



УКРАЇНА

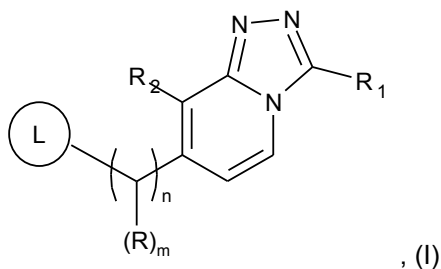
(19) **UA** (11) **108070** (13) **C2**
(51) МПК (2015.01)**C07D 471/04** (2006.01)**C07D 519/00****A61K 31/437** (2006.01)**A61P 25/28** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

| | |
|---|--|
| (21) Номер заявки: а 2011 12559 | (72) Винахідник(и): Сід-Нюнез Хосе Марія (ES), Оельрік Даніель (BE), Трабанко-Суарез Андрес Авеліно (ES), Тресадерн Гері Джон (ES), Вега Раміро Юан Антоніо (ES), МакДональд Грегор Джеймс (BE) |
| (22) Дата подання заявки: 11.05.2010 | (73) Власник(и): АДДЕКС ФАРМА С.А., 12, Chemin des Aulx, CH-1228, Plan-les- Ouates (Geneva), Switzerland (CH), ЯНССЕН ФАРМАС'ЮТИКАЛЗ, ІНК., 1125 Trenton-Harbourton Road, Titusville, NJ 08560, United States of America (US) |
| (24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.03.2015 | (74) Представник: Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30 |
| (31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 09160059.3 | (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2007/104783 A2, 20.09.2007 WO 2008/006540 A1, 17.01.2008 ROMA, G. ET AL.: "1,8-Naphthyridines VII. New substituted 5-amino[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,8]naphthyridine-6-carboxamides and their isosteric analogues, exhibiting notable anti-inflammatory and/or analgesic activities, but no acute gastrolesivity" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE, vol. 43, no. 8, 1 August 2008 (2008-08-01) , pages 1665-1680, XP023315546 ELSEVIER, PARIS, FR ISSN: 0223-5234 [retrieved on 2007-10-11] |
| (32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 12.05.2009 | |
| (33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP | |
| (41) Публікація відомостей про заявку: 12.03.2012, Бюл.№ 5 | |
| (46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.03.2015, Бюл.№ 6 | |
| (86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ PCT/EP2010/002910, 11.05.2010 | |

(54) ПОХІДНІ 1,2,4-ТРИАЗОЛО[4,3-а]ПІРИДИНУ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК ПОЗИТИВНИХ АЛОСТЕРИЧНИХ МОДУЛЯТОРІВ РЕЦЕПТОРІВ mGluR2**(57)** Реферат:

Заявлений винахід стосується похідних триазоло[4,3-а]піридину формули (I)

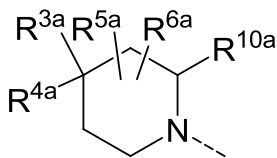
UA 108070 C2



де всі радикали є такими, як розкрито у формулі винаходу.

Згідно з винаходом сполуки є позитивними алостеричними модуляторами рецептора метаботропного глутамату підтипу 2 ("mGluR2"), які є корисними для лікування або попередження неврологічних та психіатричних розладів, пов'язаних із дисфункцією глутамату, та хвороб, до яких залучено підтип метаботропних рецепторів mGluR2.

Винахід також стосується фармацевтичних композицій, які містять такі сполуки, способів отримання таких сполук та композицій та застосування таких сполук для попередження або лікування неврологічних та психіатричних розладів та хвороб, до яких залучено mGluR2.



Заявлений винахід стосується нових похідних триазоло[4,3-а]піридину, які є позитивними алостеричними модуляторами метаботропного рецептору глутамату підтипу 2 ("mGluR2"), та які є корисними для лікування або попередження неврологічних та психіатричних розладів, пов'язаних із дисфункцією глутамату та хвороб, у яких залучено підтип mGluR2 метаботропних рецепторів. Винахід також стосується фармацевтичних композицій, які містять такі сполуки, способів отримання таких сполук та композицій, та застосування таких сполук для попередження або лікування неврологічних та психіатричних розладів та хвороб, до яких залучено mGluR2.

Глутамат є головним амінокислотним нейротрансмітером до центральної нервової системи ссавців. Глутамат грає головну роль у багатьох фізіологічних функціях, як-то навчання та пам'ять, але також сенсорне сприйняття, розвиток синаптичної пластичності, регулювання моторики, дихання та регулювання серцево-судинної функції. Крім того, глутамат є в центрі деяких різних неврологічних та психіатричних хвороб, де є дисбаланс глутаматної нейротрансмісії.

Глутамат опосередковує синаптичну нейротрансмісію через активацію монотропних каналів рецептору глутамату (iGluRs) та NMDA, AMPA і кайнатних рецепторів, які є відповідальними за швидку передачу збудження.

Крім того, глутамат активує метаботропні рецептори глутамату (mGluRs), які грають більшу модульовальну роль, що сприяє точному регулюванню синаптичної дієвості.

Глутамат активує mGluRs через зв'язування з великим позаклітинним аміно-термінальним доменом рецептору, назване тут місцем ортостеричного зв'язування. Це зв'язування збуджує конформаційні зміни в рецепторі, які призводять до активації G-білку та шляхів позаклітинної сигналізації.

Підтип mGluR2 є негативно сполученим з аденілатциклазою через активацію G α i-білку, та його активація призводить до інгібування викиду глутамату у синапсі. У центральній нервовій системі (ЦНС) рецептори MGLuR2 є широко розповсюдженими переважно, по всій корі головного мозку, таламічних зонах, додатковій нюховій цибуліні, гіпокампу, мигдалині, хвостатому путамену та акумбенсу ядра.

У клінічних іспитах було показано, що активація mGluR2 є ефективною для лікування розладів занепокоєння. Крім того, на різних експериментальних моделях на тваринах було показано, що активація mGluR2 є ефективною, отже, це означає потенційно новий терапевтичний підхід для лікування наступного: шизофренія, епілепсія, наркоманія/залежність, хвороба Паркінсона, біль, розлади сну та хвороба Гентингтона.

До цього часу найбільш доступними фармакологічними інструментами, націленими на mGluRs, є ортостеричні ліганди, які активують деяких членів сімейства як структурні аналоги глутамату.

Новим способом створення селективних сполук, які діють при mGluRs, є ідентифікація сполук, які діють через алостеричні механізми, модулюючи рецептор зв'язуванням до місця, відмінного від дуже захищеного місця ортостеричного зв'язування.

Показано, що такі сполуки самі не активують рецептор. Вірніше, вони дають можливість рецептору створювати максимальний відгук на концентрацію глутамату, який сам індукує мінімальний відгук. Мутаційний аналіз чітко показав, що зв'язування позитивних алостеричних модуляторів mGluR2 не відбувається при ортостеричному місці, але замість цього – при алостеричній ділянці, розташованій в межах сьомої трансмембранної області рецептору.

Дані щодо тварин дозволяють уважати, що позитивні алостеричні модулятори mGluR2 мають дії щодо моделей занепокоєння та психозу, подібних отриманим з ортостеричних агоністів. Було показано, що алостеричні модулятори mGluR2 є активними в моделях занепокоєння при підсиленому остраху при перелякові та при індукованій стресом гіпотермії. Крім того, було показано, що такі сполуки є активними в моделях шизофренії при повній зміні індукованої кетаміном або амфетаміном гіперлокомоції, та при повній зміні індукованого амфетаміном порушення при попередньому відпрацюванню імпульсу інгібування від дії звукового переляку.

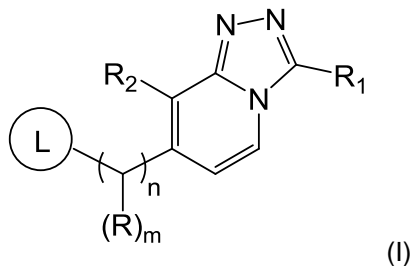
Недавні дослідження тварин виявили, що селективний позитивний алостеричний модулятор метаботропного рецептору глутамату підтипу 2 біфеніл-інданон (BINA) блокує галюциногенну лікову модель психозу, підтримуючи стратегію спрямування рецепторів MGLuR2 для лікування глутаматергічної дисфункції при шизофренії.

Позитивні алостеричні модулятори запускають потенціювання відгуку глутамату, але вони також показали здатність підсилювати відгук щодо ортостеричних агоністів mGluR2, як-то LY379268 або DCG-IV. Ці дані свідчать про ще одне новий терапевтичний спосіб лікування вказаних вище неврологічних та психіатричних хвороб, які залучають mGluR2, які б

застосовували комбінацію позитивного алостеричного модулятора mGluR2 з ортостеричним агоністом mGluR2.

WO 2007/104783, WO 2008/107479 та WO 2009/033704 (Addex & Janssen Pharmaceutica) описують похідні піридинону як позитивні алостеричні модулятори mGluR2. WO 2009/062676 (Addex & Janssen) опублікований 22 травня 2009 описує похідні імідазопіридину як позитивні алостеричні модулятори mGluR2. Заявлені похідні триазолопіридину є центральними активними, дієвими сполуками, які запропоновано як альтернативні позитивні алостеричні модулятори mGluR2 із покращеною розчинністю та здатністю до утворення солей.

Заявлений винахід стосується сполук, які мають активність модулятора метаботропного рецептору глутамату 2, названі сполуки мають формулу (I)



(I)

та їх стереохімічно ізомерні форми, де

n дорівнює 0, 1 та 2;

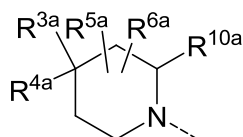
m дорівнює 0, 1 та 2;

R вибрано з наступного: метил або трифлуорометил;

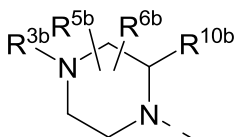
R¹ вибрано з наступного: гідроген; C₁₋₆алкіл; (C₁₋₃алкілокси)-C₁₋₃алкіл; [(C₁₋₃алкілокси)C₁₋₃алкілокси]C₁₋₃алкіл; C₁₋₃алкіл, заміщений одним або більше незалежно вибраними галоген-замісниками; незаміщений феніл; незаміщений бензил; бензил, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, C₁₋₃алкіл, C₁₋₃алкілоксил, C₁₋₃алкілоксиC₁₋₃алкіл, гідроксиC₁₋₃алкіл, ціано, гідроксил, аміно, C(=O)R', C(=O)OR', C(=O)NR'R'', моно- або ді(C₁₋₃алкіл)аміно, морфолініл, (C₃₋₇циклоалкіл)C₁₋₃алкілоксил, трифлуорометил та трифлуорометоксил, де R' та R'' незалежно вибрано з наступного: гідроген та C₁₋₆алкіл; (бензилокси)C₁₋₃алкіл; незаміщений C₃₋₇циклоалкіл; C₃₋₇циклоалкіл, заміщений C₁₋₃алкілом, заміщеним одним або більше незалежно вибраними галоген-замісниками; (C₃₋₇циклоалкіл)C₁₋₃алкіл; [(C₃₋₇циклоалкіл)C₁₋₃алкілокси]C₁₋₃алкіл; (C₃₋₇циклоалкіл)C₁₋₃алкілоксил; 4-(2,3,4,5-тетрагідро-бензо[f][1,4]оксазепін)метил; Het¹; Het¹C₁₋₃алкіл; Het²; та Het²C₁₋₃алкіл;

R² вибрано з наступного: ціано; галоген; C₁₋₃алкіл, заміщений одним або більше незалежно вибраними галоген-замісниками; C₁₋₃алкілоксил, заміщений одним або більше незалежно вибраними галоген-замісниками; C₁₋₃алкіл; C₃₋₇циклоалкіл; та (C₃₋₇циклоалкіл)C₁₋₃алкіл;

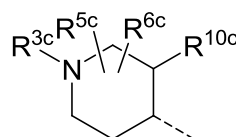
(L) – N-утримуючий гетероцикл, вибраний з наступної вказаної нижче групи: (L-a), (L-b), (L-c), (L-d), (L-e), (L-f), (L-g) та (L-h)



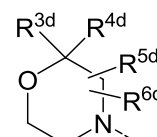
(L-a)



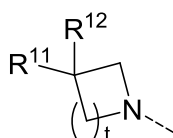
(L-b)



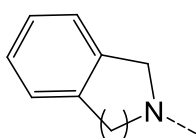
(L-c)



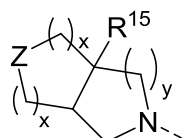
(L-d)



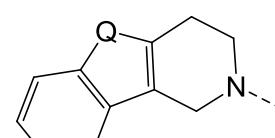
(L-e)



(L-f)



(L-g)



(L-h)

де

R^{3a} вибрано з наступного: C₁₋₃алкіл; C₁₋₃алкіл, заміщений одним або більше незалежно вибраними галоген-замісниками; незаміщений C₃₋₇циклоалкіл; C₃₋₇циклоалкіл, заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з наступного: C₁₋₃алкіл, C₁₋₃алкіл, заміщений одним або більше незалежно вибраними галоген-замісниками або гідроксильом; незаміщений феніл; феніл, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, C₁₋₃алкіл,

гідрокси C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкіл, заміщений одним або більше незалежно вибраними галоген-замісниками, ціано, гідроксил, аміно, карбоксил, C_{1-3} алкілокси- C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкілоксил, C_{1-3} алкілоксил, заміщений одним або більше незалежно вибраними галоген-замісниками, ціано, гідроксил, C_{1-3} алкілкарбоніл, моно- та ді(C_{1-3} алкіл)аміно, та морфолініл; незаміщений (феніл) C_{1-3} алкіл; (феніл) C_{1-3} алкіл, де кожна частка замісника фенілу та C_{1-3} алкілу може бути незалежно заміщеною 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, C_{1-3} алкіл, гідрокси C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкіл, заміщений одним або більше незалежно вибраними галоген-замісниками, ціано, гідроксил, аміно, карбоксил, C_{1-3} алкілокси- C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкілоксил, C_{1-3} алкілоксил, заміщений одним або більше незалежно вибраними галоген-замісниками, ціано, гідроксил, C_{1-3} алкілкарбоніл, моно- або ді(C_{1-3} алкіл)аміно, морфолініл та (C_{3-7} циклоалкіл) C_{1-3} алкілоксил; незаміщений фенілоксил; фенілоксил, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкіл, заміщений наступним: один або більше незалежно вибрані галоген-замісники, C_{1-3} алкілоксил, та C_{1-3} алкілоксил, заміщений одним або більше незалежно вибраними галоген-замісниками; незаміщений фенілоксил(C_{1-3} алкіл)оксил; незаміщений (феніл C_{1-3} алкіл)оксил; феніл(C_{1-3} алкіл)оксил, де частку фенілу замісника заміщено 1, 2, або 3 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкіл, заміщений наступним: один або більше незалежно вибрані галоген-замісники, C_{1-3} алкілоксил, та C_{1-3} алкілоксил, заміщений одним або більше незалежно вибраними галоген-замісниками; незаміщений фенілокси C_{1-3} алкіл; (фенілокси) C_{1-3} алкіл, заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкіл, заміщений наступним: один або більше незалежно вибрані галоген-замісники, C_{1-3} алкілоксил, та C_{1-3} алкілоксил, заміщений одним або більше незалежно вибраними галоген-замісниками; незаміщений феніламіно; феніламіно, заміщений 1 або 2 незалежно вибраними галоген-замісниками; (феніл C_{1-3} алкіл)аміно; (феніламіно)(C_{1-3} алкіл); (C_{3-7} циклоалкіл) C_{1-3} алкіл; [феніл(C_{3-7} циклоалкіл)] C_{1-3} алкіл; Het^1 ; Het^2 ; Het^2 оксил; Het^2 метилоксил; Het^3 ; та феніл з двома суміжними замісниками, які разом утворюють двохвалентний радикал формули

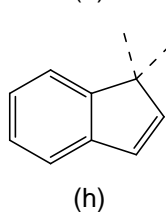
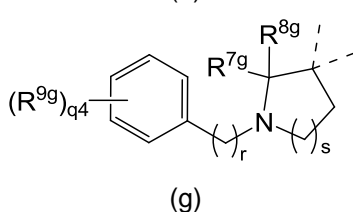
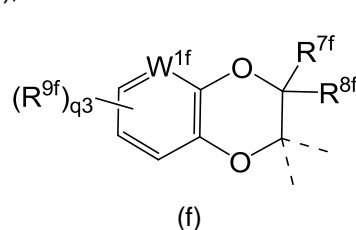
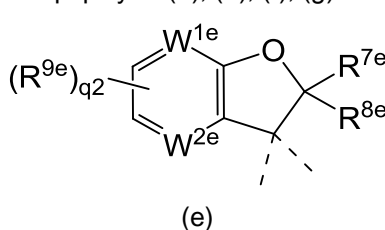
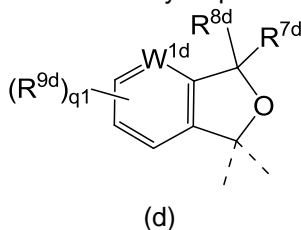
-N=CH-NH- (a),

-CH=CH-NH- (b) або

-O-CH₂-CH₂-NH- (c);

R^{4a} вибрано з наступного: гідроген; галоген; трифлуорометил; трифлуорометоксил; гідроксил; C_{1-3} алкіл; C_{1-3} алкілоксил; гідрокси C_{1-3} алкіл; гідрокси- C_{1-3} алкілоксил; флуоро C_{1-3} алкіл; флуоро C_{1-3} алкілоксил; ціано; незаміщений феніл; та феніл, заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, C_{1-3} алкілоксил, гідрокси C_{1-3} алкіл, трифлуорометил та трифлуорометоксил;

або $CR^{3a}R^{4a}$ утворюють радикал формули (d), (e), (f), (g) або (h);



де

кожне W^{1d} , W^{1e} , W^{2e} та W^{1f} незалежно вибрано з наступного: CH та N;

кожне R^{7d} , R^{7e} , R^{7f} , R^{7g} , R^{8d} , R^{8e} , R^{8f} , R^{8g} незалежно вибрано з наступного: гідроген, метил та флуор; або кожне $CR^{7d}R^{8d}$, $CR^{7e}R^{8e}$, $CR^{7f}R^{8f}$, $CR^{7g}R^{8g}$ утворюють групу карбонілу;

кожне R^{9d} , R^{9e} , R^{9f} , та R^{9g} – флуор;

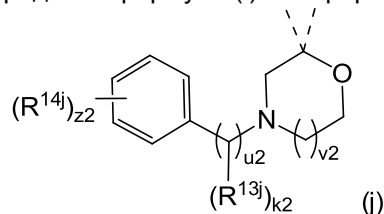
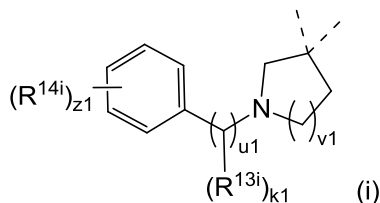
кожне $q1$, $q2$, $q3$ або $q4$ незалежно вибрано з наступного: 0, 1 та 2;

r дорівнює 0 або 1;

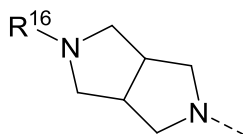
s дорівнює 0 або 1;

кожне R^{3b} та R^{3c} вибрано з наступного: C_{1-3} алкіл; C_{1-3} алкіл, заміщений одним або більше незалежно вибраними галоген-замісниками; незаміщений феніл; феніл, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, C_{1-3} алкіл, гідрокси C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкіл,

- заміщений одним або більше незалежно вибраними галоген-замісниками, ціано, гідроксил, аміно, карбоксил, C_{1-3} алкілокси C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкілоксил, C_{1-3} алкілоксил, заміщений одним або більше незалежно вибраними галоген-замісниками, ціано, гідроксил, C_{1-3} алкілкарбоніл, моно- та ді(C_{1-3} алкіл)аміно, та морфолініл; незаміщений (феніл) C_{1-3} алкіл; (феніл) C_{1-3} алкіл, де кожна
- 5 частка замісника фенілу та C_{1-3} алкілу може бути незалежно заміщеною 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, C_{1-3} алкіл, гідрокси C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкіл, заміщений одним або більше незалежно вибраними галоген-замісниками, ціано, гідроксил, аміно, карбоксил, C_{1-3} алкілокси C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкілоксил, C_{1-3} алкоксил, заміщений одним або більше незалежно вибраними галоген-замісниками, ціано, гідроксил, C_{1-3} алкілкарбоніл, моно- або ді(C_{1-3} алкіл)аміно, морфолініл, C_{3-7} циклоалкіл, (C_{3-7} циклоалкіл) C_{1-3} алкіл, та (C_{3-7} циклоалкіл)- C_{1-3} алкілоксил; незаміщений (фенілокси) C_{1-3} алкіл; (фенілокси) C_{1-3} алкіл, заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкіл, заміщений наступним: один або більше незалежно вибраних галоген-замісників, C_{1-3} алкілоксил, та C_{1-3} алкілоксил, заміщений одним або більше незалежно вибраними галоген-замісниками; (феніламіно)(C_{1-3} алкіл); феніл з двома суміжними замісниками, які разом утворюють
- 10 двохвалентний радикал формули (a), (b) або (c), які визначено раніше; Het¹; Het²; Het³; незаміщений C_{3-7} циклоалкіл; C_{3-7} циклоалкіл, заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з наступного: C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкіл, заміщений наступним: один або більше незалежно вибраних галоген-замісників, або гідроксил; (C_{3-7} циклоалкіл) C_{1-3} алкіл; та [феніл(C_{3-7} циклоалкіл)] C_{1-3} алкіл;
- 20 R^{3d} та R^{4d} кожне незалежно вибрано з наступного: гідроген та C_{1-3} алкіл;
кожне R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} та R^{6d} незалежно вибрано з наступного: гідроген та C_{1-3} алкіл; або кожні пари $R^{5a}R^{6a}$, $R^{5b}R^{6b}$, $R^{5c}R^{6c}$, $R^{5d}R^{6d}$ є замісниками на тому ж самому атомі карбону, та кожне $CR^{5a}R^{6a}$, $CR^{5b}R^{6b}$, $CR^{5c}R^{6c}$, $CR^{5d}R^{6d}$ разом утворюють (C=O) або C_{3-7} циклоалкіліден-радикал;
- 25 кожне R^{10a} , R^{10b} та R^{10c} вибрано з наступного: H, C_{1-3} алкіл та C_{1-3} алкілоксил;
де в (L-e),
коли t дорівнює 1 або 2, R^{11} – гідроген та R^{12} вибрано з наступного замісника: феніл, фенілоксил та феніламіно, кожний з яких необов'язково може бути заміщеним 1 або 2 галоген-замісниками; або
- 30 коли t дорівнює 1 або 3, тоді $CR^{11}R^{12}$ утворює радикал формули (i) або формула (j)



- де
кожне R^{13i} та R^{13j} незалежно вибрано з наступного: метил та трифлуорометил;
кожне R^{14i} або R^{14j} – флуор;
- 35 кожне $u1$ та $u2$ незалежно – 0, 1 або 2;
 $v1$ дорівнює 0, 1 та 2;
 $v2$ вибрано з 1 та 2;
кожне $z1$ та $z2$ незалежно дорівнює 0, 1 та 2;
кожне $k1$ та $k2$ незалежно дорівнює 0, 1 та 2;
- 40 де в (L-f) w дорівнює 1 або 2;
де в (L-g)
 $Z = CR^{16}R^{17}$ та R^{15} – гідроген, коли кожне x дорівнює 0 та y дорівнює 1; або
 $Z = CR^{16}R^{17}$ та R^{15} вибрано з наступного: гідроген, метил та феніл, коли кожне x дорівнює 0
- 45 та y дорівнює 2; або
(L-g) - (L-g''), коли $Z = NR^{16}$



- де R^{16} та R^{17} кожне незалежно вибрано з наступного: гідроген; незаміщений феніл; та феніл, заміщений 1, 2 або 3 галоген-замісниками;
- 50

де в (L-h),

Q є O або N-R¹⁸, де R¹⁸ вибрано з наступного: гідроген та C₁₋₃алкіл;

де

кожне Het¹ – насичений гетероциклічний радикал, вибраний з наступного: піролідиніл; піперидиніл; піперазиніл; та морфолініл; кожне з яких необов'язково може бути заміщеним 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з наступного: C₁₋₆алкіл, галоген, C₁₋₃алкіл, заміщений наступним: один або більше незалежно вибрані галоген-замісники, незаміщений феніл або феніл, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, трифлуорометил, та трифлуорометоксил; та

кожне Het² – ароматичний гетероциклічний радикал, вибраний з наступного: піридиніл та піримідиніл; кожне з яких незаміщено або заміщено 1 або 2 замісниками, вибраними з наступного: галоген; C₁₋₃алкіл; C₁₋₃алкілоксил; та C₁₋₃алкіл, заміщений одним або більше незалежно вибраними галоген-замісниками;

кожне Het³ – гетероциклічний радикал, вибраний з наступного: 1,3-тіазоліл, необов'язково заміщений C₁₋₃алкілом; незаміщений бензофураніл; незаміщений 3,4-дигідро-2H-хроменіл; та незаміщений 1H-індоліл;

кожний галоген вибрано з наступного: флуор, хлор, бром та йод;

та їх фармацевтично прийнятні солі та сольвати.

Назви сполук заявленого винаходу надавали згідно із номенклатурою Chemical Abstracts Service (CAS), застосовуючи Advanced Chemical Development, Inc., програмне забезпечення (ACD/Name product version 10,01; Build 15494, 1 Dec 2006). Для таутомерних форм створювали назву таутомерної форми зображеної структури. Однак, слід пояснити, що іншу таутомерну форму, яку не зображено, також охоплено в межах заявленого винаходу.

Позначення "C₁₋₃алкіл" або "C₁₋₆алкіл", яке застосовували тут як таке або як частку іншої групи, означає насичений, прямий або розгалужений, вуглеводневий радикал, який має, якщо не встановлено інакше, 1 – 3 або 1 – 6 атомів карбону, як-то метил, етил, 1-пропіл, 1-метилетил, бутіл, 1-метил-пропіл, 2-метил-1-пропіл, 1,1-диметилетил, 3-метил-1-бутіл, 1-пентил, 1-гексил та подібне.

