
733	цикпроп	циклогексил-	S-(CH ₂) ₃ -	5-хлоро
734	Me	N-пропилтетразолил-	S-(CH ₂) ₃ -	5-метокси
735	Me	метиламино	S-(CH ₂) ₃ -	5-нитро
736	Me	пиридин-3-ил	S-(CH ₂) ₃ -	5-нитро
737	Me	2-аминогиазол-4-ил	S-(CH ₂) ₃ -	5-нитро
738	Et	оксадиазол-2-ил	S-(CH ₂) ₃ -	5-метокси
739	Me	3-цианофенил	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	5-(пиперидин-1-илсулфонил)
740	цикпроп	фенил	CO-(CH ₂) ₃ -	6-метокси
741	Me	2-Ме-4-оксазолил-	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	5-(морфолин-1-илсулфонил)
742	Et	2-аминогиазол-4-ил-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	5-метокси
743	Me	2,5-диметилфуранил-3-	S-(CH ₂) ₃ -	5-нитро
744	Me	фенил	COO-(CH ₂) ₃ -	5-(пиперидин-1-илсулфонил)
745	Me	2-Ме-4-оксазолил-	S-(CH ₂) ₃ -	5-флуоро
746	изопроп	пиридин-4-ил-	S-(CH ₂) ₃ -	5-флуоро
747	Me	метиламино	S-CH ₂ -пикпроп-(CH ₂) ₂ -	5-метокси
748	Me	5-метилимидазол-4-ил-	S-(CH ₂) ₃ -	5-нитро

Пр.	R ¹	R ²	A	R ⁶
749	Me	2-Ме-4-оксазоллил-	S-(CH ₂) ₃ -	5-циано
750	цикпроп	карбоксамидо	S-(CH ₂) ₃ -	5-циано
751	Me	тетразолил-	S-(CH ₂) ₃ -	5-флуоро
752	пентил	циклохексил-	S-(CH ₂) ₃ -	5-флуоро
753	проп	N-метил-2-пиролил	S-(CH ₂) ₃ -	5-хлоро
754	Me	N-метил-2-пиролил	S-(CH ₂) ₃ -	5-флуоро
755	цикпроп	N-пропилтетразолил-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	5,6-дихлоро
756	пентил	пропил	CO-(CH ₂) ₃ -	5-метокси
757	Me	4-метоксифенил	S-(CH ₂) ₃ -	5-нитро
758	Me	пропил	CO-(CH ₂) ₃ -	5-метокси
759	Me	2-Ме-4-оксазоллил-	S-(CH ₂) ₃ -	5-метокси
760	цикпроп	фенил	CONH-(CH ₂) ₄ -	5-циано
761	Me	карбоксамидо	S-(CH ₂) ₃ -	5-циано
762	Et	трет-бутил	S-CH ₂ -цикпроп-(CH ₂) ₂ -	5-метокси
763	цикпроп	N-метил-2-пиролил	S-(CH ₂) ₃ -	5-флуоро

Примери за фармацевтични форми за приложение

А) Таблети

Таблети със следния състав се пресоват на таблетна машина по обичайния начин:

40 mg вещество от пример 1

120 mg царевично нишесте

13,5 mg желатина

45 mg лактоза

2,25 mg Aerosil® (химически чиста силициева киселина в субмикроскопична фина дисперсия)

6,75 mg картофено нишесте (като 6 % паста)

В) Обвити в захар таблетки

20 mg вещество от пример 3

60 mg състав за ядро

70 mg покриващ със захар състав

Съставът за ядрото се състои от 9 части царевично нишесте, 3 части лактоза и 1 част винилпирилодон-винилацетат 60:40 съполимер. Съставът за захарното покритие се състои от 5 части тръстикова захар, 2 части царевично нишесте, 2 части калциев карбонат и 1 част талк. Обвитите в захар таблетки, които се приготвят по този начин след това се снабдяват с ентерално покритие.

Биологични изследвания - изследване на свързването на рецепторите

1) Тест за D₃ свързване

За изследванията за свързване се използват клонирани, човешки, експресиращи D₃-рецептор CCL 1,3 миши фибробласти, получени от Res. Biochemicals Internat. One Strathmore Rd., Natick, MA 01760-2418 USA.

Получаване на клетки

D₃-експресиращите клетки се размножават в RPMI-1640 съдържаща 10 % серум от телешки зародиш (GIBCO № 041-32400 N); 100 U пеницилин/ml и 0,2 % стрептомицин (GIBCO BRL, Gaithersburg, MD, USA). След 48 h клетките се промиват с PBS и се инкубират в продължение на 5 min с 0,05 % съдържащ трипсин PBS. След това, разтворът се неутрализира със среда и клетките се събират чрез центрофугиране при 300 g. С цел да се лизират клетките, пелетата се промива кратко с лизисен буфер (5 mM Tris-HCl, pH 7,4, съдържащ 10 % глицерол) и след това се инкубират при 4°C в продължение на 30 min, при концентрация 10⁷ клетки/ml лизисен буфер.

Клетките се центрофугират при 200 g за 10 min и пелетата се съхранява в течен азот.

Тестове за свързване

За теста за свързване на D₃-рецептор, мем-

браните се суспендират в инкубационен буфер (50 mM Tris-HCl, pH 7,4, съдържащ 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 2 mM MgCl₂, 10 microM хинолинол, 0,1 % аскорбинова киселина и 0,1 % BSA) при концентрация от приблизително 10⁶ клетки/250 microL от изпитваната смес и се инкубират при 30°C с 0,1 nM¹²⁵ йодосулпирид в присъствието и отсъствието на изпитваното вещество. Неспецифичното свързване се определя като се използва 10⁻⁶ M спиперон.

След 60 min свободната лиганда и свързаната лиганда се разделят чрез филтриране през GF/B филтри от стъклени влакна (Watman, England) на събирач на клетки Skatron (Skatron, Lieg, Norway) и филтрите се промиват с ледено-студен Tris-HCl буфер, pH 7,4. Радиоактивността събрана върху филтъра се определя количествено като се използва Packard 2200 CA течностен сцинтилационен брояч.

K_i стойностите се определят посредством нелинеен, регресионен анализ като се използва програмата LIGAND.

2) Тест за D₂-свързване

Клетъчна култура

HEK-293 клетки, притежаващи стабилно експресиращи човешки допамин D_{2A} рецептори се култивират в RPMI 1640 съдържаща Glutamax I™ и 25 mM HEPES съдържащ 10 % албумин от серум на телешки зародиш. Всички среди съдържат 100 единици пеницилин за мол и 100 fmicrog/ml стрептомицин. Клетките се държат при 37°C във влажна атмосфера съдържаща 5 % CO₂.

Клетките се приготвят за изследването за свързване чрез трипсинизиране (0,05 % разтвор на трипсин) при стайна температура в продължение на 3-5 min. След това, клетките се центрофугират при 250 g в продължение на 10 min и се обработват с лизисен буфер (5 mM Tris-HCl, 10 % глицерол, pH 7,4) при 4°C в продължение на 30 min. След центрофугиране при 250 g за 10 min, остатъкът се съхранява при -20°C до използването му.

Тестове за свързване на рецептор

Допамин D₂ рецептор с ниско афинитетно състояние като се използва ¹²⁵I-спиперон (81 TBq/mmol, Du Pont de Nemours, Dreieich)

Тестваните смеси (1 ml) се състоят от 1 x 10⁵ клетки в инкубационен буфер (50 mM Tris, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM MgCl₂ и 2 mM CaCl₂, pH 7,4 с HCl) и 0,1 mM [¹²⁵I]-спиперон (общо свързване) или допълнително 1 microM халоперидол (неспецифично свързване) или вещество за изпитване.

След като тестваните смеси се инкубират при 25°C в продължение на 60 min, те се филтрират през GM/B стъклени филтри (Watman, England) на събирач на клетки Skatron (от Zinsser, Frankfurt) и филтрите се промиват с леденостуден 50 mM Tris-HCl буфер, pH 7,4. Радиоактивността събрана на филтрите се определя количествено като се използва течностен сцинтилационен брояч Packard 220 CA.

Резултатите се оценяват както е описано в а) K_i стойностите се определят чрез нелинеен регресионен анализ като се използва програмата LIGAND или чрез превръщане IC₅₀ стойностите като се използва формулата на Cheng and Prusoff.

В тези тестове, съединенията съгласно изобретението показват много добър афинитет към D₃ рецептора (<1 micromol, в частност < 100 nMolar) и свързана селективност към D₃ рецептора.