Позначення "C₃₋₇циклоалкіл", яке застосовували тут як таке або як частку іншої групи, означає насичений циклічний вуглеводневий радикал, який має 3 – 7 атомів карбону, як-то циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил та циклогептил.

Позначення "C₃₋₇циклоалкілC₁₋₃алкіл", яке застосовували тут як таке або як частку іншої групи, означає насичений циклічний вуглеводневий радикал, який має 3 – 7 атомів карбону, зв'язаний через насичений прямий вуглеводневий радикал, який має 1 – 3 атоми карбону, як-то циклопропілметил, циклопропілетил, циклобутилметил та подібне.

Позначення "галоген" або "галоген", яке застосовували тут як таке або як частку іншої групи, стосується наступного: флуор, хлор, бром або йод, з перевагою щодо флуору або хлору.

Позначення "C₁₋₃алкіл, заміщений одним або більше незалежно вибраними галоген-замісниками", яке застосовували тут як таке, або як частку іншої групи, означає алкіл, який розкрито вище, заміщений 1, 2, 3 або більше атомами галогену, як-то флуорометил; дифлуорометил; трифлуорометил; 2,2,2-трифлуороетил; 1,1-дифлуороетил; 3,3,3-трифлуоропропіл. Переважними прикладами цих груп є трифлуорометил, 2,2,2-трифлуороетил, 3,3,3-трифлуоропропіл та 1,1-дифлуороетил.

Позначення "моно -, ди- або три-галогенC₁₋₃алкіл", яке застосовували тут як таке або як частку іншої групи, означає алкіл, який розкрито вище, заміщений 1, 2 або 3 атомами галогену, як-то флуорометил; дифлуорометил; трифлуорометил; 2,2,2-трифлуороетил; 1,1-дифлуороетил; 3,3,3-трифлуоропропіл. Переважними прикладами цих груп є трифлуорометил, 2,2,2-трифлуороетил, 3,3,3-трифлуоропропіл та 1,1-дифлуороетил.

Позначення "C₃₋₇циклоалкіліден", яке тут застосовували, стосується двохвалентної групи C₃₋₇циклоалкану, за видаленням 2 атомів гідрогену від того ж атому карбону, як-то, наприклад, циклопропіліден, циклобутиліден, циклопентиліден, циклогексиліден та подібне.

Якщо в заявленому винаході застосовано термін "заміщений", зрозуміло, якщо не вказано інакше або є зрозумілим із контексту, що це означає, що один або більше гідрогенів, краще 1 – 3 гідрогенів, ще краще 1 – 2 гідрогенів, ще краще 1 гідроген на атомі або радикалі, указаних у вислові при застосуванні терміну "заміщений", є заміщеними вибором з указаної групи, за умови, що головну валентність не перевищено, та заміщення призводить до хімічно стабільної сполуки, тобто сполука є достатньо надійною для отримання придатного ступеню чистоти при виділенні з реакційної суміші та розробки рецептури терапевтичного засобу.

Замісники, охоплені термінами Het¹, Het² або Het³, можуть приєднуватися як придатні до залишкового члену молекули формули (I) через будь-який кільцевий карбон або гетероатом,

якщо не вказано інакше. Отже, наприклад, коли замісником Het^1 є морфолініл, це може бути наступним: 2-морфолініл, 3-морфолініл або 4-морфолініл; коли замісником Het^2 є піридиніл, це може бути наступним: 2-піридиніл, 3-піридиніл або 4-піридиніл. Переважними замісниками Het^1 є такі, які зв'язані із залишком молекули через атом нітрогену.

5 Слід розуміти, що деякі зі сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних додаткових солей та сольватів можуть містити один або більше центрів хіральності та існувати як стереоізомерні форми.

Термін "стереоізомерні форми", який застосовано вище, означає всі можливі ізомерні форми, які можуть мати сполуки формули (I). Якщо не вказано або позначено інакше, хімічне
10 позначення сполук означає суміш усіх можливих стереохімічно ізомерних форм, та названі суміші, які містять усі діастереоізомери та енантіомери базової молекулярної структури. Конкретніше, стереостворювальні центри можуть мати R- або S-конфігурацію; замісники на двохвалентних циклічних (частково) насичених радикалах можуть мати цис- або транс-конфігурацію. Сполуки, які містять подвійні зв'язки, можуть мати E- або Z-стереохімію при
15 названому подвійному зв'язку. Стереоізомерні форми сполук формули (I) охоплено в межах цього винаходу.

Коли вказано конкретну стереоізомерну форму, це означає, що названа форма є по суті вільною, тобто пов'язаною менше ніж з 50 %, краще – менше ніж з 20 %, ще краще – менше ніж з 10 %, навіть ще краще – менше ніж з 5 %, конкретніше – менше ніж з 2 % та найкраще –
20 менше ніж з 1 % інших ізомерів. Отже, коли сполуку формули (I), наприклад, позначено як (R), це означає, що сполука, по суті, є вільною від ізомеру (S).

Згідно з номенклатурною конвенцією CAS, коли два стереостворювальні центри відомої абсолютної конфігурації присутні в сполуці, дескриптор R або S (базовано на Cahn-Ingold-Prelog sequence rule) стосується хірального центру найнижчої нумерації, тобто еталонного центру.
25 Конфігурацію другого стереостворювального центру вказують, застосовуючи відповідні дескриптори $[\text{R}^*, \text{R}^*]$ або $[\text{R}^*, \text{S}^*]$, де R^* завжди вказують як еталонний центр, та $[\text{R}^*, \text{R}^*]$ означає центри з такою ж хіральністю, та $[\text{R}^*, \text{S}^*]$ означає центри відмінної хіральності. Наприклад, якщо хіральний центр найнижчої нумерації в сполуці має S-конфігурацію, та другий центр – R, стерео-дескриптор слід задавати як S- $[\text{R}^*, \text{S}^*]$. Якщо застосовували "α" та "β", то визначена кільцевою системою позиція найбільш пріоритетного замісника на асиметричному атомі карбону в кільцевій системі, яка має найбільше кільцеве число, на позиції "α" середньої площини завжди є довільною. Позицію найбільш пріоритетного замісника на іншому асиметричному атомі карбону в кільцевій системі (атом гідрогену в сполуках згідно з формулою (I)) стосовно позиції найбільш пріоритетного замісника на базовому атомі, позначали "α", якщо це є на тій самій
35 стороні середньої площини, визначеної кільцевою системою, або позначали "β", якщо це є на іншій стороні середньої площини, визначеної кільцевою системою.

Далі викладено переважні особливості сполук цього винаходу.

У втіленні винахід стосується сполук формули (I) та їх стереохімічно ізомерних форм, де

n дорівнює 0 та 1;

40 m дорівнює 0 та 1;

R вибрано з наступного: метил або трифлуорометил;

R^1 вибрано з наступного: C_{1-6} алкіл; $(\text{C}_{1-3}\text{алкілокси})\text{C}_{1-3}\text{алкіл}$; $[(\text{C}_{1-3}\text{алкілокси})\text{C}_{1-3}\text{алкілокси}]\text{C}_{1-3}\text{алкіл}$; $\text{C}_{1-3}\text{алкіл}$, заміщений одним або більше незалежно вибраними галоген-замісниками; незаміщений феніл; незаміщений бензил; бензил, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно
45 вибраними з наступного: галоген, $\text{C}_{1-3}\text{алкіл}$, $\text{C}_{1-3}\text{алкілоксил}$, $\text{C}_{1-3}\text{алкілокси}\text{C}_{1-3}\text{алкіл}$, гідрокси $\text{C}_{1-3}\text{алкіл}$, ціано, гідроксил, морфолініл, трифлуорометил та трифлуорометоксил; (бензилокси) $\text{C}_{1-3}\text{алкіл}$; незаміщений C_{3-7} циклоалкіл; C_{3-7} циклоалкіл, заміщений $\text{C}_{1-3}\text{алкілом}$, заміщеним одним або більше незалежно вибраними галоген-замісниками; $(\text{C}_{3-7}\text{циклоалкіл})\text{C}_{1-3}\text{алкіл}$; $[(\text{C}_{3-7}\text{циклоалкіл})\text{C}_{1-3}\text{алкілокси}]\text{C}_{1-3}\text{алкіл}$; $(\text{C}_{3-7}\text{циклоалкіл})\text{C}_{1-3}\text{алкілоксил}$; Het^1 ; $\text{Het}^1\text{C}_{1-3}\text{алкіл}$; Het^2 ; та
50 $\text{Het}^2\text{C}_{1-3}\text{алкіл}$;

R^2 вибрано з наступного: ціано; галоген; $\text{C}_{1-3}\text{алкіл}$, заміщений одним або більше незалежно вибраними галоген-замісниками; $\text{C}_{1-3}\text{алкілоксил}$, заміщений одним або більше незалежно вибраними галоген-замісниками; $\text{C}_{1-3}\text{алкіл}$; C_{3-7} циклоалкіл; та $(\text{C}_{3-7}\text{циклоалкіл})\text{C}_{1-3}\text{алкіл}$;

(L)

вибрано з наступного: (L-a), (L-b), (L-c), (L-d), (L-e), (L-f), (L-g) та (L-h); де

55 R^{3a} вибрано з наступного: $\text{C}_{1-3}\text{алкіл}$; $\text{C}_{1-3}\text{алкіл}$, заміщений одним або більше незалежно вибраними галоген-замісниками; незаміщений C_{3-7} циклоалкіл; C_{3-7} циклоалкіл, заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з наступного: $\text{C}_{1-3}\text{алкіл}$, $\text{C}_{1-3}\text{алкіл}$, заміщений одним або більше незалежно вибраними галоген-замісниками або гідроксилом; незаміщений феніл; феніл, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, $\text{C}_{1-3}\text{алкіл}$,

- гідроксиC₁₋₃алкіл, C₁₋₃алкіл, заміщений одним або більше незалежно вибраними галоген-замісниками, ціано, гідроксил, C₁₋₃алкілокси-C₁₋₃алкіл, C₁₋₃алкілоксил, та морфолініл; незаміщений (феніл)C₁₋₃алкіл; (феніл)C₁₋₃алкіл, де кожна частка замісника фенілу та C₁₋₃алкілу може бути незалежно заміщеною 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з наступного:
- 5 галоген, C₁₋₃алкіл, гідроксиC₁₋₃алкіл, C₁₋₃алкіл, заміщений наступним: один або більше незалежно вибрані галоген-замісники, C₁₋₃алкілоксил, та (C₃₋₇циклоалкіл)-C₁₋₃алкілоксил; незаміщений фенілоксил; фенілоксил, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, C₁₋₃алкіл, C₁₋₃алкіл, заміщений наступним: один або більше незалежно вибрані галоген-замісники, та C₁₋₃алкілоксил; незаміщений (фенілC₁₋₃алкіл)оксил; феніл(C₁₋₃алкіл)оксил, де частку фенілу замісника заміщено 1, 2, або 3 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, C₁₋₃алкіл, C₁₋₃алкіл, заміщений наступним: один або більше незалежно вибрані галоген-замісники, та C₁₋₃алкілоксил; (фенілокси)C₁₋₃алкіл, заміщений 1 або 2 галоген-замісниками; незаміщений феніламіно; феніламіно, заміщений 1 або 2 галоген-замісниками; (фенілC₁₋₃алкіл)аміно; (феніламіно)(C₁₋₃алкіл); Het¹; Het²; Het²оксил; Het²метилоксил; та Het³;
- 15 R^{4a} вибрано з наступного: гідроген; галоген; трифлуорометил; трифлуорометоксил; гідроксил; C₁₋₃алкіл; C₁₋₃алкілоксил; та незаміщений феніл;
або CR^{3a}R^{4a} утворюють радикал формули (d), (e), (f), (g) або (h); де
кожне W^{1d}, W^{1e}, W^{2e} та W^{1f} незалежно вибрано з CH та N;
20 кожне R^{7d}, R^{7e}, R^{7f}, R^{7g}, R^{8d}, R^{8e}, R^{8f}, R^{8g} незалежно вибрано з наступного: гідроген, метил та флуор; або кожне CR^{7d}R^{8d}, CR^{7g}R^{8g} утворюють групу карбонілу;
кожне R^{9d}, R^{9e}, R^{9f}, та R^{9g} – флуор;
кожне q1, q2, q3 або q4 незалежно дорівнює 0, 1 та 2;
r дорівнює 0 або 1;
25 s дорівнює 0 або 1;
кожне R^{3b} та R^{3c} вибрано з наступного: C₁₋₃алкіл; C₁₋₃алкіл, заміщений одним або більше незалежно вибраними галоген-замісниками; незаміщений феніл; феніл, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, C₁₋₃алкіл, гідроксиC₁₋₃алкіл, C₁₋₃алкіл, заміщений наступним: один або більше незалежно вибрані галоген-замісники, C₁₋₃алкілоксиC₁₋₃алкіл, та C₁₋₃алкілоксил; незаміщений (феніл)C₁₋₃алкіл; (феніл)C₁₋₃алкіл, де кожна частка замісника фенілу та C₁₋₃алкілу може бути незалежно заміщеною 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, C₁₋₃алкіл, гідроксиC₁₋₃алкіл, C₁₋₃алкіл, заміщений наступним: один або більше незалежно вибрані галоген-замісники, C₃₋₇циклоалкіл, (C₃₋₇циклоалкіл)-C₁₋₃алкіл, та (C₃₋₇циклоалкіл)-C₁₋₃алкілоксил; (фенілокси)C₁₋₃алкіл, заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, C₁₋₃алкіл, та C₁₋₃алкіл, заміщений одним або більше незалежно вибраними галоген-замісниками; (феніламіно)(C₁₋₃алкіл); Het¹; Het²; Het³; незаміщений C₃₋₇циклоалкіл; C₃₋₇циклоалкіл, заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з наступного: C₁₋₃алкіл, C₁₋₃алкіл, заміщений наступним: один або більше незалежно вибрані галоген-замісники, та гідроксил; та [феніл(C₃₋₇циклоалкіл)]C₁₋₃алкіл;
- 40 R^{3d} та R^{4d} кожне незалежно вибрано з наступного: гідроген та C₁₋₃алкіл;
кожне R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} та R^{6d} незалежно вибрано з наступного: гідроген та C₁₋₃алкіл; або кожні пари R^{5a}R^{6a}, R^{5b}R^{6b}, R^{5c}R^{6c}, R^{5d}R^{6d} є замісниками на тому ж самому атомі карбону, та кожне CR^{5a}R^{6a}, CR^{5b}R^{6b}, CR^{5c}R^{6c}, CR^{5d}R^{6d} разом утворюють (C=O) або C₃₋₇циклоалкіліден-радикал;
45 кожне R^{10a}, R^{10b} та R^{10c} вибрано з наступного: H, та C₁₋₃алкіл;
де в (L-e),
коли t дорівнює 1 або 2, R¹¹ – гідроген та R¹² вибрано з наступного замісника: феніл, фенілоксил та феніламіно, кожний з яких необов'язково може бути заміщеним 1 або 2 галоген-замісниками; або
- 50 коли t дорівнює 1 або 3, тоді CR¹¹R¹² утворює радикал формули (i); де
R¹³ⁱ – метил;
R¹⁴ⁱ – флуор;
u1 дорівнює 0 або 1;
v1 дорівнює 0, 1 або 2;
55 z1 дорівнює 0, 1 та 2;
k1 дорівнює 0 або 1;
де в (L-f) w дорівнює 1 або 2;
де в (L-g)
Z – CR¹⁶R¹⁷ та R¹⁵ – гідроген, коли кожне x дорівнює 0 та у дорівнює 1; або
60 Z – CR¹⁶R¹⁷ та R¹⁵ вибрано з наступного: гідроген, метил та феніл, коли кожне x дорівнює 0

та у дорівнює 2; або

$Z = NR^{16}$, коли кожне x дорівнює 1 та у дорівнює 1;

де R^{16} та R^{17} кожне незалежно вибрано з наступного: гідроген; незаміщений феніл; та феніл, заміщений 1, 2 або 3 галоген-замісниками;

5 де в (L-h),

$Q \in O$ або $N-R^{18}$, де R^{18} вибрано з наступного: гідроген та C_{1-3} алкіл;

де

кожне Het^1 – насичений гетероциклічний радикал, вибраний з наступного: піролідиніл; піперидиніл; піперазиніл; та морфолініл; кожне з яких необов'язково може бути заміщеним 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з наступного: C_{1-6} алкіл, галоген, C_{1-3} алкіл, заміщений наступним: один або більше незалежно вибрані галоген-замісники, незаміщений феніл або феніл, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, трифлуорометил, та трифлуорометоксил;

10 кожне Het^2 – ароматичний гетероциклічний радикал, вибраний з наступного: піридиніл та піримідиніл; кожне з яких незаміщено або заміщено 1 або 2 замісниками, вибраними з наступного: галоген; C_{1-3} алкіл; C_{1-3} алкілоксил; та C_{1-3} алкіл, заміщений одним або більше незалежно вибраними галоген-замісниками;

кожне Het^3 – гетероциклічний радикал, вибраний з наступного: 1,3-тіазоліл, необов'язково заміщений C_{1-3} алкілом; незаміщений бензофураніл; незаміщений 3,4-дигідро-2H-хроменіл; та незаміщений 1H-індоліл;

20 кожний галоген вибрано з наступного: флуор, хлор, та бром;

та їх фармацевтично прийнятні солі та сольвати.

У втіленні винахід стосується сполук формули (I) та їх стереохімічно ізомерних форм, де

n дорівнює 0 та 1;

25 m дорівнює 0 та 1;

R – метил;

R^1 вибрано з наступного: C_{1-6} алкіл; $(C_{1-3}$ алкілокси) C_{1-3} алкіл; $[(C_{1-3}$ алкілокси)- C_{1-3} алкілокси] C_{1-3} алкіл; C_{1-3} алкіл, заміщений одним або більше галоген-замісниками; незаміщений феніл; (бензилокси) C_{1-3} алкіл; незаміщений C_{3-7} циклоалкіл; C_{3-7} циклоалкіл, заміщений C_{1-3} алкілом, заміщеним одним або більше галоген-замісниками; $(C_{3-7}$ циклоалкіл) C_{1-3} алкіл; $[(C_{3-7}$ циклоалкіл) C_{1-3} алкілокси]- C_{1-3} алкіл; $(C_{3-7}$ циклоалкіл) C_{1-3} алкілоксил; Het^1C_{1-3} алкіл; Het^2 ; та Het^2C_{1-3} алкіл;

R^2 вибрано з наступного: ціано; галоген; C_{1-3} алкіл, заміщений одним або більше галоген-замісниками; C_{1-3} алкіл; та C_{3-7} циклоалкіл;

(L)

35 – N-утримуючий гетероцикл, вибраний з наступної вказаної нижче групи: (L-a), (L-b), (L-c), (L-d), (L-e), (L-f), (L-g) та (L-h); де

R^{3a} вибрано з наступного: C_{1-3} алкіл, заміщений одним або більше галоген-замісниками; незаміщений феніл; феніл, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, гідрокси C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкіл, заміщений одним або більше галоген-замісниками, гідроксил та C_{1-3} алкілоксил; фенілоксил, заміщений 1 або 2 незалежно вибраними галоген-замісниками; феніл(C_{1-3} алкіл)оксил, де частку фенілу заміснику заміщено 1, 2, або 3 незалежно вибраними галоген-замісниками; (фенілокси) C_{1-3} алкіл, де частку фенілу заміснику заміщено 1 або 2 галоген-замісниками; незаміщений феніламіно; феніламіно, заміщений 1 або 2 галоген-замісниками; (феніл C_{1-3} алкіл)аміно; Het^1 ; Het^2 ; Het^2 оксил; Het^2 метилоксил; та Het^3 ;

45 R^{4a} вибрано з наступного: гідроген; галоген; трифлуорометил; C_{1-3} алкіл; C_{1-3} алкілоксил; та незаміщений феніл;

або $CR^{3a}R^{4a}$ утворює радикал формули (d), (e), (f), (g) або (h); де

кожне W^{1d} , W^{1e} , W^{2e} та W^{1f} незалежно вибрано з CH та N;

кожне R^{7d} , R^{7e} , R^{7f} , R^{7g} , R^{8d} , R^{8e} , R^{8f} , R^{8g} незалежно вибрано з наступного: гідроген, метил та флуор; або кожне $CR^{7d}R^{8d}$, $CR^{7g}R^{8g}$ утворює групу карбонілу;

50 кожне R^{9d} , R^{9e} , R^{9f} , та R^{9g} – флуор;

кожне $q1$, $q2$, $q3$ або $q4$ незалежно дорівнює 0, 1 та 2;

r дорівнює 0 або 1;

s дорівнює 0 або 1;

55 кожне R^{3b} та R^{3c} вибрано з наступного: C_{1-3} алкіл, заміщений одним або більше галоген-замісниками; незаміщений феніл; феніл, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, C_{1-3} алкілоксил та C_{1-3} алкіл, заміщений одним або більше галоген-замісниками; незаміщений (феніл) C_{1-3} алкіл; (феніл) C_{1-3} алкіл, де частки фенілу та C_{1-3} алкілу заміснику кожна може незалежно заміщуватися 1, 2 або 3 замісниками, незалежно

вибраними з наступного: галоген, C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкіл, заміщений одним або більше галоген-замісниками, та $(C_{3-7}$ циклоалкіл)- C_{1-3} алкілоксил; Het^2 ; Het^3 ; C_{3-7} циклоалкіл, заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з наступного: C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкіл, заміщений одним або більше галоген-замісниками, та гідроксил; та [феніл(C_{3-7} циклоалкіл)] C_{1-3} алкіл;

5 кожне R^{3d} та R^{4d} незалежно вибрано з наступного: гідроген та C_{1-3} алкіл;
кожне R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} та R^{6d} незалежно вибрано з наступного: гідроген та C_{1-3} алкіл; або $CR^{5b}R^{6b}$ разом утворюють $(C=O)$ або C_{3-7} циклоалкіліден-радикал;
кожне R^{10a} , R^{10b} та R^{10c} є H;

де в (L-e),

10 коли t дорівнює 1 або 2, R^{11} – гідроген та R^{12} вибрано з наступного замісника: феніл, фенілоксил та феніламіно, кожний з яких необов'язково може бути заміщеним 1 або 2 галоген-замісниками; або

коли t дорівнює 1, тоді $CR^{11}R^{12}$ утворює радикал формули (i); де R^{14i} – флуор;

15 u1 дорівнює 0 або 1;

v1 дорівнює 2;

z1 вибрано з 1 та 2;

k1 дорівнює 0; або

20 коли t дорівнює 3, тоді $CR^{11}R^{12}$ утворює радикал формули (i); де R^{14i} – флуор;

u1 дорівнює 0 або 1;

v1 дорівнює 0;

z1 вибрано з 1 та 2;

k1 дорівнює 0;

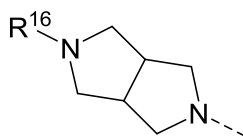
25 де в (L-f) w дорівнює 1 або 2;

де в (L-g)

Z – $CR^{16}R^{17}$ та R^{15} – гідроген, коли кожне x дорівнює 0 та у дорівнює 1; або

Z – $CR^{16}R^{17}$ та R^{15} є феніл, коли кожне x дорівнює 0 та у дорівнює 2; або

(L-g) - (L-g"), коли $Z-NR^{16}$



30

(L-g");

де R^{16} та R^{17} кожне незалежно вибрано з наступного: гідроген; незаміщений феніл; та феніл, заміщений 1, 2 або 3 галоген-замісниками;

де в (L-h), Q є O;

35 кожне Het^1 – насичений гетероциклічний радикал, вибраний з наступного: піролідиніл; піперидиніл; піперазиніл; та морфолініл; кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1 або 2 замісниками незалежно вибраними з наступного: флуор, C_{1-3} алкіл, заміщений одним або більше галоген-замісниками, та незаміщений феніл; та

40 кожне Het^2 – ароматичний гетероциклічний радикал, вибраний з наступного: піридиніл та піримідиніл; кожне з яких незаміщено або заміщено 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген; C_{1-3} алкіл; та C_{1-3} алкілоксил;

кожне Het^3 – гетероциклічний радикал, вибраний з наступного: 1,3-тіазоліл, необов'язково заміщений C_{1-3} алкілом; незаміщений бензофураніл; незаміщений 3,4-дигідро-2H-хроменіл; та незаміщений 1H-індоліл;

45 кожний галоген вибрано з наступного: флуор, хлор, та бром;

та їх фармацевтично прийнятні солі та сольвати.

У втіленні винахід стосується сполук формули (I) та їх стереохімічно ізомерних форм, де

n дорівнює 0 та 1;

m дорівнює 0 та 1;

50 R^1 – метил;

R^1 вибрано з наступного: C_{1-6} алкіл; $(C_{1-3}$ алкілокси) C_{1-3} алкіл; $[(C_{1-3}$ алкілокси)- C_{1-3} алкілокси] C_{1-3} алкіл; C_{1-3} алкіл, заміщений одним або більше галоген-замісниками; незаміщений феніл; (бензилокси) C_{1-3} алкіл; незаміщений C_{3-7} циклоалкіл; C_{3-7} циклоалкіл, заміщений трифлуорометилом; $(C_{3-7}$ циклоалкіл) C_{1-3} алкіл; $[(C_{3-7}$ циклоалкіл) C_{1-3} алкілокси]- C_{1-3} алкіл; $(C_{3-7}$ циклоалкіл) C_{1-3} алкілоксил; піролідинілметил; морфолінілметил; піперидинілметил, заміщений фенілом; піперидинілметил, заміщений трифлуорометилом; піридиніл; та піридинілметил;

55

R^2 вибрано з наступного: ціано; галоген; C_{1-3} -алкіл, заміщений одним або більше галоген-замісниками; C_{1-3} -алкіл; та циклопропіл;

(L) – N-утримуючий гетероцикл, вибраний з наступної вказаної нижче групи: (L-a), (L-b), (L-c), (L-e), (L-f), (L-g) та (L-h); де

5 R^{3a} вибрано з наступного: трифлуорометил; феніл; феніл, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, 2-гідроксипроп-2-іл, трифлуорометил, гідроксил, метоксил, та етоксил; фенілоксил, заміщений 1 або 2 незалежно вибраними галоген-замісниками; феніл(C_{1-3} -алкіл)оксил, де частку фенілу заміснику заміщено 1, 2, або 3 незалежно вибраними галоген-замісниками; (фенілокси) C_{1-3} -алкіл, де частку фенілу заміщено 1 або 2 галоген-замісниками; феніламіно; феніламіно, заміщений 1 або 2 галоген-замісниками; бензиламіно; морфолініл; піролідиніл, заміщений 1 або 2 галоген-замісниками; піперидиніл, заміщений 1 або 2 галоген-замісниками; піридиніл; піридиніл, заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, метил та метоксил; піримідиніл; піримідиніл, заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген та метоксил; 15 піридинілметилоксил; та 1H-індол-1-іл;

R^{4a} вибрано з наступного: гідроген; галоген; трифлуорометил; C_{1-3} -алкіл; метоксил; та феніл; або $CR^{3a}R^{4a}$ утворює радикал формули (d), (e), (f), (g) або (h); де кожне W^{1d} , W^{1e} , W^{2e} незалежно вибрано з CH та N;

W^{1f} – CH;

20 R^{7d} та R^{8d} вибрано з наступного: гідроген, метил та флуор; або $CR^{7d}R^{8d}$ утворює групу карбонілу;

R^{7e} , R^{7f} , R^{8e} та R^{8f} – гідроген;

R^{7g} та R^{8g} – гідроген; або $CR^{7g}R^{8g}$ утворює групу карбонілу;

кожне R^{9d} та R^{9g} – флуор;

25 q1 вибрано з наступного: 0 або 1;

кожне q2 та q3 дорівнює 0;

q4 вибрано з 1 та 2;

r дорівнює 0 або 1;

s дорівнює 0 або 1;

30 R^{3b} вибрано з наступного: 3,3,3-трифлуоропропіл; феніл; феніл, заміщений 1, або 2 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, метоксил, етоксил та трифлуорометил; бензил; (феніл)метил, де частка фенілу заміснику може бути заміщеною 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, трифлуорометил та циклопропілметилоксил, та частка метилу заміснику необов'язково може бути заміщеною метилом або трифлуорометилом; фенілетил; циклогексил, заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з наступного: метил, трифлуорометил, та гідроксил; (2-фенілциклопропіл)метил; піридиніл; піридиніл, заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген; та метоксил; піримідиніл; піримідиніл, заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, метил та метоксил; 1,3-тіазоліл, 40 заміщений метилом; незаміщений бензофураніл; та незаміщений 3,4-дигідро-2H-хроменіл;

R^{3c} – феніл, заміщений 1 або 2 галоген-замісниками;

R^{5a} та R^{6a} незалежно вибрано з наступного: гідроген та метил;

R^{5b} та R^{6b} незалежно вибрано з наступного: гідроген та метил; або $CR^{5b}R^{6b}$ сумісно створює карбоніл або радикал циклопропілідену;

45 R^{5c} та R^{6c} – гідроген;

кожне R^{10a} , R^{10b} та R^{10c} – H;

де в (L-e),

коли t дорівнює 1 або 2, R^{11} – гідроген та R^{12} вибрано із заміснику, вибраного з наступного: феніл; фенілоксил; та феніламіно, заміщений 1 або 2 галоген-замісниками; або

50 коли t дорівнює 1, тоді $CR^{11}R^{12}$ утворює радикал формули (i); де

R^{14i} – флуор;

u1 дорівнює 0, 1 або 2;

v1 дорівнює 2;

z1 вибрано з 1 та 2;

55 k1 дорівнює 0; або

коли t дорівнює 3, тоді $CR^{11}R^{12}$ утворює радикал формули (i); де

R^{14i} – флуор;

u1 дорівнює 0 або 1;

v1 дорівнює 0;

z1 вибрано з 1 та 2;

k1 дорівнює 0;

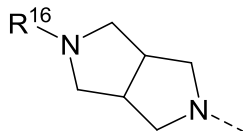
де в (L-f) w дорівнює 1 або 2;

де в (L-g)

5 $Z - CR^{16}R^{17}$ та R^{15} – гідроген, коли кожне x дорівнює 0 та у дорівнює 1; або

$Z - CR^{16}R^{17}$ та R^{15} – феніл, коли кожне x дорівнює 0 та у дорівнює 2; або

(L-g) - (L-g"), коли $Z-NR^{16}$



(L-g");

10 де R^{16} та R^{17} кожне незалежно вибрано з наступного: гідроген; незаміщений феніл; та феніл, заміщений 1 або 2 галоген-замісниками;

де в (L-h), Q є O;

кожний галоген вибрано з наступного: флуор, хлор та бром;

та їх фармацевтично прийнятні солі та сольвати.

15 У втіленні винахід стосується сполук формули (I) та їх стереохімічно ізомерних форм, де n дорівнює 0 та 1;

m дорівнює 0 або 1;

R – метил;

20 R^1 вибрано з наступного: C_{1-6} алкіл; C_{1-3} алкіл, заміщений одним або більше незалежно вибраними галоген-замісниками; (C_{1-3} алкілокси) C_{1-3} алкіл; та (C_{3-7} циклоалкіл) C_{1-3} алкіл;

R^2 вибрано з наступного: галоген; ціано; C_{1-3} алкіл; та C_{1-3} алкіл, заміщений одним або більше незалежно вибраними галоген-замісниками;

(L)

вибрано з наступного: (L-a); (L-b); та (L-g) де

25 R^{3a} вибрано з наступного: незаміщений феніл; феніл, заміщений 1 або 2 незалежно вибраними галоген-замісниками; піридиніл; піридиніл, заміщений 1 або 2 галоген-замісниками; піримідиніл; та піримідиніл, заміщений 1 або 2 незалежно вибраними галоген-замісниками;

R^{4a} вибрано з наступного: гідроген; галоген; C_{1-3} алкіл; та трифлуорометил;

або $CR^{3a}R^{4a}$ утворює радикал формули (d); де

$W^{1d} - CH$;

30 R^{7d} та R^{8d} обидва – метили;

R^{9d} – флуор;

q1 дорівнює 1;

R^{3b} вибрано з наступного: незаміщений феніл; феніл, заміщений 1 або 2 галоген-замісниками; незаміщений піридиніл; та піридиніл, заміщений 1 або 2 галоген-замісниками;

35 R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} та R^{6b} – гідроген; та

R^{10a} та R^{10b} – гідроген;

кожне x дорівнює 0 та у дорівнює 1;

R^{15} – гідроген;

$Z - CR^{16}R^{17}$; де

40 R^{16} та R^{17} кожне незалежно вибрано з наступного: гідроген; незаміщений феніл; та феніл, заміщений 1 або 2 галоген-замісниками;

галоген – флуор або хлор;

та їх фармацевтично прийнятні солі та сольвати.

У втіленні винахід стосується сполук формули (I) та їх стереохімічно ізомерних форм, де

45 n вибрано з 0 або 1;

m дорівнює 0 або 1;

R – метил;

R^1 вибрано з наступного: C_{1-6} алкіл; C_{1-3} алкіл, заміщений одним або більше незалежно вибраними галоген-замісниками; та (C_{3-7} циклоалкіл) C_{1-3} алкіл;

50 R^2 вибрано з наступного: галоген, C_{1-3} алкіл, та C_{1-3} алкіл, заміщений одним або більше незалежно вибраними галоген-замісниками;

(L)

вибрано з наступного: (L-a) та (L-b); де

R^{3a} вибрано з наступного: незаміщений феніл; феніл, заміщений 1 або 2 незалежно вибраними галоген-замісниками; піридиніл; та піримідиніл;

R^{4a} вибрано з наступного: гідроген; галоген та C_{1-3} алкіл;
або $CR^{3a}R^{4a}$ утворює радикал формули (d); де

$W^{1d} - CH$;

R^{7d} та R^{8d} обидва – метили;

R^{9d} – флуор;

$q1$ дорівнює 1;

R^{3b} – фенол, заміщений 1 або 2 галоген-замісниками;

R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} та R^{6b} – гідроген; та

R^{10a} та R^{10b} – гідроген;

галоген – флуор або хлор;

та їх фармацевтично прийнятні солі та сольвати.

У втіленні винахід стосується сполук формули (I) та їх стереохімічно ізомерних форм, де n дорівнює 0 та 1;

m дорівнює 0 або 1;

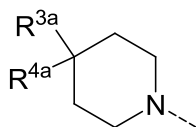
R – метил;

R^1 вибрано з наступного: етил; пропіл; бутил; CH_2CF_3 ; $CH_2CH_2CF_3$; та циклопропілметил;

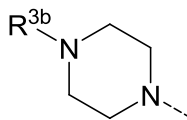
R^2 вибрано з наступного: хлор, метил, та CF_3 ;



вибрано з наступного: (L-a1) та (L-b1);



(L-a1)



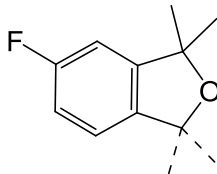
(L-b1)

де

R^{3a} вибрано з наступного: незаміщений фенол; 2-флуорофенол; 4-флуорофенол; 2-хлорофенол; 2,6-дифлуорофенол; 2-піридиніл; 2-піримідиніл;

R^{4a} вибрано з наступного: гідроген; флуор та метил;

або $CR^{3a}R^{4a}$ утворює радикал формули (d4);



(d4)

R^{3b} – 2,4-дифлуорофенол;

та їх фармацевтично прийнятні солі та сольвати.

У втіленні винахід стосується сполук формули (I) та їх стереохімічно ізомерних форм, де n дорівнює 0 та 1;

m дорівнює 0;

R^1 вибрано з наступного: C_{1-3} алкіл, заміщений одним або більше незалежно вибраними галоген-замісниками; та $(C_{3-7}$ циклоалкіл) C_{1-3} алкіл;

R^2 вибрано з наступного: галоген та C_{1-3} алкіл, заміщений одним або більше незалежно вибраними галоген-замісниками;



вибрано з наступного: (L-a) та (L-b); де

R^{3a} вибрано з наступного: незаміщений фенол; та фенол, заміщений 1 або 2 незалежно вибраними галоген-замісниками;

R^{4a} – гідроген, флуор або метил;

або $CR^{3a}R^{4a}$ утворює радикал формули (d); де

$W^{1d} - CH$;

R^{7d} та R^{8d} обидва – метили;

R^{9d} – флуор;

$q1$ дорівнює 1;

R^{3b} – фенол, заміщений 1 або 2 галоген-замісниками;

R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} та R^{6b} – гідроген; та
 R^{10a} та R^{10b} – гідроген;

галоген – флуор або хлор;

та їх фармацевтично прийнятні солі та сольвати.

5 У втіленні винахід стосується сполук формули (I) та їх стереохімічно ізомерних форм, де
 n дорівнює 0 та 1;

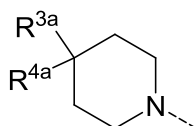
m дорівнює 0;

R^1 вибрано з наступного: C_{1-3} алкіл, заміщений одним або більше флуоро-замісниками; та
 $(C_{3-7}$ циклоалкіл) C_{1-3} алкіл;

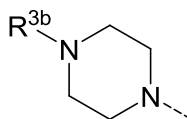
10 R^2 вибрано з наступного: хлор та C_{1-3} алкіл, заміщений одним або більше флуоро-замісниками;



вибрано з наступного: (L-a1) та (L-b1);



(L-a1)



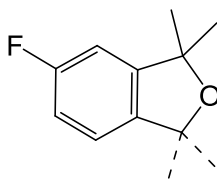
(L-b1)

де

R^{3a} вибрано з наступного: незаміщений феніл; та феніл, заміщений флуором;

15 R^{4a} – гідроген, флуор або метил;

або $CR^{3a}R^{4a}$ утворює радикал формули (d4);



(d4)

R^{3b} – феніл, заміщений 2 флуоро-замісниками;

та їх фармацевтично прийнятні солі та сольвати.

20 У втіленні винахід стосується сполук формули (I) та їх стереохімічно ізомерних форм, де
 n вибрано з 0 або 1;

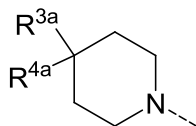
m дорівнює 0;

R^1 вибрано з наступного: 2,2,2-трифлуороетил та циклопропілметил;

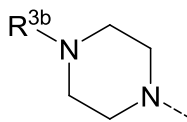
R^2 вибрано з наступного: хлор та трифлуорометил;



вибрано з наступного: (L-a1) та (L-b1);



(L-a1)



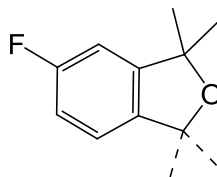
(L-b1)

де

R^{3a} вибрано з наступного: незаміщений феніл; та 4-флуорофеніл;

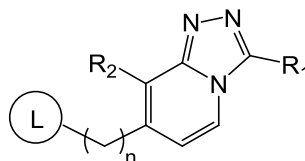
R^{4a} – гідроген, флуор або метил;

або $CR^{3a}R^{4a}$ утворює радикал формули (d4);



(d4)

R^{3b} – 2,4-дифлуорофеніл;
та їх фармацевтично прийнятні солі та сольвати.
У втіленні винахід стосується сполук формули (I')



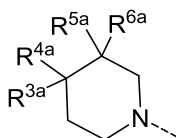
(I')

5

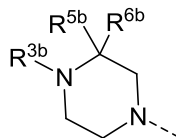
та їх стереохімічно ізомерних форм, де



– N-утримуючий гетероцикл, вибраний з наступної вказаної нижче групи:



(L-a')



(L-b')

R^1 вибрано з наступного: гідроген; C_{1-6} алкіл; $(C_{1-3}$ алкілокси) C_{1-3} алкіл; $[(C_{1-3}$ алкілокси)- C_{1-3} алкілокси] C_{1-3} алкіл; моно-, ди- або три-галоген C_{1-3} алкіл; незаміщений бензил; бензил, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкілоксил, C_{1-3} алкілокси C_{1-3} алкіл, гідрокси C_{1-3} алкіл, ціано, гідроксил, аміно, $C(=O)R'$, $C(=O)OR'$, $C(=O)NR'R''$, моно- або ді(C_{1-3} алкіл)аміно, морфолініл, $(C_{3-7}$ циклоалкіл) C_{1-3} алкілоксил, трифлуорометил та трифлуорометоксил, де R' та R'' незалежно вибрано з наступного: гідроген та C_{1-6} алкіл; (бензілокси) C_{1-3} алкіл; незаміщений C_{3-7} циклоалкіл; C_{3-7} циклоалкіл, заміщений тригалоген C_{1-3} алкілом; $(C_{3-7}$ циклоалкіл) C_{1-3} алкіл; 4-(2,3,4,5-тетрагідро-бензо[f][1,4]оксазепін)метил; Het^1 ; Het^1C_{1-3} алкіл; Het^2 та Het^2C_{1-3} алкіл;

R^2 вибрано з наступного: ціано; галоген; моно-, ди- або три-галоген C_{1-3} алкіл; моно-, ди- та три-галоген C_{1-3} алкілоксил; C_{1-3} алкіл; C_{3-7} циклоалкіл; та $(C_{3-7}$ циклоалкіл) C_{1-3} алкіл;

Кожне R^{3a} та R^{3b} вибрано з наступного: незаміщений феніл; феніл, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, C_{1-3} алкіл, гідрокси C_{1-3} алкіл, моно-, ди- та три-галоген C_{1-3} алкіл, ціано, гідроксил, аміно, карбоксил, C_{1-3} алкілокси C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкілоксил, моно-, ди- або три-галоген C_{1-3} алкілоксил, C_{1-3} алкілкарбоніл, моно- та ді(C_{1-3} алкіл)аміно, та морфолініл; незаміщений бензил; бензил, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, C_{1-3} алкіл, гідрокси C_{1-3} алкіл, моно-, ди- або три-галоген C_{1-3} алкіл, ціано, гідроксил, аміно, карбоксил, C_{1-3} алкілокси C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкілоксил, моно-, ди- та три-галоген C_{1-3} алкілоксил, C_{1-3} алкілкарбоніл, моно- або ді(C_{1-3} алкіл)аміно, морфолініл та $(C_{3-7}$ циклоалкіл) C_{1-3} алкілоксил; феніл з двома суміжними замісниками, які разом утворюють двохвалентний радикал формули

-N=CH-NH- (a),

-CH=CH-NH- (b) або

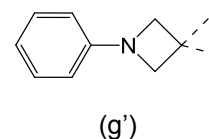
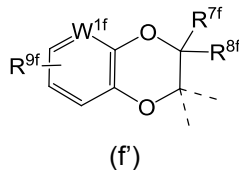
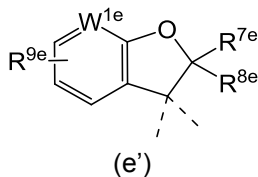
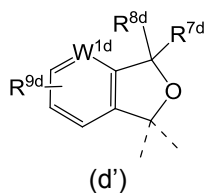
-O-CH₂-CH₂-NH- (c);

морфолініл; піридиніл; піримідиніл; піридинілоксил, заміщений 1 або 2 C_{1-3} алкілами; незаміщений C_{3-7} циклоалкіл та C_{3-7} циклоалкіл, заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з наступного: C_{1-3} алкіл, тригалоген C_{1-3} алкіл та гідроксил;

R^{4a} вибрано з наступного: гідроген; галоген; трифлуорометил; трифлуорометоксил; гідроксил; C_{1-3} алкіл; C_{1-3} алкілоксил; гідрокси C_{1-3} алкіл; гідроксил C_{1-3} алкілоксил; флуоро C_{1-3} алкіл; флуоро C_{1-3} алкілоксил; ціано; незаміщений феніл; та феніл, заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, C_{1-3} алкілоксил, гідрокси C_{1-3} алкіл, трифлуорометил та трифлуорометоксил;

або

 R^{3a} -C- R^{4a} разом надають радикал формули (d') або (e'), або (f'), або (g')



де

кожне W^{1d} , W^{1e} та W^{1f} вибрано з СН або N;

5 R^{7d} , R^{7e} , R^{7f} , R^{8d} , R^{8e} та R^{8f} кожне незалежно вибрано з наступного: гідроген, метил або флуор;

кожне R^{9d} , R^{9e} та R^{9f} вибрано з наступного: гідроген та флуор;

кожне R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} та R^{6b} незалежно вибрано з наступного: гідроген та C_{1-3} алкіл або $CR^{5a}R^{6a}$ та $CR^{5b}R^{6b}$ разом утворюють радикал C_{3-7} циклоалкіл;
n дорівнює 0 або 1;

10 де

кожне Het^1 – насичений гетероциклічний радикал, вибраний з наступного: піролідиніл; піперидиніл; піперазиніл; та морфолініл; кожне з яких необов'язково може бути заміщеним 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з наступного: C_{1-6} алкіл, моно-, ди- та три-галоген C_{1-3} алкіл, незаміщений феніл, та феніл, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, трифлуорометил, та трифлуорометоксил; та

15 кожне Het^2 – ароматичний гетероциклічний радикал, вибраний з наступного: незаміщений піридиніл та піримідиніл;

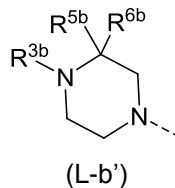
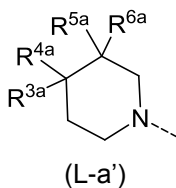
та їх фармацевтично прийнятні солі та сольвати.

У втіленні винахід стосується сполук формули (I') та їх стереоізомерних форм, де

20



– N-утримуючий гетероцикл, вибраний з наступної вказаної нижче групи:



та їх стереохімічно ізомерні форми, де

R^1 вибрано з наступного: гідроген; C_{1-6} алкіл; $(C_{1-3}алкілокси)C_{1-3}алкіл$; $[(C_{1-3}алкілокси)-C_{1-3}алкілокси]C_{1-3}алкіл$; моно-, ди- або три-галоген $C_{1-3}алкіл$; незаміщений бензил; бензил, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, $C_{1-3}алкіл$, $C_{1-3}алкілоксил$, $C_{1-3}алкілоксиC_{1-3}алкіл$, гідрокси $C_{1-3}алкіл$, ціано, гідроксил, аміно, $C(=O)R'$, $C(=O)OR'$, $C(=O)NR'R''$, моно- або ді($C_{1-3}алкіл$)аміно, морфолініл, $(C_{3-7}циклоалкіл)C_{1-3}алкілоксил$, трифлуорометил та трифлуорометоксил, де R' та R'' незалежно вибрано з наступного: гідроген та $C_{1-6}алкіл$; $(бензилокси)C_{1-3}алкіл$; незаміщений $C_{3-7}циклоалкіл$; $C_{3-7}циклоалкіл$, заміщений тригалоген $C_{1-3}алкілом$; $(C_{3-7}циклоалкіл)C_{1-3}алкіл$; 4-(2,3,4,5-тетрагідро-бензо[f][1,4]оксазепін)метил; Het^1 ; $Het^1C_{1-3}алкіл$; Het^2 та $Het^2C_{1-3}алкіл$;

30 R^2 вибрано з наступного: ціано; галоген; моно-, ди- або три-галоген $C_{1-3}алкіл$; моно-, ди- та три-галоген $C_{1-3}алкілоксил$; $C_{1-3}алкіл$; $C_{3-7}циклоалкіл$; та $(C_{3-7}циклоалкіл)C_{1-3}алкіл$;

35 R^{3a} вибрано з наступного: незаміщений феніл; феніл, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, $C_{1-3}алкіл$, гідрокси $C_{1-3}алкіл$, моно-, ди- та три-галоген $C_{1-3}алкіл$, ціано, гідроксил, аміно, карбоксил, $C_{1-3}алкілоксиC_{1-3}алкіл$, $C_{1-3}алкілоксил$, моно-, ди- або три-галоген $C_{1-3}алкілоксил$, $C_{1-3}алкілкарбоніл$, моно- та ді($C_{1-3}алкіл$)аміно, та морфолініл; незаміщений бензил; бензил, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, $C_{1-3}алкіл$, гідрокси $C_{1-3}алкіл$, моно-, ди- або три-галоген $C_{1-3}алкіл$, ціано, гідроксил, аміно, карбоксил, $C_{1-3}алкілоксиC_{1-3}алкіл$, $C_{1-3}алкілоксил$, моно-, ди- та три-галоген $C_{1-3}алкілоксил$, $C_{1-3}алкілкарбоніл$, моно- або ді($C_{1-3}алкіл$)аміно, морфолініл та $(C_{3-7}циклоалкіл)C_{1-3}алкілоксил$; феніл з двома суміжними замісниками, які разом утворюють двохвалентний радикал формули

40

-N=CH-NH- (a),

-CH=CH-NH- (b) або

45 -O-CH₂-CH₂-NH- (c);

морфолініл; піридиніл; піримідиніл; піридинілоксил, заміщений 1 або 2 $C_{1-3}алкілами$

незаміщений C_{3-7} циклоалкіл та C_{3-7} циклоалкіл, заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з наступного: C_{1-3} алкіл, тригалоген C_{1-3} алкіл та гідроксил;

R^{3b} вибрано з наступного: незаміщений феніл; феніл, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, C_{1-3} алкіл, гідрокси C_{1-3} алкіл, моно-, ди- та три-галоген C_{1-3} алкіл, ціано, гідроксил, аміно, карбоксил, C_{1-3} алкілокси C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкілоксил, моно-, ди- або три-галоген C_{1-3} алкілоксил, C_{1-3} алкілкарбоніл, моно- та ді(C_{1-3} алкіл)аміно, та морфолініл; незаміщений бензил; бензил, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, C_{1-3} алкіл, гідрокси C_{1-3} алкіл, моно-, ди- або три-галоген C_{1-3} алкіл, ціано, гідроксил, аміно, карбоксил, C_{1-3} алкілокси C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкілоксил, моно-, ди- та три-галоген C_{1-3} алкілоксил, C_{1-3} алкілкарбоніл, моно- або ді(C_{1-3} алкіл)аміно, морфолініл та (C_{3-7} циклоалкіл) C_{1-3} алкілоксил; феніл з двома суміжними замісниками, які разом утворюють двохвалентний радикал формули

$-N=CH-NH-$ (a),

$-CH=CH-NH-$ (b) або

$-O-CH_2-CH_2-NH-$ (c);

піридиніл; піримідиніл; незаміщений C_{3-7} циклоалкіл та C_{3-7} циклоалкіл, заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з наступного: C_{1-3} алкіл, тригалоген C_{1-3} алкіл та гідроксил;

R^{4a} вибрано з наступного: гідроген; галоген; трифлуорометил; трифлуорометоксил; гідроксил; C_{1-3} алкіл; C_{1-3} алкілоксил; гідрокси C_{1-3} алкіл; гідроксил C_{1-3} алкілоксил; флуоро C_{1-3} алкіл; флуоро C_{1-3} алкілоксил; ціано; незаміщений феніл; та феніл, заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, C_{1-3} алкілоксил, гідрокси C_{1-3} алкіл, трифлуорометил та трифлуорометоксил;

або

$R^{3a}-C-R^{4a}$ разом представляють радикал формули (d') або (e') або (f') або (g')

де

W^{1d} , W^{1e} та W^{1f} кожне вибрано з наступного: CH або N;

R^{7d} , R^{7e} , R^{7f} , R^{8d} , R^{8e} та R^{8f} кожне незалежно вибрано з наступного: гідроген, метил або флуор;

R^{8d} , R^{9e} та R^{9f} кожне вибрано з наступного: гідроген та флуор;

R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} та R^{6b} кожне незалежно вибрано з наступного: гідроген та C_{1-3} алкіл, або $CR^{5a}R^{6a}$ та $CR^{5b}R^{6b}$ разом утворюють C_{3-7} циклоалкіл-радикал;

n дорівнює 0 або 1;

де

кожне Het^1 – насичений гетероциклічний радикал, вибраний з наступного: піролідиніл; піперидиніл; піперазиніл; та морфолініл; кожне з яких необов'язково може бути заміщеним 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з наступного: C_{1-6} алкіл, моно-, ди- та три-галоген C_{1-3} алкіл, незаміщений феніл, та феніл, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, трифлуорометил, та трифлуорометоксил; та

кожне Het^2 – ароматичний гетероциклічний радикал, вибраний з наступного: незаміщений піридиніл та піримідиніл;

та їх фармацевтично прийнятні солі та сольвати.