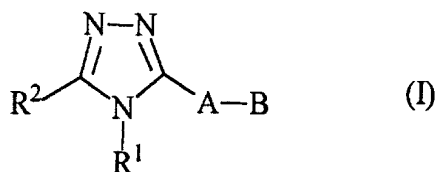
В таблица 3 са дадени pK_i (D₃) стойностите (отрицателен логаритъм на афинитетната константа за D₃ рецептор) и селективността спрямо D₂ рецептор (K_i(D₂)/K_i(D₃)) за съединенията от примери 3, 4 и 7.

Таблица 3

Пример	pK _i (D ₃)	селективност
3	8,02	78
4	7,96	67
7	8,37	81

Патентни претенции

1. Триазолово съединение с формула (I)



в която R¹ означава H, C₁-C₆ алкил, който може да бъде

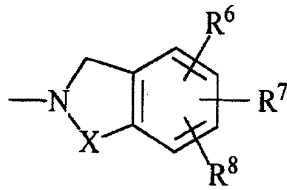
заместен с OH, OC₁-C₆ алкил, халоген или фенил, C₃-C₆ циклоалкил или фенил,

R² означава H, C₁-C₆ алкил, който може да бъде заместен с OH, OC₁-C₆ алкил, халоген или фенил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкилтио, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, халоген, CN, COOR³, CONR³R⁴, NR³R⁴, SO₂R³, SO₂NR³R⁴, или ароматен остатък избран от фенил, нафтил и 5- или 6-атомен хетероциклен остатък

с 1, 2, 3 или 4 хетероатома, които са избрани независимо един от друг от O, N и S, като за ароматния остатък е възможно да има един или два заместителя, които са избрани независимо един от друг от C₁-C₆ алкил, който в даден случай е заместен с OH, OC₁-C₆ алкил, халоген или фенил, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, халоген, CN, COR³, NR³R⁴, NO₂, SO₂R³, SO₂NR³R⁴ и фенил, който в даден случай е заместен с един или два остатъка, които са независимо избрани от C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси, NR³R⁴, CN, CF₃, CHF₂ или халоген,

R³ и R⁴ са независимо един от друг H, C₁-C₆ алкил, който в даден случай е заместен с OH, OC₁-C₆ алкил, халоген или фенил, или фенил,

A означава C₄-C₁₀ алкилен или C₃-C₁₀ алкилен, който съдържа поне една група Z, която е избрана от O, S, CONR, COO, CO, C₃-C₆ циклоалкил и двойна или тройна връзка, B означава остатък с формула



в която

X означава CH_2 или CH_2CH_2 ,

R^6 , R^7 и R^8 независимо един от друг са избрани от H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, който в даден случай е заместен с OH, $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкил, който в даден случай е заместен с amino, моно- или ди- $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкиламино, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилтио, халоген или фенил, OH, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, OCF_3 , OSO_2CF_3 , SH, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилтио, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, халоген, CN, NO_2 , CO_2R^3 , SO_2R^3 , $\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$, където R^3 и R^4 имат горните значения и могат също заедно с азотния атом, към който те са свързани да образуват наситен или ненаситен хетероцикъл с 5 до 7 пръстенни атоми и 1 или 2 N хетероатоми, CONR^3R^4 , NHSO_2R^3 , NR^3R^4 , 5- или 6-атомен карбоцикличен, ароматен или неароматен пръстен и 5- или 6-атомен хетероциклен ароматен или неароматен пръстен с 1 или 2 хетероатома, които са избрани независимо един от друг от O, N и S, с карбоцикличен или хетероциклен пръстен, който може да има един или два заместителя, избрани независимо един от друг от $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, фенил, фенокси, халоген, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, OH, NO_2 , CF_3 и CHF_2 и с два от заместителите R^6 , R^7 и R^8 , които могат заедно с въглеродния атом на фениловия пръстен, към който са свързани, да образуват фенилов, циклопентилов или циклохексиллов пръстен, който е кондензиран към фениловия пръстен като е възможно една или две SH или CH_2 групи в кондензирания пръстен да бъдат заместени с азотен атом, NH или $\text{N-C}_1\text{-C}_6$ алкилова група, техни соли с физиологично приемливи киселини.

2. Съединение съгласно претенция 1 с формула (I), характеризиращо се с това, че X е CH_2CH_2 .

3. Съединение съгласно претенция 1 или 2, с формула (I), характеризиращо се с това, че A е $\text{C}_4\text{-C}_{10}$ алкилен или $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ алкилен, съдържащ поне една група Z избрана от O, S, COO, CO, двойна връзка или тройна връзка и $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил.