В одному втіленні винахід стосується сполуки формули (I') або її стереохімічно ізомерної форми, де

R^1 вибрано з наступного: C_{1-6} алкіл; (C_{1-3} алкілокси) C_{1-3} алкіл; [(C_{1-3} алкілокси) C_{1-3} алкілокси]- C_{1-3} алкіл; моно-, ди- та три-галоген C_{1-3} алкіл; (бензилокси) C_{1-3} алкіл; незаміщений C_{3-7} циклоалкіл; C_{3-7} циклоалкіл, заміщений тригалоген C_{1-3} алкілом; (C_{3-7} циклоалкіл)- C_{1-3} алкіл; 4-(2,3,4,5-тетрагідро-бензо[f][1,4]оксазепін)метил; Het^1 ; та Het^1C_{1-3} алкіл;

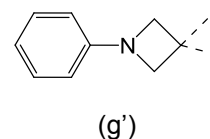
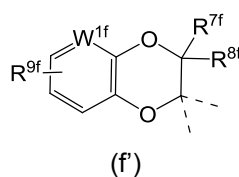
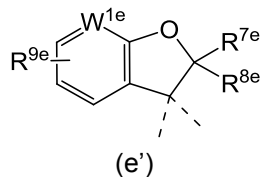
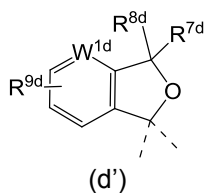
R^2 – ціано; галоген або три-галоген C_{1-3} алкіл;

R^{3a} та R^{3b} кожне вибрано з наступного: незаміщений феніл; феніл, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, гідрокси- C_{1-3} алкіл, моно-, ди- та три-галоген C_{1-3} алкіл, гідроксил та C_{1-3} алкілоксил; незаміщений бензил; бензил, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, моно-, ди- або три-галоген C_{1-3} алкіл, та (C_{3-7} циклоалкіл) C_{1-3} алкілоксил; морфолініл; піридиніл; піримідиніл; піридинілоксил, заміщений 1 або 2 C_{1-3} алкілами; та C_{3-7} циклоалкіл, заміщений 1 або 2 замісниками, вибраними з наступного: C_{1-3} алкіл, тригалоген C_{1-3} алкіл та гідроксил;

R^{4a} вибрано з наступного: гідроген; галоген; трифлуорометил; незаміщений феніл; та феніл, заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, C_{1-3} алкілоксил, гідрокси C_{1-3} алкіл, трифлуорометил та трифлуорометоксил;

або

$R^{3a}-C-R^{4a}$ сумісно надають радикал формули (d) або (e) або (f) або (g)



де

 W^{1d} , W^{1e} та W^{1f} – кожне вибрано з наступного: CH та N; R^{7d} , R^{7e} , R^{7f} , R^{8d} , R^{8e} , R^{8f} , R^{9d} , R^{9e} та R^{9f} розкрито раніше; R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} та R^{6b} кожне незалежно вибрано з наступного: гідроген та C_{1-3} алкіл;5 n дорівнює 0 або 1; Net^1 розкрито раніше;

або її фармацевтично прийнятні сіль або сольват.

У попередньому втіленні кращі R^{7d} , R^{7e} , R^{7f} , R^{8d} , R^{8e} , R^{8f} , R^{9d} , R^{9e} та R^{9f} – гідроген.10 У попередньому втіленні R^{3a} -C- R^{4a} сумісно краще надають радикал формули (d) або (e), де W^{1d} , W^{1e} , R^{7d} , R^{7e} , R^{8d} , R^{8e} , R^{9d} та R^{9e} розкрито раніше.

У втіленні винахід стосується сполуки формули (I) або її стереохімічно ізомерної форми, де

R^1 вибрано з наступного: метил; етил; пропіл; н-бутил; 2-метилпропіл; трет-бутил; трифлуорометил; 2,2,2-трифлуороетил; 1,1-дифлуороетил; 3,3,3-трифлуоропропіл; метоксиметил; етоксиметил; 1-метил-етоксиметил; метоксиетоксиметил; незаміщений циклопропіл; циклопропіл, заміщений трифлуорометилом; незаміщений циклобутил; циклопропілметил; циклобутилметил; фенілметоксиметил; піролідинілметил; піперидинілметил; 4-феніл-піперидинілметил; 4-трифлуорометил-піперидинілметил; морфолінілметил; та 4-(2,3,4,5-тетрагідро-бензо[f][1,4]оксазепін)метил;

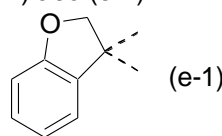
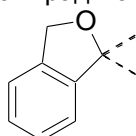
 R^2 – ціано; хлор або трифлуорометил;

20 R^{3a} та R^{3b} – кожне вибрано з наступного: незаміщений феніл; феніл, заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з наступного: флуор, бром, 2-гідрокси-2-пропіл, метоксил, трифлуорометил та гідроксил; незаміщений бензил; бензил, заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з наступного: хлор, трифлуорометил та циклопропілметилоксил; морфолініл; піридиніл; піримідиніл; піридинілоксил, заміщений 1 або 2 групами метилу; та

25 циклогексил заміщений 1 або 2 замісниками, вибраними з наступного: метил, трифлуорометил та гідроксил;

 R^{4a} вибрано з наступного: гідроген, флуор, трифлуорометил та феніл;

або

 R^{3a} -C- R^{4a} сумісно надають радикал формули (d-1) або (e-1)

30 R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} та R^{6b} кожне незалежно вибрано з наступного: гідроген та метил; n дорівнює 0 або 1;

або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

У попередньому втіленні R^{5a} і R^{6a} , та R^{5b} і R^{6b} переважно обидва – гідрогени або метили.

35 У втіленні винахід стосується сполуки формули (I) або її стереохімічно ізомерної форми, де R^1 вибрано з наступного: метил; етил; пропіл; н-бутил; 2-метилпропіл; трет-бутил; 2,2,2-трифлуороетил; 1,1-дифлуороетил; 3,3,3-трифлуоропропіл; метоксиметил; етоксиметил; 1-метил-етоксиметил; метоксиетоксиметил; незаміщений циклопропіл; циклопропіл, заміщений трифлуорометилом; незаміщений циклобутил; циклопропілметил; циклобутилметил;

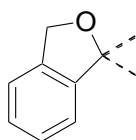
40 фенілметоксиметил; 1-піролідинілметил; 1-піперидинілметил; 4-феніл-піперидинілметил; 4-трифлуорометил-піперидинілметил; та 4-морфолінілметил;

R^{3a} та R^{3b} – кожне вибрано з наступного: незаміщений феніл; (2-гідрокси-2-пропіл)феніл; 3-флуоро-6-метокси-феніл; 3-(трифлуорометил)феніл; 2,4-дифлуорофеніл; 4-(трифлуорометил)цилогексил; 2-флуоро-6-метоксифеніл; 2-піридиніл; 3-метил-2-піридинілоксил; 4-гідрокси-4-метилцилогексил; 3-флуоро-2-метокси-феніл; 3-хлоро-4-(циклопропілметокси)фенілметил; 3-(трифлуорометил)фенілметил; 4-морфолініл; 2-піримідиніл; 3-флуоро-6-гідроксифеніл та 3-бromo-5-флуоро-2-метоксифеніл;

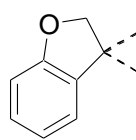
 R^{4a} вибрано з наступного: гідроген, флуор, трифлуорометил та феніл;

або

50 R^{3a} -C- R^{4a} сумісно надають радикал формули (d-1) або (e-1)



(d-1)



(e-1)

R^{5a} і R^{6a} та R^{5b} і R^{6b} обидва – гідроген або метил;
та n та R^2 розкрито раніше;
або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату.

5 У подальшому втіленні винахід стосується сполук згідно з будь-яким з інших утілень, де
 R^1 вибрано з наступного: C_{1-6} алкіл; $(C_{1-3}$ алкілокси) C_{1-3} алкіл; $[(C_{1-3}$ алкілокси)- C_{1-3} алкілокси] C_{1-3} алкіл; моно-, ди- або три-галоген C_{1-3} алкіл; незаміщений бензил; бензил, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкілоксил, C_{1-3} алкілокси C_{1-3} алкіл, гідрокси C_{1-3} алкіл, ціано, гідроксил, аміно, $C(=O)R'$, $C(=O)OR'$, $C(=O)NR'R''$,
10 моно- або ді(C_{1-3} алкіл)аміно, морфолініл, $(C_{3-7}$ циклоалкіл) C_{1-3} алкілоксил, трифлуорометил та трифлуорометоксил, де R' та R'' незалежно вибрано з наступного: гідроген та C_{1-6} алкіл; (бензилокси) C_{1-3} алкіл; незаміщений C_{3-7} циклоалкіл; C_{3-7} циклоалкіл, заміщений тригалоген C_{1-3} алкілом; $(C_{3-7}$ циклоалкіл) C_{1-3} алкіл; Net^2 та Net^2C_{1-3} алкіл;

та
15 R^2 вибрано з наступного: галоген; моно-, ди- або три-галоген C_{1-3} алкіл; моно-, ди- та три-галоген C_{1-3} алкілоксил; C_{1-3} алкіл; C_{3-7} циклоалкіл; та $(C_{3-7}$ циклоалкіл) C_{1-3} алкіл;

та інші змінні розкрито раніше;
та їх фармацевтично прийнятні солі та сольвати.

20 У втіленні винахід стосується сполук формули (I) та їх стереохімічно ізомерних форм, де
 n вибрано з 0 або 1;

R^1 вибрано з наступного: C_{1-6} алкіл; моно-, ди- або три-галоген C_{1-3} алкіл; та $(C_{3-7}$ циклоалкіл) C_{1-3} алкіл;

R^2 вибрано з наступного: галоген, C_{1-3} алкіл, та моно-, ди- або три-галоген C_{1-3} алкіл;



вибрано з наступного: (L-a') та (L-b'); де

25 R^{3a} вибрано з наступного: незаміщений феніл; феніл, заміщений 1 або 2 галоген-замісниками; піридиніл; та піримідиніл;

R^{4a} вибрано з наступного: гідроген; галоген та C_{1-3} алкіл;
або $CR^{3a}R^{4a}$ утворює радикал формули (d); де

$W^{1d} - CH$;

30 R^{7d} та R^{8d} обидва – метили;

$R^{9d} -$ флуор;

$R^{3b} -$ феніл, заміщений 1 або 2 галоген-замісниками;

R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} та $R^{6b} -$ гідроген; та

галоген – флуор або хлор;

35 та їх фармацевтично прийнятних солей та сольватів.

У втіленні винахід стосується сполук формули (I) та їх стереохімічно ізомерних форм, де
 n дорівнює 0 та 1;

R^1 вибрано з наступного: моно-, ди- або три-галоген C_{1-3} алкіл; та $(C_{3-7}$ циклоалкіл) C_{1-3} алкіл;

R^2 вибрано з наступного: галоген та моно-, ди- або три-галоген C_{1-3} алкіл;



вибрано з наступного: (L-a') та (L-b'); де

40 R^{3a} вибрано з наступного: незаміщений феніл; та феніл, заміщений 1 або 2 галоген-замісниками;

$R^{4a} -$ гідроген, флуор або метил;

або $CR^{3a}R^{4a}$ утворює радикал формули (d); де

45 $W^{1d} - CH$;

R^{7d} та R^{8d} обидва – метили;

$R^{9d} -$ флуор;

$R^{3b} -$ феніл, заміщений 1 або 2 галоген-замісниками;

R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} та $R^{6b} -$ гідроген; та

50 галоген – флуор або хлор;

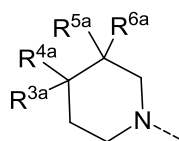
та їх фармацевтично прийнятних солей та сольватів.

У подальшому втіленні винахід стосується сполук згідно з будь-яким з інших утілень, де $R^1 -$ 2,2,2-трифлуороетил, пропіл або циклопропілметил.

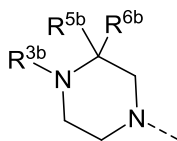
У подальшому втіленні винахід стосується сполук згідно з будь-як одним з інших утілень, де

R^2 – хлор, метил або трифлуорометил.

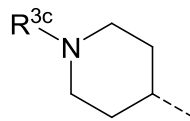
У подальшому втіленні L замісник можна вибирати з одного або більше з наступних:



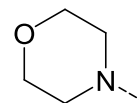
(L-a');



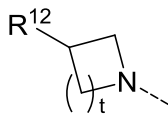
(L-b');



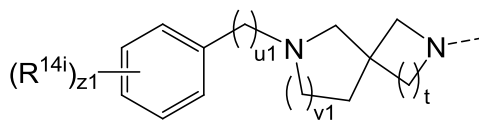
(L-c');



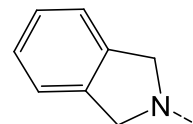
(L-d');



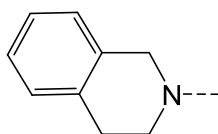
(L-e');



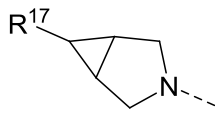
(L-e'');



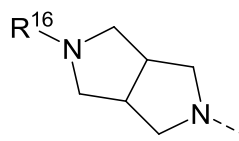
(L-f');



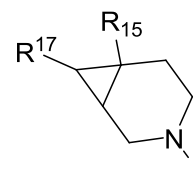
(L-f'');



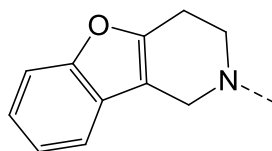
(L-g');



(L-g'');



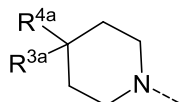
(L-g'''); або



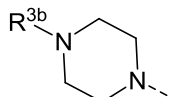
(L-h')

де всі змінні розкрито раніше.

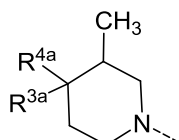
У подальшому конкретному втіленні L замісник можна вибирати з одного або більше з наступних:



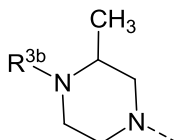
(L-a1);



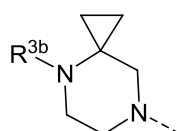
(L-b1);



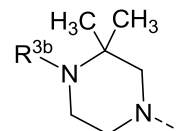
(L-a2);



(L-b2);



(L-b3); або

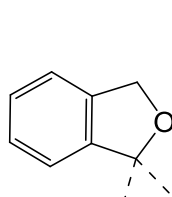


(L-b4)

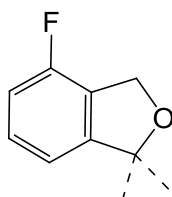
де всі змінні розкрито раніше.

У подальшому конкретному втіленні L замісник можна вибирати з наступного: (L-a1) та (L-b1).

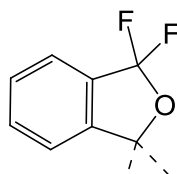
У конкретному втіленні R^{3a} -C- R^{4a} можна вибирати з одного або більше з наступних:



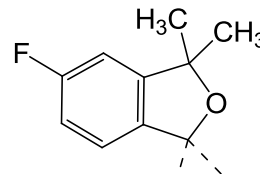
(d-1);



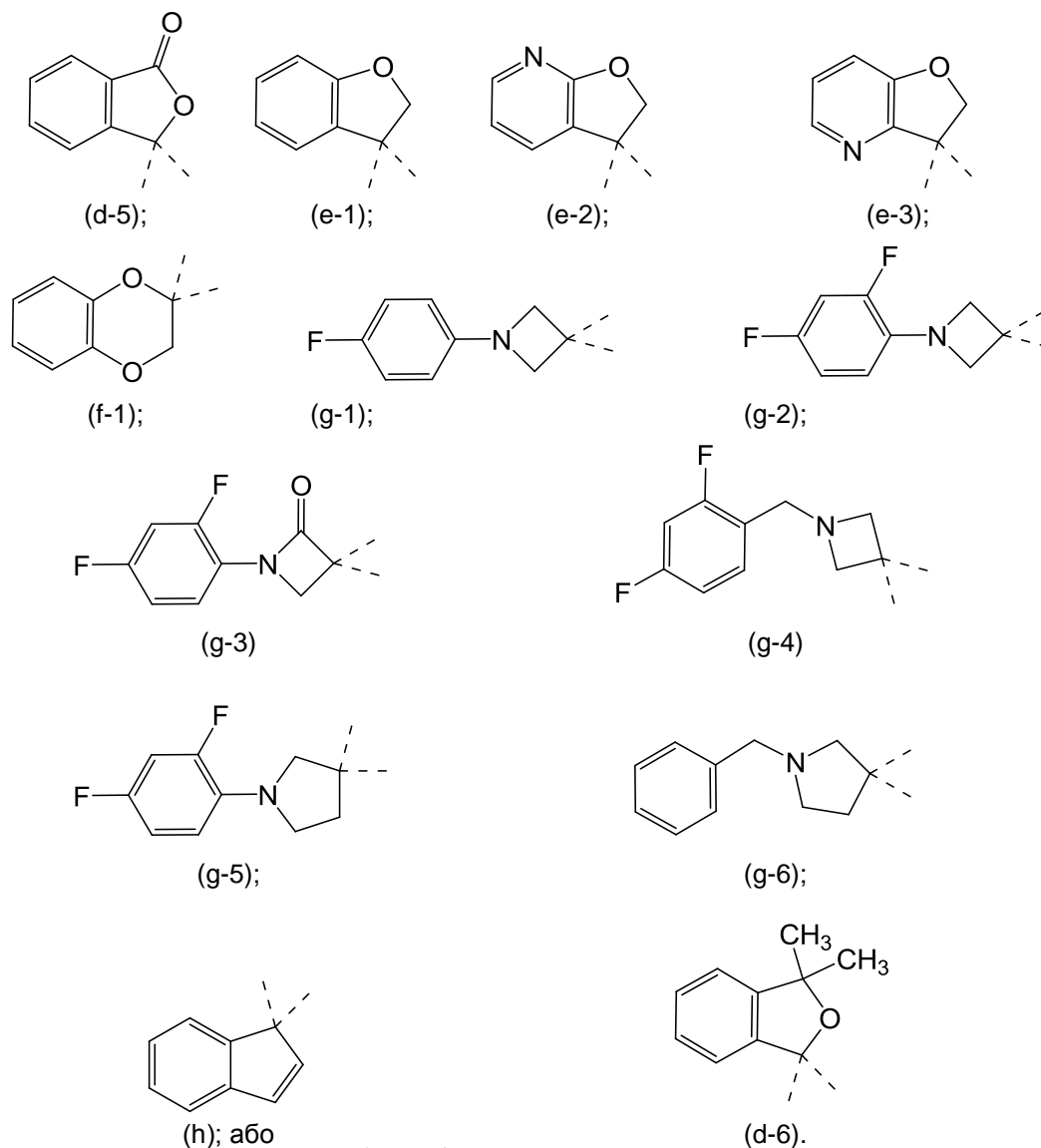
(d-2);



(d-3);



(d-4);



У конкретному втіленні R^{3a} -C- R^{4a} вибрано з будь-якого одного з (d-1); (d-2); (d-3); (d-4); (d-5); (d-6); (e-1); (e-2); (e-3); (g-1); (g-2); (g-3); (g-4); (g-5) та (h).

Конкретні переважні сполуки формули (I) можна вибирати з наступного:
8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[(4-феніл-1-піперидиніл)метил]-1,2,4-триазоло-[4,3-
a]піридин,

3-етил-7-(4-феніл-1-піперидиніл)-1,2,4-триазоло[4,3-a]піридин-8-карбонітрил,

3-метил-7-(4-феніл-1-піперидиніл)-1,2,4-триазоло[4,3-a]піридин-8-карбонітрил,

7-(4-феніл-1-піперидиніл)-3-(2,2,2-трифлуороетил)-1,2,4-триазоло[4,3-a]піридин-8-
карбонітрил,

3-циклобутил-7-(4-феніл-1-піперидиніл)-1,2,4-триазоло[4,3-a]піридин-8-карбонітрил,

3-(циклопропілметил)-7-(4-феніл-1-піперидиніл)-1,2,4-триазоло[4,3-a]піридин-8-карбонітрил,

3-етил-7-[4-(3-флуоро-2-метоксифеніл)-1-піперидиніл]-1,2,4-триазоло[4,3-a]піридин-8-
карбонітрил,

8-хлоро-7-(4-феніл-1-піперидиніл)-3-(2,2,2-трифлуороетил)-1,2,4-триазоло[4,3-a]піридин,

7-[4-(3-флуоро-2-метоксифеніл)-1-піперидиніл]-3-пропіл-1,2,4-триазоло[4,3-a]піридин-8-
карбонітрил,

3-(метоксиметил)-7-(4-феніл-1-піперидиніл)-1,2,4-триазоло[4,3-a]піридин-8-карбонітрил,

8-хлоро-3-етил-7-(4-феніл-1-піперидиніл)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-(4-феніл-1-піперидиніл)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 7-[4-(3-флуоро-2-метоксифеніл)-1-піперидиніл]-3-(2,2,2-трифлуороетил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-8-карбонітрил,
 7-(4-феніл-1-піперидиніл)-3-пропіл-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-8-карбонітрил,
 3-циклопропіл-7-(4-феніл-1-піперидиніл)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-8-карбонітрил,
 8-хлоро-7-[(4-феніл-1-піперидиніл)метил]-3-(2,2,2-трифлуороетил)-1,2,4-триазоло-[4,3-а]піридин,
 7-(4-феніл-1-піперидиніл)-3-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]-1,2,4-триазоло[4,3-а]- піридин-8-карбонітрил,
 3-[(фенілметокси)метил]-7-(4-феніл-1-піперидиніл)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-8-карбонітрил,
 3-(1,1-дифлуороетил)-7-(4-феніл-1-піперидиніл)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-8-карбонітрил,
 3-(4-морфолінілметил)-7-(4-феніл-1-піперидиніл)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-8-карбонітрил,
 3-(циклобутилметил)-7-(4-феніл-1-піперидиніл)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-8-карбонітрил,
 3-(1,1-диметилетил)-7-(4-феніл-1-піперидиніл)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-8-карбонітрил,
 7-(4-феніл-1-піперидиніл)-3-(1-піролідинілметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-8-карбонітрил,
 7-(4-феніл-1-піперидиніл)-3-[[4-(трифлуорометил)-1-піперидиніл]метил]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-8-карбонітрил,
 7-(4-феніл-1-піперидиніл)-3-[(4-феніл-1-піперидиніл)метил]-1,2,4-триазоло[4,3-а]- піридин-8-карбонітрил,
 7-(4-феніл-1-піперидиніл)-3-(2,2,2-трифлуороетил)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло-[4,3-а]піридин,
 8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[4-[3-(трифлуорометил)феніл]-1-піперидиніл]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(циклопропілметил)-7-(4-флуоро-4-феніл-1-піперидиніл)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-8-карбонітрил,
 8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[4-(2,4-дифлуорофеніл)-1-піперидиніл]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-(4-флуоро-4-феніл-1-піперидиніл)-1,2,4-триазоло-[4,3-а]піридин,
 8-хлоро-7-(4-флуоро-4-феніл-1-піперидиніл)-3-(2,2,2-трифлуороетил)-1,2,4-триазоло-[4,3-а]піридин,
 3-(циклопропілметил)-7-(4-феніл-1-піперидиніл)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло-[4,3-а]піридин,
 3-(циклопропілметил)-7-[4-[цис-4-(трифлуорометил)циклогексил]-1-піперазиніл]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-8-карбонітрил,
 3-(циклопропілметил)-7-[4-[транс-4-(трифлуорометил)циклогексил]-1-піперазиніл]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-8-карбонітрил,
 8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[4-(5-флуоро-2-метоксифеніл)-1-піперидиніл]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[4-(2-піридиніл)-1-піперидиніл]-1,2,4-триазоло-[4,3-а]піридин,
 8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[4-[(3-метил-2-піридиніл)окси]-1-піперидиніл]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(циклопропілметил)-7-[4-(транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)-1-піперазиніл]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-8-карбонітрил,
 3-(циклопропілметил)-7-[4-(цис-4-гідрокси-4-метилциклогексил)-1-піперазиніл]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-8-карбонітрил,
 2-[1-[8-хлоро-3-(циклопропілметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-4-піперидиніл]-альфа, альфа-диметил-бензолметанол,
 8-хлоро-3-(етоксиметил)-7-(4-феніл-1-піперидиніл)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,

7-[4-(2-флуоро-6-метоксифеніл)-1-піперидиніл]-3-(2,2,2-трифлуороетил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-8-карбонітрил,
 7-[4-[[3-хлоро-4-(циклопропілметокси)феніл]метил]-1-піперазиніл]-3-(2,2,2-трифлуороетил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-8-карбонітрил,
 8-хлоро-3-[(2-метоксietокси)метил]-7-(4-феніл-1-піперидиніл)-1,2,4-триазоло-[4,3-а]піридин,
 7-(4-флуоро-4-феніл-1-піперидиніл)-3-(2,2,2-трифлуороетил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-8-карбонітрил,
 8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[4-(2-флуоро-6-метоксифеніл)-1-піперидиніл]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 8-хлоро-7-[4-(2-піридиніл)-1-піперидиніл]-3-(2,2,2-трифлуороетил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 1'-[8-хлоро-3-(циклопропілметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-спіро[ізобензофуран-1(3H),4'-піперидин],
 3-(циклопропілметил)-7-[4-(2-флуоро-6-метоксифеніл)-1-піперидиніл]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-8-карбонітрил,
 3-(2,2,2-трифлуороетил)-7-[4-[цис-4-(трифлуорометил)циклогексил]-1-піперазиніл]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-8-карбонітрил,
 8-хлоро-7-[4-[(3-метил-2-піридиніл)окси]-1-піперидиніл]-3-(2,2,2-трифлуороетил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(2,2,2-трифлуороетил)-7-[4-[[3-(трифлуорометил)феніл]метил]-1-піперазиніл]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-8-карбонітрил,
 8-хлоро-7-[4-(5-флуоро-2-метоксифеніл)-1-піперидиніл]-3-(2,2,2-трифлуороетил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(циклопропілметил)-7-[4-(4-морфолініл)-4-феніл-1-піперидиніл]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 8-хлоро-7-[4-(2-піримідиніл)-1-піперазиніл]-3-(2,2,2-трифлуороетил)-1,2,4-триазоло-[4,3-а]піридин,
 3-(циклопропілметил)-7-[4-(2-піримідиніл)-1-піперазиніл]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 8-хлоро-7-[4-(2-флуоро-6-метоксифеніл)-1-піперидиніл]-3-(2,2,2-трифлуороетил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 3-етил-7-(4-феніл-1-піперидиніл)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 7-(4-феніл-1-піперидиніл)-3-пропіл-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 3-бутил-7-(4-феніл-1-піперидиніл)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(циклопропілметил)-7-[4-[(3-метил-2-піридиніл)окси]-1-піперидиніл]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 2-[1-[8-хлоро-3-(циклопропілметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-4-піперидиніл]-4-флуоро-фенол,
 7-[4-(3-бромо-5-флуоро-2-метоксифеніл)-1-піперидиніл]-8-хлоро-3-(циклопропілметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 8-хлоро-7-(4-феніл-1-піперидиніл)-3-(3,3,3-трифлуоропропіл)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 1'-[8-хлоро-3-(2,2,2-трифлуороетил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-спіро[ізобензофуран-1(3H),4'-піперидин],
 8-хлоро-3-(2-метилпропіл)-7-(4-феніл-1-піперидиніл)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин
 3-(циклопропілметил)-7-(4-флуоро-4-феніл-1-піперидиніл)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(циклопропілметил)-7-(3,3-диметил-4-феніл-1-піперазиніл)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[4-феніл-4-(трифлуорометил)-1-піперидиніл]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 7-(4-флуоро-4-феніл-1-піперидиніл)-3-[(1-метилетокси)метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 1'-[3-(циклопропілметил)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-спіро[бензофуран-3(2H),4'-піперидин],
 3-(циклопропілметил)-7-(3,3-диметил-4-феніл-1-піперазиніл)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-

триазоло[4,3-а]піридин,

3-(2,2,2-трифлуороетил)-7-[4-[транс-4-(трифлуорометил)циклогексил]-1-піперазиніл]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-8-карбонітрил,

3-(2-метилпропіл)-7-(4-феніл-1-піперидиніл)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-8-карбонітрил,

рац-(2α,3α,3α)-3-[3-(циклопропілметил)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-6-феніл-3-азабіцикло[3,1,0]гексан,

3-(циклопропілметил)-7-(4-феніл-1-піперазиніл)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,

1'-[3-(циклопропілметил)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-спіро[ізобензофуран-1(3Н),4'-піперидин],

3-(циклопропілметил)-7-[4-(2-піридиніл)-1-піперидиніл]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,

1'-[3-(циклопропілметил)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-спіро[1,4-бензодіоксін-2(3Н),4'-піперидин],

3-[(циклопропілметокси)метил]-7-(4-флуоро-4-феніл-1-піперидиніл)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,

рац-(2α,3α,3α)-3-[8-хлоро-3-(2,2,2-трифлуороетил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-6-феніл-3-азабіцикло[3,1,0]гексан,

8-хлоро-3-(етоксиметил)-7-[4-(2-метоксифеніл)-1-піперидиніл]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,

8-хлоро-3-(етоксиметил)-7-[4-(5-флуоро-2-метоксифеніл)-1-піперидиніл]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,

8-хлоро-7-[4-(2,3-дифлуоро-6-метоксифеніл)-1-піперидиніл]-3-(етоксиметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,

8-хлоро-7-[4-(2,4-дифлуоро-6-метоксифеніл)-1-піперидиніл]-3-(етоксиметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,

8-хлоро-7-[4-(3,6-дифлуоро-2-метоксифеніл)-1-піперидиніл]-3-(етоксиметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,

1'-[3-пропіл-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-спіро[бензофуран-3(2Н),4'-піперидин],

1'-(8-хлоро-3-пропіл-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл)-спіро[бензофуран-3(2Н),4'-піперидин],

1'-[3-етил-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-спіро[бензофуран-3(2Н),4'-піперидин],

3-(циклопропілметил)-7-[4-(5-метокси-2-піримідиніл)-1-піперазиніл]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,

3-(циклопропілметил)-7-[4-(3-метокси-2-піридиніл)-1-піперидиніл]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,

3-(циклопропілметил)-7-[4-(3-метокси-2-піридиніл)-1-піперазиніл]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,

1'-(8-хлоро-3-пропіл-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл)-спіро[ізобензофуран-1(3Н),4'-піперидин],

1'-[8-хлоро-3-(2,2,2-трифлуороетил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-спіро[1,4-бензодіоксін-2(3Н),4'-піперидин],

8-хлоро-7-[4-(2,4-дифлуорофеніл)-1-піперазиніл]-3-пропіл-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,

8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[4-[[транс-2-фенілциклопропіл]метил]-1-піперазиніл]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,

8-хлоро-7-[4-(2,4-дифлуорофеніл)-1-піперазиніл]-3-(2,2,2-трифлуороетил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,

1'-[8-хлоро-3-(2,2,2-трифлуороетил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-спіро[бензофуран-3(2Н),4'-піперидин],

8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-(4-феніл-1-піперазиніл)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,

8-хлоро-7-(3,3-диметил-4-феніл-1-піперазиніл)-3-(2,2,2-трифлуороетил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,

8-хлоро-7-(4-феніл-1-піперазиніл)-3-(2,2,2-трифлуороетил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,

1'-(8-хлоро-3-етил-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл)-спіро[ізобензофуран-1(3Н),4'-піперидин],
 8-хлоро-7-(3,3-диметил-4-феніл-1-піперазиніл)-3-(етоксиметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 1'-[8-хлоро-3-(циклопропілметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-3,3-диметил-спіро[ізобензофуран-1(3Н),4'-піперидин],
 8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-(3,3-диметил-4-феніл-1-піперазиніл)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 1'-(8-хлоро-3-пропіл-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл)-4-флуоро-спіро[ізобензофуран-1(3Н),4'-піперидин],
 1'-(8-хлоро-3-пропіл-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл)-3,3-диметил-спіро[ізобензофуран-1(3Н),4'-піперидин],
 1'-[8-хлоро-3-(циклопропілметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-4-флуоро-спіро[ізобензофуран-1(3Н),4'-піперидин], 1НCl, 1,5 Н₂O,
 1'-[8-хлоро-3-(циклопропілметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-4-флуоро-спіро[ізобензофуран-1(3Н),4'-піперидин],
 1'-[3-(циклопропілметил)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-4-флуоро-спіро[ізобензофуран-1(3Н),4'-піперидин],
 4-флуоро-1'-[3-пропіл-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-спіро[ізобензофуран-1(3Н),4'-піперидин],
 3-(циклопропілметил)-7-[4-(5-метокси-2-піримідиніл)-1-піперидиніл]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 1'-[3-(циклопропілметил)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-3,3-диметил-спіро[ізобензофуран-1(3Н),4'-піперидин],
 3,3-диметил-1'-[3-пропіл-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-спіро[ізобензофуран-1(3Н),4'-піперидин],
 8-хлоро-7-[4-(2-піридинілокси)-1-піперидиніл]-3-(2,2,2-трифлуороетил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 8-хлоро-3-(етоксиметил)-7-[4-(4-флуорофеніл)-4-(трифлуорометил)-1-піперидиніл]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[4-(4-флуорофеніл)-4-(трифлуорометил)-1-піперидиніл]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[4-(3-флуорофеніл)-4-(трифлуорометил)-1-піперидиніл]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 2-[3-(циклопропілметил)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін,
 1'-[3-(циклопропілметил)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-спіро[фуран[2,3-б]піридин-3(2Н),4'-піперидин],
 3-(циклопропілметил)-7-[4-феніл-4-(трифлуорометил)-1-піперидиніл]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-8-карбонітрил,
 7-[3-(циклопропілметил)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-4-феніл-4,7-діазоспіро[2,5]октан,
 3-[(1-метилетокси)метил]-7-(4-феніл-1-піперидиніл)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(2-циклопропілетил)-7-(4-феніл-1-піперидиніл)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(циклопропілметил)-7-[4-(2-піридинілокси)-1-піперидиніл]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 1'-[8-хлоро-3-(циклопропілметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-спіро[фуран[2,3-б]піридин-3(2Н),4'-піперидин],
 1'-[8-хлоро-3-(етоксиметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-спіро[фуран[2,3-б]піридин-3(2Н),4'-піперидин],
 8-хлоро-7-(4-флуоро-4-феніл-1-піперидиніл)-3-[(1-метилетокси)метил]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(циклопропілметил)-7-[(3R)-3-метил-4-феніл-1-піперазиніл]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(2-циклопропілетил)-7-[4-(2-піридинілокси)-1-піперидиніл]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(циклопропілметил)-7-(1,3-дигідро-2Н-ізоіндол-2-іл)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,

3-(циклопропілметил)-7-[(3S)-3-метил-4-феніл-1-піперазиніл]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-
 триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(етоксиметил)-7-[4-(2-піридинілокси)-1-піперидиніл]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-
 триазоло[4,3-а]піридин,
 8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-(4-метил-4-феніл-1-піперидиніл)-1,2,4-триазоло[4,3-
 а]піридин,
 3-(етоксиметил)-7-[4-[(3-метил-2-піридиніл)окси]-1-піперидиніл]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-
 триазоло[4,3-а]піридин,
 8-хлоро-3-[(1-метилетокси)метил]-7-(4-феніл-1-піперидиніл)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(етоксиметил)-7-(4-феніл-1-піперидиніл)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(циклопропілметил)-7-(3-феніл-1-азетидиніл)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-
 а]піридин,
 1'-[8-хлоро-3-(2,2,2-трифлуороетил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-спіро[фуран[2,3-
 b]піридин-3(2H),4'-піперидин],
 1'-[8-хлоро-3-(2,2,2-трифлуороетил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-3,3-диметил-
 спіро[ізобензофуран-1(3H),4'-піперидин],
 8-хлоро-3-(2-циклопропілетил)-7-(4-флуоро-4-феніл-1-піперидиніл)-1,2,4-триазоло[4,3-
 а]піридин,
 3-(етоксиметил)-7-(4-флуоро-4-феніл-1-піперидиніл)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-
 триазоло[4,3-а]піридин,
 3,3-дифлуоро-1'-[3-пропіл-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-
 спіро[ізобензофуран-1(3H),4'-піперидин],
 1'-(8-хлоро-3-пропіл-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл)-3,3-дифлуоро-спіро[ізобензофуран-
 1(3H),4'-піперидин],
 8-хлоро-3-[(1-метилетокси)метил]-7-[4-феніл-4-(трифлуорометил)-1-піперидиніл]-1,2,4-
 триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(циклопропілметил)-8-метил-7-(4-феніл-1-піперидиніл)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 8-хлоро-3-(2-циклопропілетил)-7-(4-феніл-1-піперидиніл)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 1'-[3-(циклопропілметил)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-3,3-
 дифлуоро-спіро[ізобензофуран-1(3H),4'-піперидин],
 3-(циклопропілметил)-7-[4-метил-4-(2-піридиніл)-1-піперидиніл]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-
 триазоло[4,3-а]піридин,
 1'-[8-хлоро-3-(циклопропілметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-спіро[ізобензофуран-
 1(3H),4'-піперидин]-3-он,
 3-[(1-метилетокси)метил]-7-[4-(2-піридинілокси)-1-піперидиніл]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-
 триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(циклопропілметил)-7-(4-метил-4-феніл-1-піперидиніл)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-
 триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(циклопропілметил)-7-[(3S)-3-фенокси-1-піролідиніл]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-
 триазоло[4,3-а]піридин,
 7-(4-феніл-1-піперидиніл)-3-(2-піридинілметил)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-
 а]піридин,
 1'-[3-(циклопропілметил)-8-метил-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-3,3-диметил-
 спіро[ізобензофуран-1(3H),4'-піперидин],
 3-[(1-метилетокси)метил]-7-(4-феніл-1-піперазиніл)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-
 а]піридин,
 8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[4-(4-метил-2-тіазоліл)-1-піперазиніл]-1,2,4-триазоло[4,3-
 а]піридин,
 7-[4-(3-бензофураніл)-1-піперазиніл]-8-хлоро-3-(циклопропілметил)-1,2,4-триазоло[4,3-
 а]піридин,
 8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[4-(3-піридинілметокси)-4-(трифлуорометил)-1-піперидиніл]-
 1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 8-циклопропіл-3-(циклопропілметил)-7-(4-феніл-1-піперидиніл)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 1'-[8-циклопропіл-3-(циклопропілметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-3,3-диметил-
 спіро[ізобензофуран-1(3H),4'-піперидин],

1'-[8-хлоро-3-(циклопропілметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-спіро[фуоро[3,2-
b]піридин-3(2H),4'-піперидин],
3-[(1-метилетокси)метил]-7-[4-[(3-метил-2-піридиніл)окси]-1-піперидиніл]-8-
(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[4-(2,2,2-трифлуоро-1-фенілетил)-1-піперазиніл]-1,2,4-
триазоло[4,3-а]піридин,
8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[4-(3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-3-іл)-1-піперазиніл]-1,2,4-
триазоло[4,3-а]піридин,
3-(циклопропілметил)-7-[4-[(2-метил-4-піридиніл)окси]-1-піперидиніл]-8-(трифлуорометил)-
1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
(рац)-цис-3-(циклопропілметил)-7-[5-(2,4-дифлуорофеніл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-
іл]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
3-(циклопропілметил)-7-[4-(3-піридинілокси)-1-піперидиніл]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-
триазоло[4,3-а]піридин,
8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-(3-метил-4-феніл-1-піперидиніл)-1,2,4-триазоло[4,3-
а]піридин,
3-(циклопропілметил)-7-(3-метил-4-феніл-1-піперидиніл)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-
триазоло[4,3-а]піридин,
8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[4-(3-піридинілокси)-1-піперидиніл]-1,2,4-триазоло[4,3-
а]піридин,
3-(циклопропілметил)-8-етил-7-(4-феніл-1-піперидиніл)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[4-[(2-метил-4-піридиніл)окси]-1-піперидиніл]-1,2,4-
триазоло[4,3-а]піридин,
8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-(3-феніл-1-піролідиніл)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
3-(циклопропілметил)-7-(3-феніл-1-піролідиніл)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-
а]піридин,
1-[3-(циклопропілметил)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-N-феніл-4-
піперидинамін,
1-[8-хлоро-3-(циклопропілметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-N-(2-флуорофеніл)-4-
піперидинамін,
3-(2,2-диметилпропіл)-7-(4-феніл-1-піперидиніл)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-
а]піридин,
1-[8-хлоро-3-(циклопропілметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-N-феніл-4-піперидинамін,
8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[4-[(3,5-дифлуорофеніл)метил]-1-піперазиніл]-1,2,4-
триазоло[4,3-а]піридин,
3-(циклопропілметил)-7-[(3S)-4-(3,5-дифлуорофеніл)-3-метил-1-піперазиніл]-8-
(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[(3S)-4-(3,5-дифлуорофеніл)-3-метил-1-піперазиніл]-1,2,4-
триазоло[4,3-а]піридин,
3-(циклопропілметил)-7-[(3R)-4-(3,5-дифлуорофеніл)-3-метил-1-піперазиніл]-8-
(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
1-[3-(циклопропілметил)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-N-(2-
флуорофеніл)-4-піперидинамін,
8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[(3R)-4-(3,5-дифлуорофеніл)-3-метил-1-піперазиніл]-1,2,4-
триазоло[4,3-а]піридин,
3-(циклобутилметил)-7-(4-феніл-1-піперидиніл)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-
а]піридин,
(рац)-цис-8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[5-(2,4-дифлуорофеніл)гексагідропіроло[3,4-
с]пірол-2(1H)-іл]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
3-(циклопропілметил)-8-метил-7-[4-феніл-4-(трифлуорометил)-1-піперидиніл]-1,2,4-
триазоло[4,3-а]піридин,
2-[3-(циклопропілметил)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-6-(2,4-
дифлуорофеніл)-2,6-діазоспіро[3,5]нонан,
1-[3-(циклопропілметил)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-N-(2-
флуорофеніл)-3-азетидинамін,
1-[8-хлоро-3-(циклопропілметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-N-(2-флуорофеніл)-3-
азетидинамін,

8-хлоро-7-[(3S)-4-(3,5-дифлуорофеніл)-3-метил-1-піперазиніл]-3-(2,2,2-трифлуороетил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 8-хлоро-7-[(3R)-4-(3,5-дифлуорофеніл)-3-метил-1-піперазиніл]-3-(2,2,2-трифлуороетил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(циклопропілметил)-7-[4-(2-флуорофеніл)-4-метил-1-піперидиніл]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(циклопропілметил)-7-[4-(4-флуорофеніл)-4-метил-1-піперидиніл]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(циклопропілметил)-7-[4-(2,4-дифлуорофеніл)-1-піперидиніл]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(циклопропілметил)-7-[4-(2,4-дифлуорофеніл)-1-піперазиніл]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(циклопропілметил)-7-[4-(3-флуорофеніл)-4-метил-1-піперидиніл]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(циклопропілметил)-7-[4-(3-піридиніл)-1-піперидиніл]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(циклопропілметил)-7-[4-(2-метил-4-піридиніл)-1-піперидиніл]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 1'-[3-(циклопропілметил)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-5-флуоро-3,3-диметил-спіро[ізобензофуран-1(3H),4'-піперидин],
 7-[3-(циклопропілметил)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-2-(2,4-дифлуорофеніл)-2,7-діазоспіро[3,5]нонан,
 8-[3-(циклопропілметил)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-2-(2,4-дифлуорофеніл)-2,8-діазоспіро[4,5]декан,
 1-[3-(циклопропілметил)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-N-(2,4-дифлуорофеніл)-4-піперидинамін,
 3-(циклопропілметил)-7-[1-(2,4-дифлуорофеніл)-4-піперидиніл]-8-метил-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 3-феніл-7-(4-феніл-1-піперидиніл)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-8-карбонітрил,
 7-(4-феніл-1-піперидиніл)-3-(4-піридиніл)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-8-карбонітрил,
 8-бромо-3-(циклопропілметил)-7-(4-феніл-1-піперидиніл)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 цис-8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[3-метил-4-феніл-1-піперидиніл]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 цис-3-(циклопропілметил)-7-[3-метил-4-феніл-1-піперидиніл]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 7-[8-хлоро-3-(циклопропілметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-2-(2,4-дифлуорофеніл)-2,7-діазоспіро[3,5]нонан,
 7-[8-хлоро-3-(циклопропілметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-2-(2,4-дифлуорофеніл)-2,7-діазоспіро[3,5]нопан-1-он,
 3-(циклопропілметил)-7-[(4-феніл-1-піперидиніл)метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин, 1,8 HCl,
 3-(циклопропілметил)-7-[(4-феніл-1-піперидиніл)метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[4-[(2,4-дифлуорофеніл)метил]-1-піперазиніл]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(циклопропілметил)-7-[4-(2-фенілетил)-1-піперазиніл]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(циклопропілметил)-7-[4-(2-фенілетил)-1-піперазиніл]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин, 1 HCl,
 8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[4-[[3-(трифлуорометил)феніл]метил]-1-піперазиніл]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(циклопропілметил)-7-[[4-феніл-4-(трифлуорометил)-1-піперидиніл]метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 1'-[[3-(циклопропілметил)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]метил]-3,3-диметил-спіро[ізобензофуран-1(3H),4'-піперидин],
 3-(циклопропілметил)-7-[[4-(4-флуорофеніл)-4-метил-1-піперидиніл]метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,

8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[4-(2-фенілетил)-1-піперазиніл]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[4-[цис-4-(трифлуорометил)циклогексил]-1-піперазиніл]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
3-(циклопропілметил)-7-[[4-(2,4-дифлуорофеніл)-1-піперазиніл]метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[[4-феніл-4-(трифлуорометил)-1-піперидиніл]метил]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[[4-(4-флуорофеніл)-4-метил-1-піперидиніл]метил]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
3-(циклопропілметил)-7-[4-[(2,4-дифлуорофеніл)метил]-1-піперазиніл]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[4-(3,3-дифлуоро-1-піролідиніл)-1-піперидиніл]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[4-(3,3,3-трифлуоропропіл)-1-піперазиніл]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
1-[3-(циклопропілметил)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-N-(фенілметил)-4-піперидинамін,
6-[3-(циклопропілметил)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-2-[(2,4-дифлуорофеніл)метил]-2,6-діазоспіро[3,5]нонан,
2-[3-(циклопропілметил)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-6-[(2,4-дифлуорофеніл)метил]-2,6-діазоспіро[3,5]нонан,
3-(циклопропілметил)-7-[4-(3,5-дифлуорофеніл)-3,3-диметил-1-піперазиніл]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
3-(циклопропілметил)-7-[[4-(2,4-дифлуорофеніл)-1-піперидиніл]метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[[4-(2,4-дифлуорофеніл)-1-піперидиніл]метил]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
3-(циклопропілметил)-7-[4-(3,5-дифлуоро-2-піридиніл)-1-піперидиніл]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
1'-[[8-хлоро-3-(циклопропілметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]метил]-3,3-диметил-спіро[ізобензофуран-1(3H),4'-піперидин],
3-(циклопропілметил)-7-(4,4-дифлуоро[1,4'-біпіперидин]-1'-іл)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
6-[[8-хлоро-3-(циклопропілметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]метил]-2-(4-флуорофеніл)-2,6-діазоспіро[3,5]нонан,
8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[[4-(2,4-дифлуорофеніл)-1-піперазиніл]метил]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[[4-(трифлуорометил)-1-піперидиніл]метил]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-(4,4-дифлуоро[1,4'-біпіперидин]-1'-іл)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
6-[[3-(циклопропілметил)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]метил]-2-(4-флуорофеніл)-2,6-діазоспіро[3,5]нонан,
3-(циклопропілметил)-7-[1-(4-феніл-1-піперидиніл)етил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
3-(циклопропілметил)-7-[[4-(2-метоксифеніл)-1-піперидиніл]метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
3-(циклопропілметил)-7-[[4-(2-метоксифеніл)-1-піперазиніл]метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
2-[[3-(циклопропілметил)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]метил]-6-(4-флуорофеніл)-2,6-діазоспіро[3,5]нонан,
3-(циклопропілметил)-7-[[4-(2-флуорофеніл)-4-метил-1-піперидиніл]метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
3-(циклопропілметил)-7-[[4-(3-флуорофеніл)-4-метил-1-піперидиніл]метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
3-(циклопропілметил)-7-[(4-флуоро-4-феніл-1-піперидиніл)метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
3-(циклопропілметил)-7-[[4-(2-піридиніл)-1-піперазиніл]метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,

3-(циклопропілметил)-7-[[4-(2-піримідиніл)-1-піперазиніл]метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 2-[[3-(циклопропілметил)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]метил]-1,2,3,4-тетрагідро-бензофуоро[3,2-с]піридин,
 3-(циклопропілметил)-7-[[4-(2-піридинілокси)-1-піперидиніл]метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[1-(4-феніл-1-піперидиніл)етил]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[[4-(2-піримідиніл)-1-піперазиніл]метил]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[[4-(3-флуорофеніл)-4-метил-1-піперидиніл]метил]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 2-[[8-хлоро-3-(циклопропілметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]метил]-1,2,3,4-тетрагідро-бензофуоро[3,2-с]піридин,
 8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[[4-(1Н-індол-1-іл)-1-піперидиніл]метил]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 1'-[[3-(циклопропілметил)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]метил]-спіро[1Н-інден-1,4'-піперидин],
 8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[[4-(2-флуорофеніл)-4-метил-1-піперидиніл]метил]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(циклопропілметил)-7-[[4-(1Н-індол-1-іл)-1-піперидиніл]метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(циклопропілметил)-7-[[4-(4-флуоро-2-метоксифеніл)-1-піперазиніл]метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[[4-(2-метоксифеніл)-1-піперазиніл]метил]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(циклопропілметил)-7-[[4-(2-етокси-3-флуорофеніл)-1-піперазиніл]метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 рац-(2аа,3а,3аа)-3-[[3-(циклопропілметил)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]метил]-6-феніл-3-азабіцикло[3,1,0]гексан,
 3-(циклопропілметил)-7-[[4-(4,6-диметил-2-піримідиніл)-1-піперазиніл]метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(циклопропілметил)-7-[[4-(4-метокси-4-феніл-1-піперидиніл)метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(циклопропілметил)-7-[[4-(2,6-дифлуорофеніл)-1-піперазиніл]метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[[4-(4,6-диметил-2-піримідиніл)-1-піперазиніл]метил]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 1'-[[8-хлоро-3-(циклопропілметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]метил]-спіро[1Н-інден-1,4'-піперидин],
 8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[[4-(4-флуоро-2-метоксифеніл)-1-піперазиніл]метил]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[[4-(2-етокси-3-флуорофеніл)-1-піперазиніл]метил]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(циклопропілметил)-7-[[4-(2-флуорофеніл)-1-піперидиніл]метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(циклопропілметил)-7-[[4-(2-етокси-3-флуорофеніл)-1-піперидиніл]метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(циклопропілметил)-7-[[4-(2-піридиніл)-1-піперидиніл]метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(циклопропілметил)-7-[[4-(4-флуоро-2-метоксифеніл)-1-піперидиніл]метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(циклопропілметил)-7-[[4-(2,6-дифлуорофеніл)-1-піперидиніл]метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(циклопропілметил)-7-[[4-[(2,4-дифлуорофеніл)метокси]-1-піперидиніл]метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[4-[[3-флуоро-5-(трифлуорометил)феніл]метил]-1-піперазиніл]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[[4-(2-флуорофеніл)-1-піперидиніл]метил]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,