4. Съединение съгласно една от предходните претенции с формула (I), характеризиращо

се с това, че A е $\text{C}_4\text{-C}_{10}$ алкилен или $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ алкилен, съдържащ поне една група Z, избрана от O, S, двойна връзка и циклохексил.

5. Съединение съгласно една от предходните претенции с формула (I), характеризиращо се с това, че R^2 е ароматен радикал, който не е заместен или има един или два заместителя, които са избрани, независимо един от друг, от $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, OH, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, фенил, CN и халоген.

6. Съединение съгласно една от предходните претенции с формула (I), характеризиращо се с това, че R^2 е H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, фенил, тиенил, фуранил, тетразолил, пиролил, пиридил или пиазинил.

7. Съединение съгласно една от предходните претенции с формула (I), характеризиращо се с това, че R^1 е H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил или $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил.

8. Съединение съгласно една от предходните претенции с формула (I), характеризиращо се с това, че R^6 , R^7 и R^8 са избрани, независимо един от друг, от H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, OH, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилтио- $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, халоген, CN, NO_2 , SO_2R^3 , $\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ и CONR^3R^4 .

9. Съединение съгласно претенция 1 с формула (I), в която

R^1 е H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил или фенил,

R^2 е H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, фенил, тиенил, фуранил, тетразолил, пиролил, тиазолил или пиазинил,

A е $\text{-SC}_3\text{-C}_{10}$ алкилен, който в даден случай може да съдържа двойна връзка и

R^6 , R^7 и R^8 са избрани от H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, халоген, $\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$, CN, NO_2 , CF_3 , CONR^3R^4 , CHF_2 , OSO_2CF_3 , OCF_3 и $\text{NHSO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6$ алкил.

10. Съединение избрано от 1-{2-[3-({4-метил-5-[4-(трифлуорометил)фенил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}сулфанил)пропил]-1,2,3,4-тетрахидро-изохинолин-7-ил}етанон;

1-(2-{3-[(4-метил-5-(3-циано)фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил}сулфанил)пропил]-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-7-ил}етанон;

1-{2-[3-({4-метил-5-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил}сулфанил)пропил]-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-7-ил}етанон;

1-{2-[3-({5-(2,4-динитрофенил)-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил}сулфанил)пропил]-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-7-ил}етанон;

1-(2-{3-[(4-метил-5-(3-метокси)фенил]-

4Н-1,2,4-триазол-3-ил)окси]пропил]-1,2,3,4-тетра-
 гидроизохинолин-7-ил}етанон;

1-{2-[3-({4-изопропил-5-фенил-4Н-1,2,4-
 триазол-3-ил}сулфанил)пропил]-1,2,3,4-тетра-
 гидроизохинолин-7-ил}етанон;

1-{2-[3-({4-бутил-5-фенил-4Н-1,2,4-три-
 азол-3-ил}сулфанил)пропил]-1,2,3,4-тетраhydro-
 изохинолин-7-ил}етанон;

1-{2-[3-({5-фенил-4-пропил-4Н-1,2,4-три-
 азол-3-ил}сулфанил)пропил]-1,2,3,4-тетраhydro-
 изохинолин-7-ил}етанон;

1-{2-[3-({4-циклопропил-5-фенил-4Н-
 1,2,4-триазол-3-ил}сулфанил)пропил]-1,2,3,4-
 тетраhydroизохинолин-7-ил}етанон;

1-{2-[3-({4-етил-5-фенил-4Н-1,2,4-три-
 азол-3-ил}сулфанил)пропил]-1,2,3,4-тетраhydro-
 изохинолин-7-ил}етанон;

5 11. Фармацевтично средство, характери-
 зиращо се с това, че съдържа поне едно съеди-
 нение съгласно една от претенции 1 до 10, и ко-
 гато е подходящо, заедно с физиологично при-
 емливи ексципиенти и/или добавки.

10 12. Използване на поне едно съединение
 съгласно една от претенциите от 1 до 10 за по-
 лучаване на фармацевтично средство за лече-
 ние на болести, които отговарят на влиянието на
 допамин D₃ рецепторни антагонисти или
 агонисти.

15

Издание на Патентното ведомство на Република България
 1797 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: А. Антонова

Редактор: Е. Синкова

Пор. № 43545

Тираж: 40 СР