8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[[4-(2,6-дифлуорофеніл)-1-піперазиніл]метил]-1,2,4-
 триазоло[4,3-а]піридин,
 8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[[4-(2-етокси-3-флуорофеніл)-1-піперидиніл]метил]-1,2,4-
 триазоло[4,3-а]піридин,
 8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[[4-[(2,4-дифлуорофеніл)метокси]-1-піперидиніл]метил]-
 1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[[4-(4-метокси-4-феніл-1-піперидиніл)метил]-1,2,4-
 триазоло[4,3-а]піридин,
 8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[[4-(2-піримідиніл)-1-піперидиніл]метил]-1,2,4-триазоло[4,3-
 а]піридин,
 7-[[4-(2-хлорофеніл)-1-піперидиніл]метил]-3-(циклопропілметил)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-
 триазоло[4,3-а]піридин,
 8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[[4-(2-піридиніл)-1-піперидиніл]метил]-1,2,4-триазоло[4,3-
 а]піридин,
 8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[[4-(4-флуоро-2-метоксифеніл)-1-піперидиніл]метил]-1,2,4-
 триазоло[4,3-а]піридин,
 рац-(2аа,3а,3аа)-3-[[8-хлоро-3-(циклопропілметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]метил]-
 6-феніл-3-азабіцикло[3,1,0]гексан,
 8-хлоро-7-[[4-(4-флуорофеніл)-4-метил-1-піперидиніл]метил]-3-(2,2,2-трифлуороетил)-1,2,4-
 триазоло[4,3-а]піридин,
 8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[[4-(2-піридинілокси)-1-піперидиніл]метил]-1,2,4-
 триазоло[4,3-а]піридин,
 8-хлоро-3-(циклопропілметокси)-7-[4-(2-метоксифеніл)-1-піперидиніл]-1,2,4-триазоло[4,3-
 а]піридин,
 8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[[4-(2-метоксифеніл)-1-піперидиніл]метил]-1,2,4-
 триазоло[4,3-а]піридин,
 8-хлоро-7-[[4-(5-хлоро-2-піридиніл)-1-піперазиніл]метил]-3-(циклопропілметил)-1,2,4-
 триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(циклопропілметил)-7-[[4-(4-флуоро-2-метоксифеніл)-1-піперазиніл]метил]-8-
 (трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(циклопропілметил)-7-(4-феніл-1-піперидиніл)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-
 а]піридин. 1,1HCl,
 3-(циклопропілметил)-7-[(4-феніл-1-піперидиніл)метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-
 триазоло[4,3-а]піридин,
 2-[[8-хлоро-3-(циклопропілметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]метил]-6-(4-
 флуорофеніл)-2,6-діазоспіро[3,5]нонан,
 8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[[4-(2,6-дифлуорофеніл)-1-піперидиніл]метил]-1,2,4-
 триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(циклопропілметил)-7-[[4-(2-флуоро-6-метоксифеніл)-1-піперазиніл]метил]-8-
 (трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[[4-(2-флуоро-6-метоксифеніл)-1-піперазиніл]метил]-1,2,4-
 триазоло[4,3-а]піридин,
 8-хлоро-7-[[4-(2-хлорофеніл)-1-піперидиніл]метил]-3-(циклопропілметил)-1,2,4-триазоло[4,3-
 а]піридин,
 7-[4-[[3,5-біс(трифлуорометил)феніл]метил]-1-піперазиніл]-8-хлоро-3-(циклопропілметил)-
 1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(циклопропілметил)-7-[4-[[3-флуоро-5-(трифлуорометил)феніл]метил]-1-піперазиніл]-8-
 (трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 (1R, 6S)-3-[[3-(циклопропілметил)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-
 іл]метил]-6-феніл-3-азабіцикло[4,1,0]гептан,
 8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[[4-(4-флуоро-4-феніл-1-піперидиніл)метил]-1,2,4-
 триазоло[4,3-а]піридин,
 4-[3-(циклопропілметил)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-1-феніл-2-
 піперазинон,
 8-хлоро-3-(етоксиметил)-7-[4-феніл-4-(трифлуорометил)-1-піперидиніл]-1,2,4-триазоло[4,3-
 а]піридин,
 8-хлоро-7-[4-феніл-4-(трифлуорометил)-1-піперидиніл]-3-пропіл-1,2,4-триазоло[4,3-
 а]піридин,
 8-хлоро-7-[[4-(2-флуорофеніл)-4-метил-1-піперидиніл]метил]-3-(2,2,2-трифлуороетил)-1,2,4-
 триазоло[4,3-а]піридин,

8-хлоро-7-[[4-(3-флуорофеніл)-4-метил-1-піперидиніл]метил]-3-(2,2,2-трифлуороетил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[[4-(2,4-дифлуорофенокси)-1-піперидиніл]метил]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[[4-(2-піридиніл)-1-піперазиніл]метил]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
3-(циклопропілметил)-7-[[4-(2,4-дифлуорофенокси)-1-піперидиніл]метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
3-(циклопропілметил)-8-метил-7-[[4-феніл-1-піперидиніл]метил]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
3-(циклопропілметил)-7-[[4-(2,4-дифлуорофеніл)-1-піперазиніл]метил]-8-метил-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
3-(циклопропілметил)-7-[[4-(2,4-дифлуорофеніл)-1-піперидиніл]метил]-8-метил-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин
3-етил-7-[[4-феніл-1-піперидиніл]метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
7-[[4-(2,4-дифлуорофеніл)-1-піперазиніл]метил]-3-етил-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
7-[[4-(2,4-дифлуорофеніл)-1-піперазиніл]метил]-3-етил-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин
7-[[4-феніл-1-піперидиніл]метил]-3-пропіл-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
7-[[4-(2,4-дифлуорофеніл)-1-піперазиніл]метил]-3-пропіл-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
7-[[4-(2,4-дифлуорофеніл)-1-піперидиніл]метил]-3-пропіл-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин
3-бутил-7-[[4-феніл-1-піперидиніл]метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
3-бутил-7-[[4-(2,4-дифлуорофеніл)-1-піперазиніл]метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
3-бутил-7-[[4-(2,4-дифлуорофеніл)-1-піперидиніл]метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
3-(2-метилпропіл)-7-[[4-феніл-1-піперидиніл]метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
7-[[4-(2,4-дифлуорофеніл)-1-піперазиніл]метил]-3-(2-метилпропіл)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
7-[[4-(2,4-дифлуорофеніл)-1-піперидиніл]метил]-3-(2-метилпропіл)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
3-(циклопропілметил)-7-[[4-(2-піримідиніл)-1-піперидиніл]метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
3-(циклопропілметил)-7-[[4-(2-флуоро-6-метоксифеніл)-1-піперидиніл]метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[4-[(1R)-1-(4-флуорофеніл)етил]-1-піперазиніл]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
рац-(2α,3α,3α)-3-[[3-етил-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]метил]-6-феніл-3-азабіцикло[3,1,0]гексан,
рац-(2α,3α,3α)-3-[[3-(циклопропілметил)-8-метил-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]метил]-6-феніл-3-азабіцикло[3,1,0]гексан,
3-етил-7-[[4-флуоро-4-феніл-1-піперидиніл]метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
рац-(2α,3α,3α)-6-феніл-3-[[3-пропіл-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]метил]-3-азабіцикло[3,1,0]гексан,
рац-(2α,3α,3α)-3-[[3-бутил-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]метил]-6-феніл-3-азабіцикло[3,1,0]гексан,
7-[[4-(2,4-дифлуорофеніл)-1-піперидиніл]метил]-3-(етоксиметил)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин. HCl,
7-[[4-(2,4-дифлуорофеніл)-1-піперидиніл]метил]-3-(етоксиметил)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
7-[[4-(2,4-дифлуорофеніл)-1-піперазиніл]метил]-3-(етоксиметил)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин. HCl,

7-[[4-(2,4-дифлуорофеніл)-1-піперазиніл]метил]-3-(етоксиметил)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-
 триазоло[4,3-а]піридин,
 7-[[4-(4-бромофеніл)-1-піперидиніл]метил]-3-(циклопропілметил)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-
 триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(циклопропілметил)-7-[[4-(2,5-дифлуорофеніл)-1-піперазиніл]метил]-8-(трифлуорометил)-
 1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(етоксиметил)-7-[(4-феніл-1-піперидиніл)метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-
 а]піридин. HCl,
 3-(етоксиметил)-7-[(4-феніл-1-піперидиніл)метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-
 а]піридин,
 7-[(4-флуоро-4-феніл-1-піперидиніл)метил]-3-(2-метилпропіл)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-
 триазоло[4,3-а]піридин,
 рац-(2α,3α,3α)-3-[[3-(2-метилпропіл)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-
 іл]метил]-6-феніл-3-азабіцикло[3,1,0]гексан,
 7-[(4-флуоро-4-феніл-1-піперидиніл)метил]-3-пропіл-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-
 а]піридин,
 3-бутил-7-[(4-флуоро-4-феніл-1-піперидиніл)метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-
 а]піридин,
 3-(циклопропілметил)-7-[(4-флуоро-4-феніл-1-піперидиніл)метил]-8-метил-1,2,4-
 триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(етоксиметил)-7-[(4-флуоро-4-феніл-1-піперидиніл)метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-
 триазоло[4,3-а]піридин,
 рац-(2α,3α,3α)-3-[[3-(етоксиметил)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-
 іл]метил]-6-феніл-3-азабіцикло[3,1,0]гексан,
 3-(циклопропілметил)-7-[[4-(3,5-дифлуорофеніл)-1-піперазиніл]метил]-8-(трифлуорометил)-
 1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(циклопропілметил)-7-[[4-(2,3-дифлуорофеніл)-1-піперазиніл]метил]-8-(трифлуорометил)-
 1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(циклопропілметил)-7-[[4-(3,4-дифлуорофеніл)-1-піперазиніл]метил]-8-(трифлуорометил)-
 1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(циклопропілметил)-7-[[4-(3,5-дифлуорофеніл)-3,3-диметил-1-піперазиніл]метил]-8-
 (трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 7-[[4-(4-хлоро-2-флуорофеніл)-1-піперазиніл]метил]-3-(циклопропілметил)-8-
 (трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 7-[[4-(2-хлоро-4-флуорофеніл)-1-піперазиніл]метил]-3-(циклопропілметил)-8-
 (трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[[4-[3-(трифлуорометил)феніл]-1-піперазиніл]метил]-1,2,4-
 триазоло[4,3-а]піридин,
 8-бромо-3-(циклопропілметил)-7-[(4-феніл-1-піперидиніл)метил]-1,2,4-триазоло[4,3-
 а]піридин,
 3-(циклопропілметил)-7-[[4-(3,5-дифлуоро-2-піридиніл)-1-піперазиніл]метил]-8-
 (трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(циклопропілметил)-7-[[4-(5-флуоро-2-піридиніл)-1-піперазиніл]метил]-8-
 (трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 7-[[4-(5-хлоро-2-піридиніл)-1-піперазиніл]метил]-3-(циклопропілметил)-8-(трифлуорометил)-
 1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(циклопропілметил)-7-[[4-[(2,4-дифлуорофенокси)метил]-1-піперидиніл]метил]-8-
 (трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[[4-(3,5-дифлуоро-2-піридиніл)-1-піперазиніл]метил]-1,2,4-
 триазоло[4,3-а]піридин,
 8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[[4-(5-флуоро-2-піридиніл)-1-піперазиніл]метил]-1,2,4-
 триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(2-циклопропілметил)-7-[[4-(2,4-дифлуорофеніл)-1-піперидиніл]метил]-8-(трифлуорометил)-
 1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(2,2-диметилпропіл)-7-[[4-(2,4-дифлуорофеніл)-1-піперидиніл]метил]-8-(трифлуорометил)-
 1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,
 3-(циклобутилметил)-7-[[4-(2,4-дифлуорофеніл)-1-піперидиніл]метил]-8-(трифлуорометил)-
 1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин, та
 8-хлоро-7-[[4-(5-хлоро-2-піридиніл)-1-піперазиніл]метил]-3-(циклопропілметил)-5,6,7,8-
 тетрагідро-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,

та їх фармацевтично прийнятні солі та сольвати.

У втіленні сполуки формули (I) вибрано з наступного:

8-хлоро-7-(4-флуоро-4-феніл-1-піперидиніл)-3-(2,2,2-трифлуороетил)-1,2,4-триазоло-[4,3-а]піридин;

3-(циклопропілметил)-7-(4-феніл-1-піперидиніл)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло-[4,3-а]піридин;

3-(циклопропілметил)-7-(4-феніл-1-піперидиніл)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло-[4,3-а]піридин, 1,1HCl;

1'-[3-(циклопропілметил)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-5-флуоро-3,3-диметил-спіро[ізобензофуран-1(3H),4'-піперидин],

3-(циклопропілметил)-7-[(4-феніл-1-піперидиніл)метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин, 1,8 HCl,

3-(циклопропілметил)-7-[(4-феніл-1-піперидиніл)метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,

3-(циклопропілметил)-7-[[4-(2,4-дифлуорофеніл)-1-піперазиніл]метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,

8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[[4-(2,4-дифлуорофеніл)-1-піперазиніл]метил]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,

3-(циклопропілметил)-7-[[4-(4-флуорофеніл)-4-метил-1-піперидиніл]метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин, та

3-(циклопропілметил)-7-[(4-флуоро-4-феніл-1-піперидиніл)метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,

та їх фармацевтично прийнятні солі та сольвати.

Для терапевтичного застосування придатними є солі сполук формули (I), де протийон є фармацевтично прийнятним. Однак, солі кислот та основ, які не є фармацевтично прийнятними також можуть знайти застосування, наприклад, в отриманні або очищенні фармацевтично прийнятної сполуки. Усі фармацевтично прийнятні або неприйнятні солі охоплено в межах заявленого винаходу.

Фармацевтично прийнятні кислотні та лужно-адитивні солі, указані вище або нижче, охоплюють форми терапевтично активної нетоксичної кислотної та лужно-адитивної солі, які здатні формувати сполуки формули (I). Фармацевтично прийнятні кислотні-адитивні солі можна легко отримувати обробкою основної форми такою придатною кислотою. Придатні кислоти, наприклад, охоплюють неорганічні кислоти, як-то галоїдогідрогеїнові кислоти, наприклад, хлоридна або бромідна кислота, сульфатна, нітратна, фосфатна та подібні кислоти; або органічні кислоти, як-то, наприклад, оцтова, пропанова, гліколева, молочна, піровиноградна, щавлева (тобто етандикарбонова), малінова, бурштинова (тобто бутандикарбонова кислоті), малеїнова, фумарова, яблучна, винна, лимонна, метансульфонова, етансульфонова, бензолсульфонова, п-толуолсульфонова, цикламова, саліцилова, п-аміносаліцилова, п-амінобензойна та подібні кислоти. Зворотню форми названої солі можна перетворювали обробкою придатною основою до форми вільної основи.

Сполуки формули (I), які містять кислотний протон, також можна перетворювати до їх нетоксичної солі металу або аміно-адитивної солі обробкою придатними органічними та неорганічними основами. Форми придатної основної солі охоплюють, наприклад, солі амонію, солі луженого та лужноземельного металу, наприклад, солі літію, натрію, калію, магнію, кальцію та подібне, солі з органічними основами, наприклад, з наступним: первинні, вторинні та третинні аліфатичні та ароматичні аміни, як-то метиламін, етиламін, пропіламін, ізопропіламін, четвертинні ізомери наступного: бутиламін, диметиламін, діетиламін, діетаноламін, дипропіламін, діізопропіламін, ди-н-бутиламін, піролідін, піперидин, морфолін, триметиламін, триетиламін, трипропіламін, хінуклідін, піридин, хінолін та ізохінолін; солі бензатину, н-метил-D-глюкаміну, гідрабаміну, та солі з амінокислотами, як-то, наприклад, аргінін, лізин та подібне. Зворотно форму солі можна перетворювати обробкою кислотою до вільної кислоти.

Термін сольват охоплює форми, які містять розчинник, а також відповідні солі, які здатні утворювати сполуки формули (I). Прикладами так форм із розчинником є гідрати, алкогольати та подібне.

У межах цієї заявки, зокрема, коли вказано стосовно сполуки формули (I), складова частина охоплює всі: ізотопи та суміші природних або штучно отриманих ізотопів із розповсюджених у природі елементів або зі збагаченої ізотопами форми. Мічені радіоактивними ізотопами сполуки формули (I) можуть містити радіоактивний ізотоп, вибраний із наступного: ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br та ^{82}Br . Краще, радіоактивний ізотоп вибирати з ^3H , ^{11}C та ^{18}F .

Згідно з винаходом сполуки звичайно можна отримувати за послідовністю етапів, кожний з

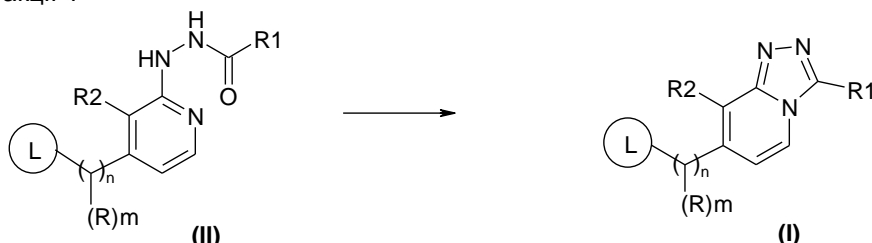
яких відомий спеціалісту. Зокрема, сполуки можна отримувати згідно з наступними способами синтезу.

Сполуки формули (I) можна синтезувати як рацемічні суміші енантіомерів, які можна відокремлювати один від другого за процедурами, які відомі в рівні техніки. Рацемічні сполуки формули (I) можна перетворювати до відповідної діастереомерної солі реакцією із придатною хіралною кислотою. Названу діастереомерну сіль потім відокремлювали, наприклад, селективною або фракційною кристалізацією та енантіомери звідти виділяли лугом. Альтернативний спосіб відокремлення енантіомерних форм сполук формули (I) полягає в застосуванні рідинної хроматографії із застосуванням хіралної стаціонарної фази. Названі стереохімічно чисті ізомерні форми також можна отримувати з відповідних стереохімічно чистих ізомерних форм придатних вихідних матеріалів, за умови, що реакція є стереоспецифічною.

Кінцеві сполуки формули (I) можна отримувати за процедурами, які відомі в рівні техніки, циклізацією інтермедіату сполуки формули (II) у присутності засобу галогенування, як-то, наприклад, фосфор (V) оксихлорид (POCl_3) або суміші трихлороацетонітрилу-трифенілфосфіну, у придатному розчиннику, як-то, наприклад, ДХЕ або CH_3CN , при перемішуванні під мікрохвильовим опроміненням протягом придатного періоду часу, який дозволяє завершити реакцію, як-то, наприклад, 50 хвил. при температурі 140 – 200°C.

Альтернативно, кінцеві сполуки формули (I) можна отримувати нагріванням інтермедіату сполуки формули (II) протягом придатного періоду часу, який дозволяє завершити реакцію, як-то, наприклад, 1 год. при температурі 140 – 200°C. У реакційній схемі (1) усі змінні розкрито як у формулі (I).

Схема реакції 1

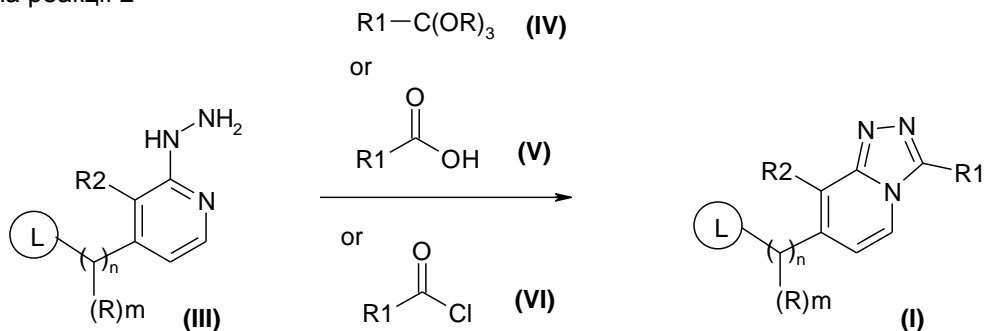


Експериментальна процедура 2

Кінцеві сполуки формули (I) можна отримувати за процедурами, які відомі в рівні техніки, аналогічно синтезам, описаним у J. Org. Chem., 1966, 31, 251, або J. Heterocycl. Chem., 1970, 7, 1019, циклізацією інтермедіату сполуки формули (III) у придатних умовах у присутності придатного ортоестеру формули (IV), де R^1 – придатний замісник подібний, наприклад, метилу, згідно із схемою реакції (2). Реакцію можна робити в придатному розчиннику, як-то, наприклад, ксилен. Типово, суміш можна перемішувати протягом 1 – 48 год. при температурі 100 – 200°C. У реакційній схемі (2) усі змінні розкрито як у формулі (I).

Альтернативно, кінцеві сполуки формули (I) можна отримувати за процедурами, які відомі в рівні техніки, аналогічно синтезу, описаному в Tetrahedron Lett., 2007, 48, 2237-2240, реакцією інтермедіату сполуки формули (III) з карбоновими кислотами формули (V) або рівноцінними кислотами, як-то галогенідні кислоти формули (VI), що давало кінцеві сполуки формули (I). Реакцію можна робити, застосовуючи засіб галогенування, як-то, наприклад, суміш трихлороацетонітрилу-трифенілфосфіну в присутності придатного розчинника, як-то, наприклад, дихлоретан, при перемішуванні при температурі 100 – 200°C протягом 1 – 48 год. або під мікрохвильовим опроміненням протягом 20 хвил. У реакційній схемі (2) усі змінні розкрито як у формулі (I).

Схема реакції 2

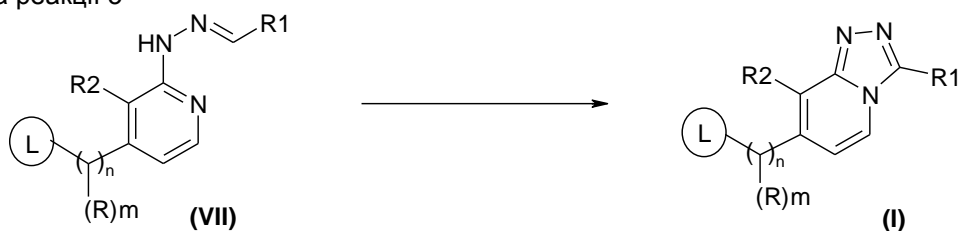


Експериментальна процедура 3

Кінцеві сполуки формули (I) можна отримувати процедурами, які відомі в рівні техніки,


циклізацією інтермедиату сполуки формули (VII) у придатних умовах у присутності придатного окиснювального засобу, як-то купрум (II) хлорид у придатному розчиннику, як-то ДМФ, при перемішуванні протягом 1 – 48 год. при температурі між к.т. та 200°C. У реакційній схемі (3) усі змінні розкрито як у формулі (I).

5 Схema реакції 3

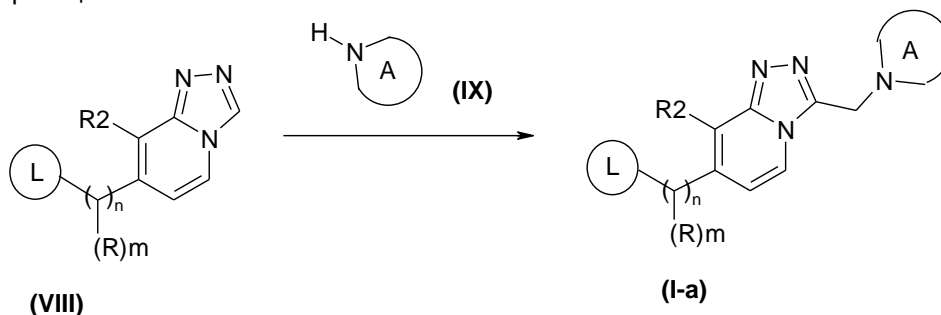


Експериментальна процедура 4

Кінцеві сполуки формули (I), де R¹ – Het¹-C₁алкіл або 4-(2,3,4,5-тетрагідро-бензо[f][1,4]оксазепін)метил, який розкрито раніше, де Het¹ зв'язано через атом нітрогену,

10 зображений як , названий (I-a), можна отримувати за процедурами, які відомі в рівні техніки, реакцією інтермедиату сполуки формули (VIII) у звичайних умовах Манніха з інтермедиатом сполуки формули (IX). Реакцію можна робити в присутності формальдегіду із придатним розчинником, як-то, наприклад, оцтова кислота, яку перемішували при придатній температурі, наприклад, 80°C протягом періоду часу, який дозволяє завершити реакцію, наприклад, 16 год. У реакційній схемі (4) усі змінні розкрито як у формулі (I).

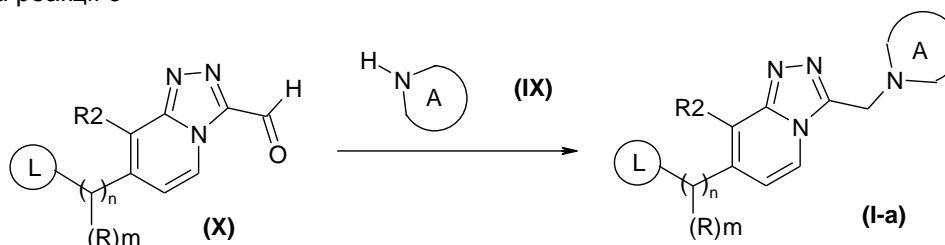
15 Схema реакції 4



Експериментальна процедура 5

20 Альтернативно, кінцеві сполуки формули (I), де R¹ – замісник Het¹-C₁алкіл або 4-(2,3,4,5-тетрагідро-бензо[f][1,4]оксазепін)метил, які розкрито раніше, де Het¹ зв'язано через атом нітрогену, отже названий (I-a) можна отримувати реакцією інтермедиату формули (IX) з інтермедиатом формули (X) в умовах відновлювального амінування, відомого спеціалісту в рівні техніки. Це ілюстровано в реакційній схемі (5), де всі змінні розкрито як у формулі (I). Реакцію можна здійснювати, наприклад, у присутності триацетоксил боргідриду в придатному інертному до реакції розчиннику, як-то, наприклад, ДХЕ, при придатній температурі, типово – при к.т., протягом придатного періоду часу, який дозволяє завершити реакцію.

25 Схema реакції 5

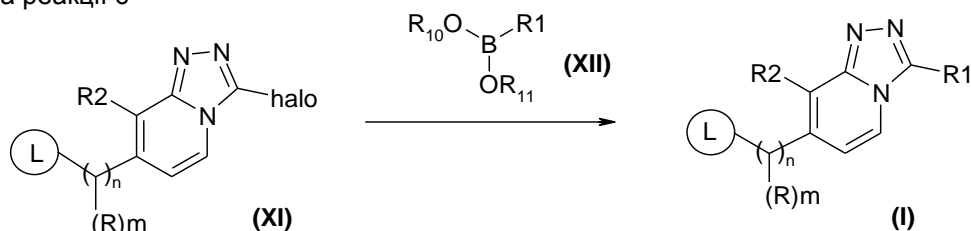


Експериментальна процедура 6

30 Кінцеві сполуки формули (I), можна отримувати реакцією інтермедиату сполуки формули (XI) зі сполукою формули (XII) згідно зі схемою реакції (6), цю реакцію здійснено в придатному інертному до реакції розчиннику, як-то, наприклад, 1,4-діоксан, або суміші інертних розчинників, як-то, наприклад, 1,4-діоксан/ДМФ, у присутності придатної основи, як-то, наприклад, водн. NaHCO₃ або Na₂CO₃, у присутності каталізатору Pd-комплексу, як-то, наприклад, Pd(PPh₃)₄, у температурних умовах, як-то, наприклад, нагрівання реакційної суміші при 150 °C під мікрохвильовим опроміненням, наприклад, протягом 10 хвил. У реакційній схемі (6) усі змінні

розкрито як у формулі (I), та галоген є групою, придатною для опосередкованого Pd сполучення з бороновими кислотами або бороновими естерами, як-то, наприклад, хлор, бром або іод. R^{10} та R^{11} можуть бути гідрогеном або алкілом, або разом можуть утворювати, наприклад, двохвалентний радикал формули $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, або $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$.

5 Схема реакції 6



Експериментальна процедура 7

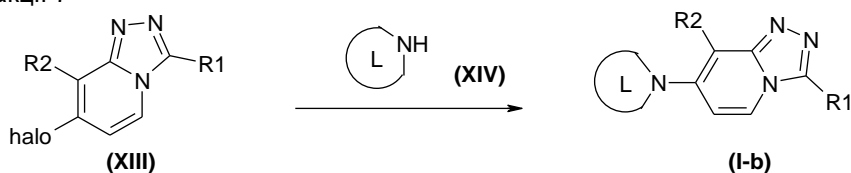
Кінцеві сполуки формули (I), де n дорівнює 0, та $\textcircled{\text{L}}$ – радикал формули (L-a), (L-b), (L-d),

(L-e), (L-f), (L-g) та (L-h), отже зображений $\textcircled{\text{L}}_{\text{N}}^{\text{---}}$, отже, названий (I-b), можна отримувати реакцією інтермедиату сполуки формули (XIII) зі сполукою формули (XIV) згідно зі схемою реакції (7), цю реакцію здійснено в придатному інертному до реакції розчиннику, як-то, наприклад, 1,4-діоксан, у присутності придатної основи, як-то, наприклад, K_3PO_4 , у присутності каталізатору Pd-комплексу, як-то, наприклад, 2-(2'-ди-трет-бутилфосфін)біфенілпаладій(II) ацетат, у температурних умовах, як-то, наприклад, нагрівання реакційної суміші, наприклад, при 80 °C протягом 12 год. У реакційній схемі (7) усі змінні розкрито як у формулі (I), та галоген – хлор, бром або іод, придатні для опосередкованого Pd сполучення з амінами.

Альтернативно, сполуки формули (I-b) можна отримувати реакцією інтермедиату сполуки формули (XIII) зі сполукою формули (XIV) згідно зі схемою реакції (7), цю реакцію здійснено в придатному інертному до реакції розчиннику, як-то, наприклад, 1,2-диметоксиетан або ацетонітрил, у присутності придатної основи, як-то, наприклад, Cs_2CO_3 або N, N-діізопропілетиламін, у температурних умовах, як-то, наприклад, нагрівання реакційної суміші, наприклад, при 180 °C під мікрохвильовим опроміненням протягом 45 хвил.

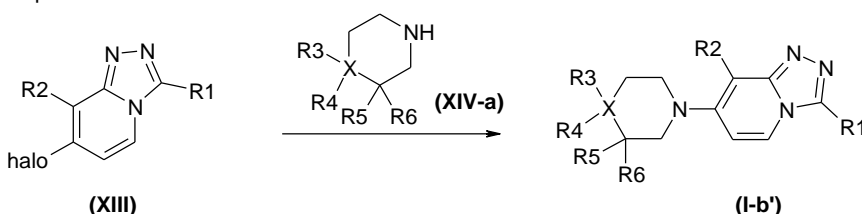
Альтернативно, сполуки формули (I-b) можна отримувати реакцією інтермедиату сполуки формули (XIII) зі сполукою формули (XIV) згідно зі схемою реакції (5), цю реакцію здійснено в придатному інертному до реакції розчиннику, як-то, наприклад, толуол, у присутності придатної основи, як-то, наприклад, натрій трет-бутоксид, у присутності базованого на металі каталізатору, конкретно, паладієвого каталізатору, як-то паладій(II) ацетат, та придатного ліганду, як-то, наприклад, 1,1'-[1,1'-бінафталін]-2,2'-ділбіс[1,1-дифеніл-фосфін] (BINAP), при нагріванні у герметизованій трубці протягом придатного періоду часу, який дозволяє завершити реакцію, наприклад, при 100 °C протягом 16 год.

Схема реакції 7



На схемі реакції 7а зображено приклад отримання сполуки формули (I-b'), де $\textcircled{\text{L}}$ – (L-a) або (L-b), реакцією інтермедиату (XIII) з реагентом формули (XIV-a), де $\text{R}^{3a}\text{-C-R}^{4a}$, $\text{R}^{3b}\text{-N}$, R^{5a} , R^{6a} , R^{5b} та R^{6b} взагалі зображено $\text{R}^3\text{-X-R}^4$, R^5 та R^6 , та всі інші змінні розкрито раніше.

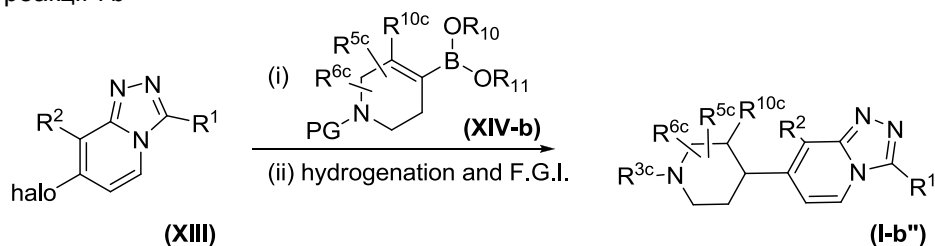
Схема реакції 7а



Кінцеві сполуки формули (I), де n дорівнює 0, та $\textcircled{\text{L}}$ – (L-c), отже назване (I-b''), можна отримувати реакцією інтермедиату сполуки формули (XIII) з реагентом формули (XIV-b) згідно зі

схемою реакції (7b), де R^{10} та R^{11} розкрито раніше, та PG – придатна захисна група, як-то трет-бутилоксикарбоніл, цю реакцію здійснено в придатному інертному до реакції розчиннику, як-то, наприклад, 1,4-діоксан, у присутності придатної основи, як-то, наприклад, NaHCO_3 , у присутності каталізатору Pd-комплексу, як-то, наприклад, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, у температурних умовах, як-то, наприклад, нагрівання реакційної суміші при придатній температурі, наприклад, при 150 °C, у температурних умовах або під мікрохвильовим опроміненням протягом часу, достатнього для завершити реакцію. У реакційній схемі (7b) усі змінні розкрито як у формулі (I), та галоген – хлор, бром або іод, придатні для опосередкованого Pd сполучення. Гідрогенізація та подальше взаємне перетворення групи (F.G.I.) здійснене в умовах, відомих спеціалісту, дало сполуку (I-b").

Схема реакції 7b



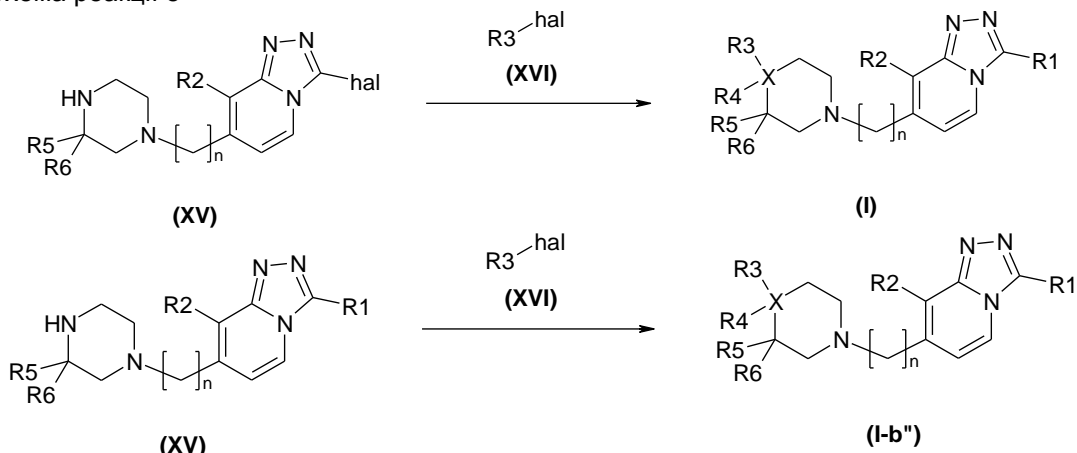
Експериментальна процедура 8

Кінцеві сполуки формули (I), де L – (L-b), отже зображене (I-b"), можна отримувати реакцією інтермедиату сполуки формули (XV) зі сполукою формули (XVI) згідно зі схемою реакції (8), цю реакцію здійснено в придатному інертному до реакції розчиннику, як-то, наприклад, 1,4-діоксан, у присутності придатної основи, як-то, наприклад, K_3PO_4 , у присутності каталізатору Pd-комплексу, як-то, наприклад, 2-(2'-ди-трет-бутилфосфін)біфенілпаладій(II) ацетат, у температурних умовах, як-то, наприклад, нагрівання реакційної суміші, наприклад, при 80 °C протягом 12 год. У реакційній схемі (8) усі змінні розкрито як у формулі (I), та галоген – хлор, бром або іод, придатні для опосередкованого Pd сполучення з амінами.

Альтернативно, реакцію можна здійснювати в придатному інертному до реакції розчиннику, як-то, наприклад, 1,2-диметоксиетан або ацетонітрил, у присутності придатної основи, як-то, наприклад, Cs_2CO_3 або N, N-діізопропілетиламін, у температурних умовах, як-то, наприклад, нагрівання реакційної суміші, наприклад, при 180 °C під мікрохвильовим опроміненням протягом 45 хвил.

Альтернативно, реакцію також можна здійснювати в придатному інертному до реакції розчиннику, як-то, наприклад, толуол, у присутності придатної основи, як-то, наприклад, натрій трет-бутоксид, у присутності базованого на металі каталізатору, конкретно паладієвого каталізатору, як-то паладій(II) ацетат, та придатного ліганду, як-то, наприклад, 1,1'-[1,1'-бінафталін]-2,2'-діілбіс[1,1-дифеніл-фосфін] (BINAP), при нагріванні у герметизованій трубці протягом придатного періоду часу, який дозволяє завершити реакцію, наприклад, при 100 °C протягом 16 год.

Схема реакції 8



Експериментальна процедура 9

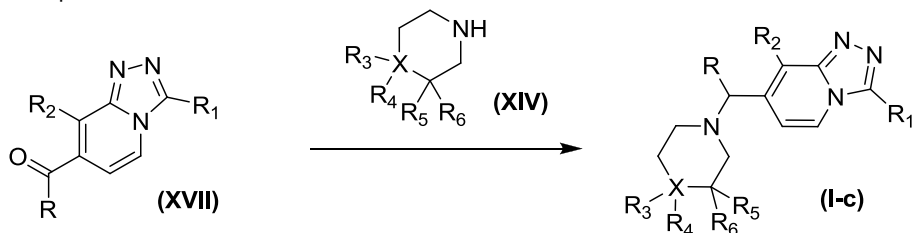
Кінцеві сполуки формули (I), де $n=m=1$ та L – (L-a), (L-b), (L-d), (L-e), (L-f), (L-g) або (L-h), отже взагалі ілюстровано для (L-a) та (L-b), отже зображено як (I-c), можна отримувати реакцією інтермедиату формули (XVII) з інтермедіатом формули (XIV) в умовах відновлювального амінування, які відомі спеціалісту в рівні техніки. Це ілюстровано в реакційній схемі (9), де всі

змінні розкрито як у формулі (I). Реакцію можна здійснювати, наприклад, у присутності натрій триацетоксил боргідриду в придатному інертному до реакції розчиннику, як-то, наприклад, 1,2-дихлороетан, при придатній температурі, наприклад, при температурі між к.т. та 150°C при класичному нагріванні або мікрохвильовому опроміненні протягом придатного періоду часу,

5

який дозволяє завершити реакцію.

Схема реакції 9



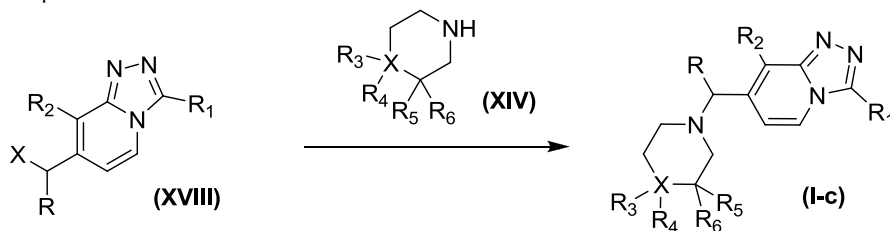
Експериментальна процедура 10

Альтернативно, кінцеві сполуки формули (I-c) можна отримувати реакцією інтермедіату формули (XVIII) з інтермедіатом формули (XIV) в умовах алкілювання, які відомі спеціалісту в рівні техніки. Це ілюстровано в реакційній схемі (10), де всі змінні розкрито як указано вище, та X – група, придатна для реакцій алкілювання, як-то, наприклад, галоген, метилсульфонат або п-толілсульфонат. Реакцію можна здійснювати, наприклад, у присутності основи, як-то, наприклад, діізопропілетиламін, у придатному розчиннику, як-то, наприклад, ДМФ, протягом придатного періоду часу, який дозволяє завершити реакцію при придатній температурі, як-то, наприклад, 120°C.

10

15

Схема реакції 10



$X = \text{halo}, \text{MeSO}_3, \text{p-tolylSO}_3$

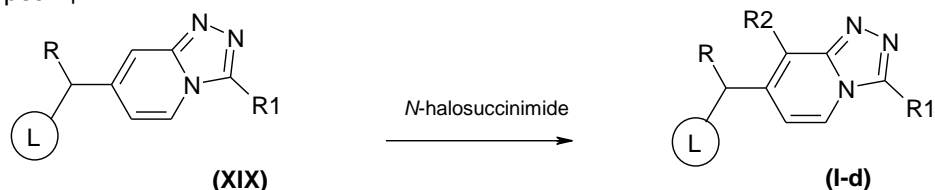
Експериментальна процедура 11

Кінцеві сполуки формули (I), де $n=m=1$ та R^2 – галоген, отже назва – (I-d), можна отримувати реакцією інтермедіату сполуки формули (XIX) з N-галогенсукцинімідом, як-то N-хлоросукцинімід, N-бромосукцинімід або N-іодосукцинімід, згідно зі схемою реакції (11). Цю реакцію здійснено в придатному інертному та апротонному розчиннику, як-то, наприклад, дихлорометан або 1,2-дихлороетан, при перемішуванні реакційної суміші при придатній температурі, типово при кімнатній температурі, протягом часу, потрібному для завершення реакції, звичайно – 1 година. У реакційній схемі (11) усі інші змінні розкрито як у формулі (I).

20

25

Схема реакції 11



$R_2 = \text{halogen}$

В. Отримання інтермедіатів

Експериментальна процедура 12

Інтермедіат сполуки формули (II) можна отримувати в умовах, які відомі спеціалісту в рівні техніки, реакцією інтермедіату формули (III) з карбоною кислотою формули (V) через утворення амідного зв'язку в присутності придатного сполучувального реагенту. Це ілюстровано в реакційній схемі (6), де всі змінні розкрито як у формулі (I).

30

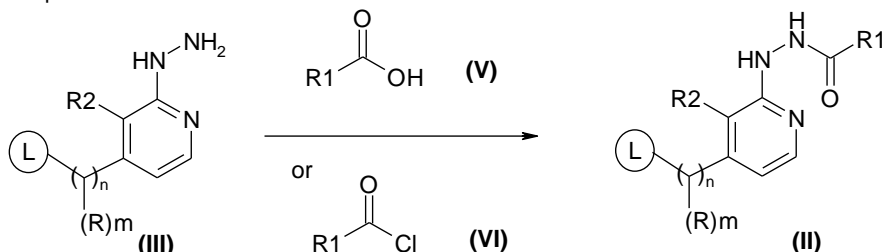
35

Альтернативно, інтермедіат сполуки формули (II) можна отримувати за процедурами, які відомі в рівні техніки, реакцією інтермедіату формули (III) з карбоною кислотою формули (V). Реакцію можна робити, застосовуючи засіб галогенування, як-то, наприклад, суміш трихлороацетонітрилу-трифенілфосфіну в присутності придатного розчиннику, як-то, наприклад, дихлоретан, при перемішуванні при температурі 100 – 200°C протягом 1 – 48 год.

або під мікрохвильовим опроміненням протягом 20 хвил. У реакційній схемі (12) усі змінні розкрито як у формулі (I).

Альтернативно, інтермедіат сполуки формули (II) можна отримувати за процедурами, які відомі в рівні техніки, реакцією інтермедіату формули (III) з галогенідною кислотою формули (VI). Реакцію можна робити, застосовуючи інертний розчинник, як-то, наприклад, ДХМ у присутності основи, як-то, наприклад, ТЕА, наприклад, при к.т. протягом придатного періоду часу, який дозволяє завершити реакцію. У реакційній схемі (12) усі змінні розкрито як у формулі (I).

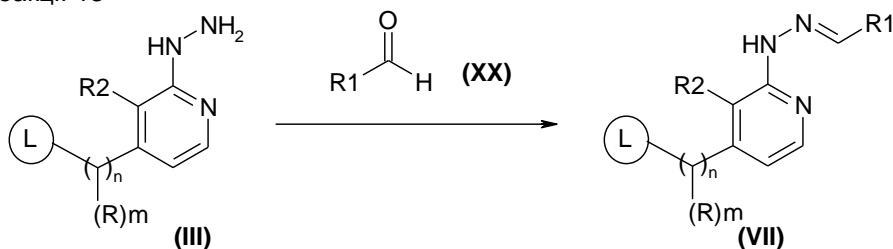
Схема реакції 12



Експериментальна процедура 13

Інтермедіат сполуки формули (VII) можна отримувати в умовах, відомих спеціалісту в рівні техніки, реакцією інтермедіату формули (III) з альдегідом формули (XX) через реакцію утворення імінного зв'язку. Реакцію можна робити, застосовуючи протонний розчинник, як-то, наприклад, EtOH, наприклад, при температур між к.т. та 150°C протягом придатного періоду часу, який дозволяє завершити реакцію. У реакційній схемі (13) усі змінні розкрито як у формулі (I).

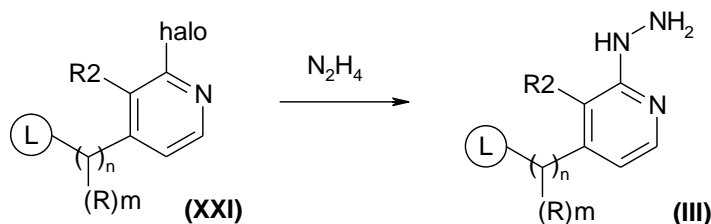
Схема реакції 13



Експериментальна процедура 14

Інтермедіат сполуки формули (III) можна отримувати реакцією інтермедіату сполуки формули (XXI) з гідразинном згідно зі схемою реакції (14), цю реакцію здійснено в придатному інертному до реакції розчиннику, як-то, наприклад, етанол або ТГФ у температурних умовах, як-то, наприклад, нагрівання реакційної суміші, наприклад, при 160 °C під мікрохвильовим опроміненням протягом 20 хвил. або класичним нагріванням при 90°C протягом 16 год. У реакційній схемі (14) усі змінні розкрито як у формулі (I), та галоген – хлор, бром або іод.

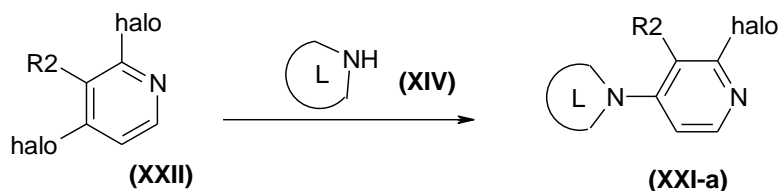
Схема реакції 14



Експериментальна процедура 15

Інтермедіат сполуки формули (XXI), де n дорівнює 0, та L вибрано з наступного: (L-a), (L-b), (L-d), (L-e), (L-f), (L-g) та (L-h), отже, назване (XXI-a) можна отримувати реакцією інтермедіату сполуки формули (XXII) зі сполукою формули (XIV) згідно зі схемою реакції (15), цю реакцію здійснено в придатному інертному до реакції розчиннику, як-то, наприклад, ацетонітрил, у присутності придатної основи, як-то, наприклад, N, N-діізопропілетиламін, у температурних умовах, як-то, наприклад, нагрівання реакційної суміші, наприклад, при 110 °C протягом 4 год. У реакційній схемі (15) усі змінні розкрито як у формулі (I), та галоген – хлор, бром або іод.

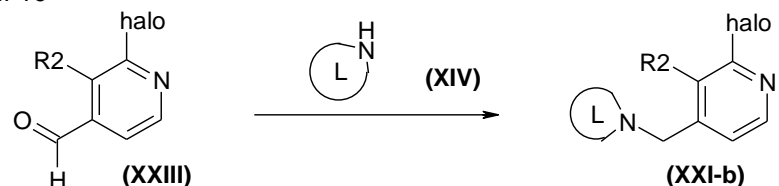
Схема реакції 15



Експериментальна процедура 16

Інтермедіат сполуки формули (XXI), де n дорівнює 1, отже, назване (XXI-b) можна отримувати реакцією інтермедіату формули (XXIII) з інтермедіатом формули (XIV) в умовах відновлювального амінування, відомого спеціалісту в рівні техніки. Це ілюстровано в реакційній схемі (16), де всі змінні розкрито як у формулі (I). Реакцію можна здійснювати, наприклад, у присутності триацетоксил боргідриду в придатному інертному до реакції розчиннику, як-то, наприклад, ДХЕ, при придатній температурі, типово при к.т. протягом придатного періоду часу, який дозволяє завершити реакцію.

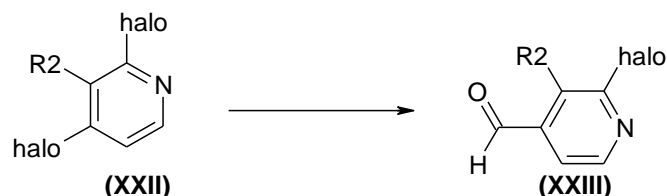
Схема реакції 16



Експериментальна процедура 17

Інтермедіат сполуки формули (XXIII) можна отримувати реакцією інтермедіату формули (XXII) в умовах, відомих спеціалісту в рівні техніки. Це ілюстровано в реакційній схемі (17), де всі змінні розкрито як указано вище. Реакцію можна здійснювати, наприклад, спочатку перетворенням арилгалогеніду до похідного арил-металу, де метал – літій, магній, бор або цинк, а потім – реакцією з придатною сполукою карбонілу. Способи цих перетворень добре відомі спеціалісту в рівні техніки та охоплюють обмін металу з реагентом Грігнарда, як-то ізопропілмагній хлорид або сильна основа, як-то, наприклад, BuLi, у придатному інертному розчиннику, як-то ТГФ, діетилетер або толуол, краще – ТГФ, при температурі між -78°C та 40°C, а потім – реакцією зі сполукою карбонілу, як-то, наприклад, ДМФ при температурі між -78 °C та 100 °C.

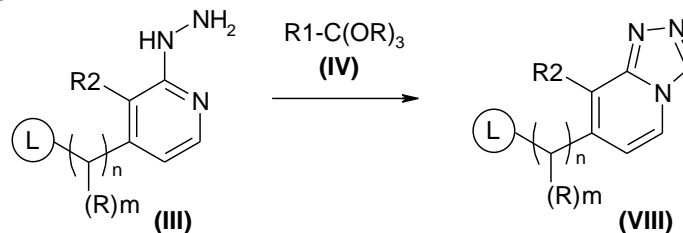
Схема реакції 17



Експериментальна процедура 18

Інтермедіат сполуки формули (VIII) можна отримувати за процедурами, які відомі в рівні техніки, аналогічно синтезам, описаним у J. Org. Chem., 1966, 31, 251, або J. Heterocyclic Chem., 1970, 7, 1019, циклізацією інтермедіату сполуки формули (III) у придатних умовах у присутності придатного ортоестеру, наприклад, ортоестеру формули (IV) вище, як-то його зразки, які є в продажу, де R¹ – H та R – метил або етил, згідно зі схемою реакції (18). Реакцію можна робити без зайвого або в придатному розчиннику, як-то, наприклад, ксилен. Типово, суміш можна перемішувати протягом 1 – 48 год. при температурі 100 – 200 °C. У реакційній схемі (18) усі змінні розкрито як у формулі (I).

Схема реакції 18

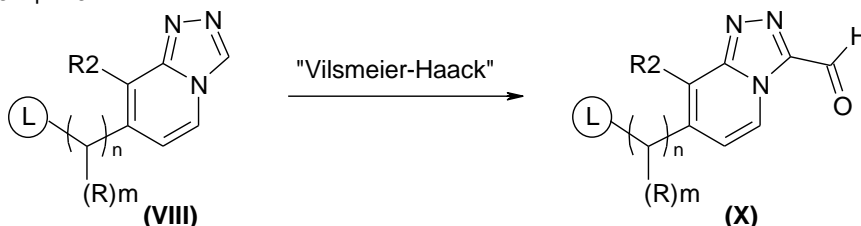


Експериментальна процедура 19

Інтермедіат сполуки формули (X) можна отримувати реакцією інтермедіату сполуки формули (VIII) у стандартних умовах реакції Вілсмейера-Хааска, як-то, наприклад, ДМФ та

фосфор (V) оксихлорид (POCl_3), при температурі к.т. – 140 °С при класичному нагріванні або під мікрохвильовим опроміненням протягом придатного періоду часу, який дозволяє завершити реакцію, наприклад, за 1 год. У реакційній схемі (19) усі змінні розкрито як у формулі (I).

Схема реакції 19



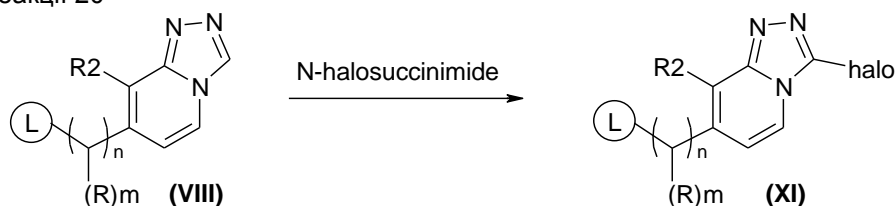
5

Експериментальна процедура 20

Інтермедіат сполуки формули (XI) можна отримувати реакцією інтермедіату сполуки формули (VIII) у стандартних умовах галогенування, як-то, наприклад, ДМФ та N-бромосукцинімід, при температурі к.т. – 140 °С при класичному нагріванні або під мікрохвильовим опроміненням протягом придатного періоду часу, який дозволяє завершити реакцію, наприклад, за 1 год. У реакційній схемі (20) усі змінні розкрито як у формулі (I).

10

Схема реакції 20



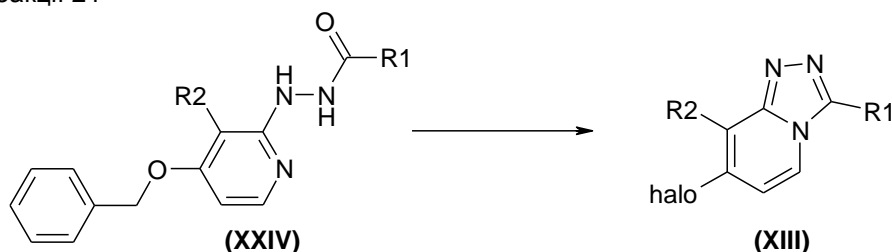
Експериментальна процедура 21

Інтермедіат сполуки формули (XIII) можна отримувати за процедурами, які відомі у рівні техніки, циклізацією інтермедіату сполуки формули (XXIV) у присутності засобу галогенування, як-то, наприклад, фосфор (V) оксихлорид (POCl_3), у придатному розчиннику, як-то, наприклад, дихлоретан, реакцію перемішували під мікрохвильовим опроміненням протягом придатного періоду часу, який дозволяє завершити реакцію, як наприклад, за 5 хвил., при температурі між 140-200 °С. У реакційній схемі (21) усі змінні розкрито як у формулі (I), та галоген – хлор, бром або йод.

15

20

Схема реакції 21



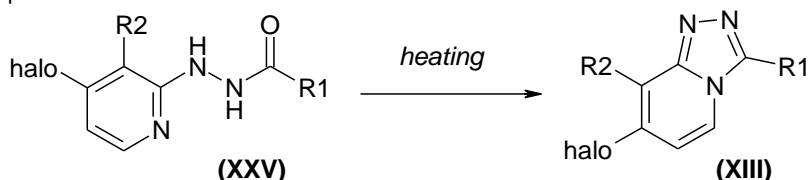
Експериментальна процедура 22

Альтернативно, інтермедіат сполуки формули (XIII) можна отримувати за процедурами, які відомі у рівні техніки, циклізацією інтермедіату сполуки формули (XXV) при нагріванні протягом придатного періоду часу, який дозволяє завершити реакцію, як наприклад, за 1 год., при температурі 140 – 200 °С. У реакційній схемі (22) усі змінні розкрито як у формулі (I), та галоген – хлор, бром або йод.

25

30

Схема реакції 22



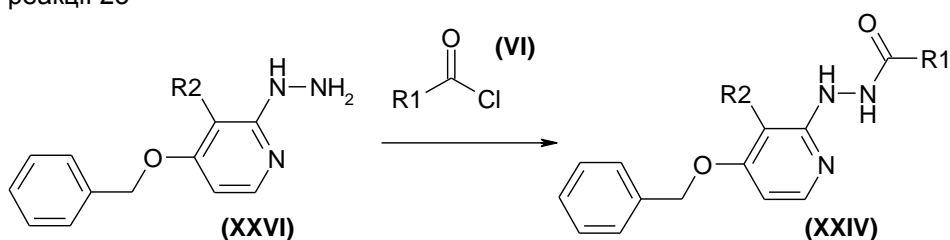
Експериментальна процедура 23

Інтермедіат сполуки формули (XXIV) можна отримувати за процедурами, які відомі в рівні техніки, реакцією гідрозин-інтермедіату формули (XXVI) з галогенідними кислотами формули (VI). Реакцію можна робити, застосовуючи інертний розчинник, як-то, наприклад, ДХМ, у присутності основи, як-то, наприклад, триетиламін, наприклад, при к.т. протягом придатного періоду часу, який дозволяє завершити реакцію, наприклад, за 20 хвил. У реакційній схемі (23) усі змінні

35

розкрито як у формулі (I).

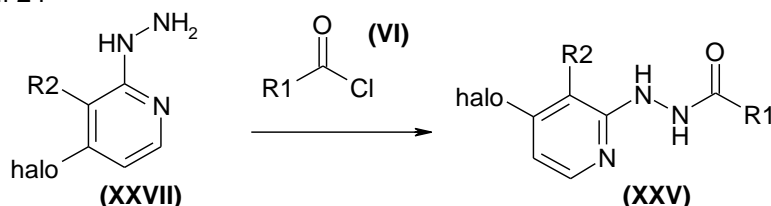
Схема реакції 23



Експериментальна процедура 24

- 5 Інтермедіат сполуки формули (XXV) можна отримувати за процедурами, які відомі в рівні техніки, реакцією інтермедіату сполуки формули (XXVII) з галогенідними кислотам формули (VI). Реакцію можна робити, застосовуючи інертний розчинник, як-то, наприклад, ДХМ у присутності основи, як-то, наприклад, триетиламін, наприклад, при к.т. протягом придатного періоду часу, який дозволяє завершити реакцію, наприклад, за 20 хвил. У реакційній схемі (24)
- 10 усі змінні розкрито як у формулі (I), та галоген – хлор, бром або іод.

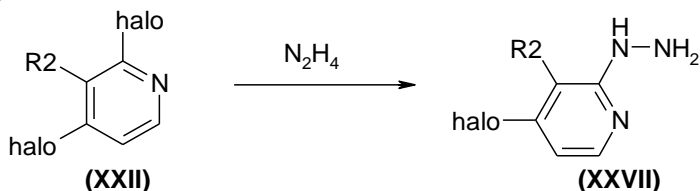
Схема реакції 24



Експериментальна процедура 25

- 15 Інтермедіат сполуки формули (XXVII) можна отримувати реакцією інтермедіату сполуки формули (XXII) з гідрaziном згідно зі схемою реакції (25), цю реакцію здійснено в придатному інертному до реакції розчиннику, як-то, наприклад, етанол, ТГФ або 1,4-діоксан у температурних умовах, як-то, наприклад, нагрівання реакційної суміші, наприклад, при 160 °С під мікрохвильовим опроміненням протягом 30 хвил. або при класичному нагріванні при 70 °С протягом 16 год. У реакційній схемі (25), R² розкрито як у формулі (I), та галоген – хлор, бром або іод.
- 20

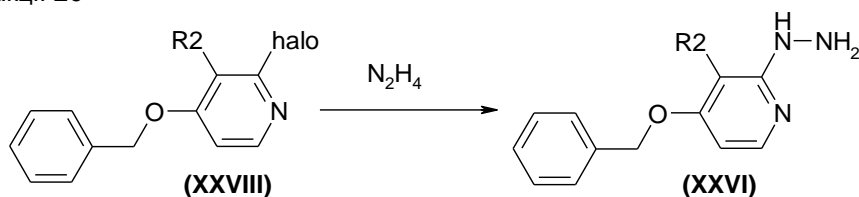
Схема реакції 25



Експериментальна процедура 26

- 25 Інтермедіат сполуки формули (XXVI) можна отримувати реакцією інтермедіату сполуки формули (XXVIII) з гідрaziном згідно зі схемою реакції (26), цю реакцію здійснено в придатному інертному до реакції розчиннику, як-то, наприклад, етанол, ТГФ або 1,4-діоксан у температурних умовах, як-то, наприклад, нагрівання реакційної суміші, наприклад, при 160 °С під мікрохвильовим опроміненням протягом 30 хвил. або при класичному нагріванні при 70°С протягом 16 год. У реакційній схемі (26) R² розкрито як у формулі (I), та галоген – хлор, бром або іод.
- 30

Схема реакції 26

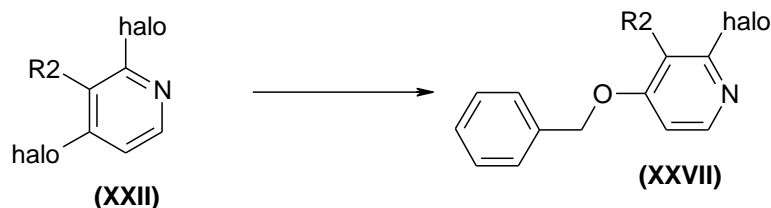


Експериментальна процедура 27

- 35 Інтермедіат сполуки формули (XXVII) можна отримувати реакцією інтермедіату сполуки формули (XXII) з бензиловим спиртом згідно зі схемою реакції (27), цю реакцію здійснено в придатному інертному до реакції розчиннику, як-то, наприклад, N, N-диметилформамід у присутності придатної основи, як-то, наприклад, натрій гідрид при к.т. протягом придатного

періоду часу, який дозволяє завершити реакцію, як-то, наприклад, 1 год. У реакційній схемі (27), R^2 розкрито як у формулі (I), та галоген – хлор, бром або іод.

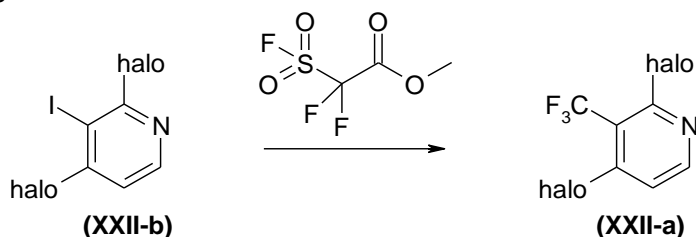
Схема реакції 27



5 Експериментальна процедура 28

Інтермедіат сполуки формули (XXII), де R^2 – трифлуорометил, отже названо (XXII-a), можна отримувати реакцією інтермедіату формули (XXII), де R^2 – іод, отже названий (XXII-b), з придатним засобом трифлуорометилування, як-то, наприклад, флуоросульфоніл(дифлуоро)оцтової кислоти метил-естер, згідно зі схемою реакції (28). Цю реакцію здійснено в придатному інертному до реакції розчиннику, як-то, наприклад, N, N-диметилформамід, у присутності придатного сполучувального засобу, як-то, наприклад, купрум іодид, у температурних умовах, як-то, наприклад, нагрівання реакційної суміші, наприклад, при 160 °C під мікрохвильовим опроміненням протягом 45 хвил. У реакційній схемі (28), галоген – хлор, бром або іод.

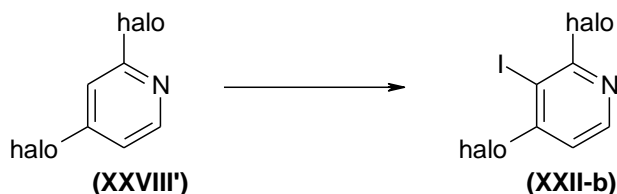
15 Схема реакції 28



Експериментальна процедура 29

Інтермедіат сполуки формули (XXII), де R^2 – іод, отже названо (XXII-b), можна отримувати реакцією інтермедіату сполуки формули (XXVIII') з сильною основою, як-то, наприклад, н-бутиллітій, та подальшою обробкою засобом іодування, як-то, наприклад, іод. Цю реакцію здійснено в придатному інертному до реакції розчиннику, як-то, наприклад, ТГФ при низькій температурі, як-то, наприклад, -78 °C, протягом періоду часу, який дозволяє завершити реакцію, як-то, наприклад, 2 год. У реакційній схемі (29), галогеном може бути хлор, бром або іод

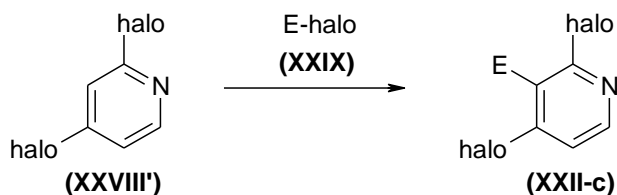
25 Схема реакції 29



Експериментальна процедура 30

Інтермедіат сполуки формули (XXII), де R^2 – C_{1-3} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл або $(C_{3-7}$ циклоалкіл) C_{1-3} алкіл, отже названо (XXII-c), можна отримувати способом ортومتалування за реакцією інтермедіату формули (XXVIII'') із заміщеним або незаміщеним алкіл- або алкенілгалогенідом (XXIX) у присутності придатної основи, як-то літій діізопропіламід або бутиллітій, згідно зі схемою реакції (30) та згідно із: а) Tetrahedron 2001, 57(19), 4059-4090 або б) Tetrahedron 2001, 57(21), 4489-4505. Цю реакцію здійснено в придатному інертному до реакції розчиннику, як-то, наприклад, ТГФ, при низькій температурі, як-то, наприклад, -78 °C, протягом періоду часу, який дозволяє завершити реакцію, як-то, наприклад, за 2-5 год. У реакційній схемі (30), галогеном може бути хлор, бром або іод, та E – придатний радикал C_{1-3} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу або $(C_{3-7}$ циклоалкіл) C_{1-3} алкілу. Якщо потрібно, інтермедіати (XXII-c) можна піддавати подальшому взаємному перетворенню простої функціональної групи за звичайними процедурами, які відомі спеціалісту, що призводить до бажаної кінцевої групи R^2 .

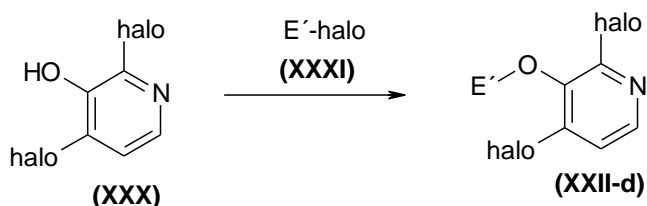
40 Схема реакції 30



Експериментальна процедура 31

Інтермедіат сполуки формули (XXII), де R^2 – галоген C_{1-3} алкоксил, отже названо (XXII-d), можна отримувати наприклад, реакцією інтермедіату формули (XXX) з придатним алкіл- або алкенілгалогенідом (XXXI) у присутності придатної основи, як-то калій карбонат. Цю реакцію здійснено в придатному інертному до реакції розчиннику, як-то, наприклад, ДМФ, у температурних умовах, як-то, наприклад, нагрівання реакційної суміші, наприклад, при 50-100°C, протягом періоду часу, який дозволяє завершити реакцію, як-то, наприклад, за 2 год. У реакційній схемі (31) галогеном може бути хлор, бром або іод, та E' – придатний радикал C_{1-3} алкілу або C_{2-3} алкенілу, який потім можна галогенізувати за процедурами, які відомі спеціалісту в рівні техніки.

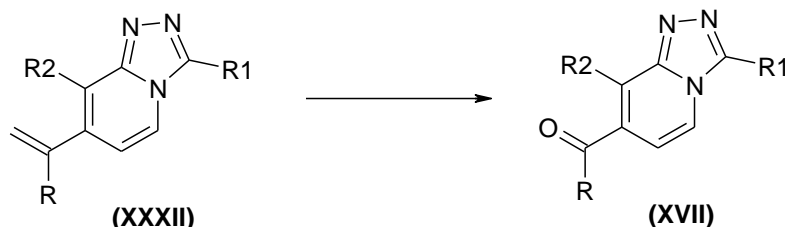
Схема реакції 31



Експериментальна процедура 32

Інтермедіат сполуки формули (XVII) можна отримувати реакцією інтермедіату формули (XXXII) в умовах, відомих спеціалісту в рівні техніки, та можна робити, наприклад, з оксоном, осмій тетроксидом. Реакцію можна робити у вибраному розчиннику, як-то 1,4-діоксан, вода, та звичайно при температурах, приблизно, -100°C – 100°C. Узагальнення таких способів знайдено в "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, (1989), R.C.Larock, pp, 595-596. Це ілюстровано в реакційній схемі (32), де всі змінні розкрито як указано вище.

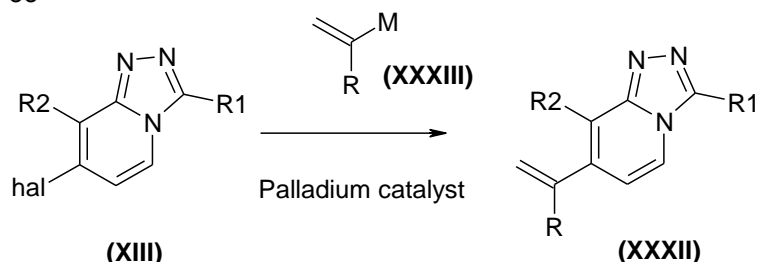
Схема реакції 32



Експериментальна процедура 33

Інтермедіат сполуки формули (XXXII) можна отримувати реакціями сполучення інтермедіату формули (XIII) зі сполукою формули (XXXIII) в умовах, відомих спеціалісту в рівні техніки. Це ілюстровано в реакційній схемі (33), де всі змінні розкрито як указано вище, де M – триалкілстанум, боронова кислота або боронат-естер, та палладієвий каталізатор. Реакцію можна робити у вибраному розчиннику, як-то 1,4-діоксан, вода, та звичайно при температурах, приблизно, к.т. – 200°C у присутності основи.

Схема реакції 33

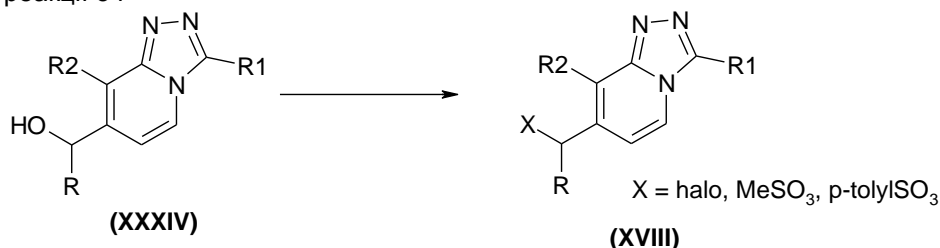


Експериментальна процедура 34

Інтермедіат сполуки формули (XVIII) можна отримувати перетворенням гідроксильної групи, присутньої в інтермедіаті сполуки формули (XXXIV) до придатної відщеплюваної групи, як-то, наприклад, галоген або мезилат, в умовах, відомих спеціалісту в рівні техніки. Реакцію можна здійснювати, наприклад, реакцією інтермедіату сполуки формули (XXXIV) із хлоридом

метилсульфонової кислоти в присутності основи, як-то триетиламін, піридин, або реагентами галогенування, як-то, наприклад, $P(O)Br_3$, у придатному інертному до реакції розчиннику, як-то, наприклад, ДХМ або ДМФ, або їх сумішей при придатній температурі, типово при кімнатній температурі, протягом придатного періоду часу, який дозволяє завершити реакцію.

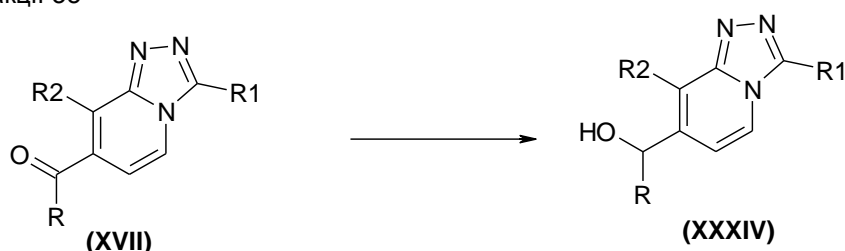
5 Схема реакції 34



Експериментальна процедура 35

Інтермедіат сполуки формули (XXXIV) можна отримувати реакцією інтермедіату формули (XVII) в умовах, відомих спеціалісту в рівні техніки. Це ілюстровано в реакційній схемі (35), де всі змінні розкрито як показано вище. Реакцію можна здійснювати, наприклад, реакцією
10 інтермедіату формули (XVII) з відновлювальним реагентом, як-то, наприклад, натрій бор гідрид, у придатному розчиннику, як-то, наприклад, метанол. Реакцію можна здійснювати при придатній температурі, типово при кімнатній температурі протягом придатного періоду часу, який дозволяє завершити реакцію. Це ілюстровано в реакційній схемі (35), де всі змінні розкрито як
15 показано вище

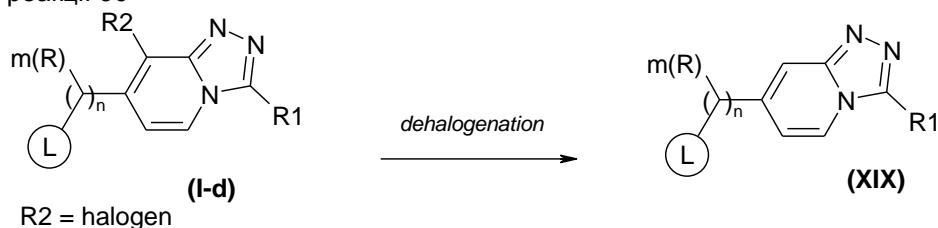
Схема реакції 35



Експериментальна процедура 36

Інтермедіати сполук формули (XIX), які описано в схемі реакції (11), також можна вважати
20 кінцевими сполуками згідно з формулою (I). Кінцеві сполуки формули (I-d), де $n=m=1$ та R^2 – галоген, можна перетворювати до сполук формули (XIX) в умовах гідрогенізації або обміну гідроген-метал згідно зі схемою реакції (36). Цю реакцію здійснено в придатному інертному до реакції та апротонному розчинник, як-то, наприклад, дихлорометан або 1,2-дихлороетан, перемішуючи реакційну суміш при придатній температурі, типово при кімнатній температурі,
25 протягом часу, потрібного для завершення реакції, звичайно протягом 1 год. У реакційній схемі (36), усі інші змінні розкрито як у формулі (I).

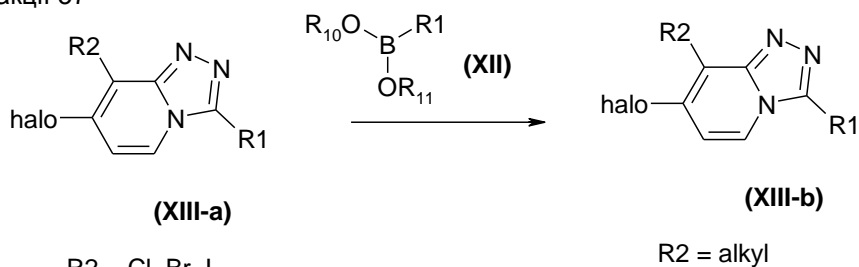
Схема реакції 36



Експериментальна процедура 37

Інтермедіат сполуки формули (XIII), де $R2$ – алкіл, отже названий (XIII-b), можна отримувати
30 реакцією інтермедіату сполуки формули (XIII), де $R2$ – галоген, отже названий (XIII-a), зі сполукою формули (XII) згідно зі схемою реакції (37), цю реакцію здійснено в придатному інертному до реакції розчиннику, як-то, наприклад, 1,4-діоксан або сумішей інертних розчинників, як-то, наприклад, 1,4-діоксан/ДМФ, у присутності придатної основи, як-то, наприклад, водн. NaHCO_3 або Na_2CO_3 , у присутності каталізатору – комплексу Pd, як-то, наприклад, $\text{Pd(PPh}_3)_4$, у температурних умовах, як-то, наприклад, нагрівання реакційної суміші при 150°C під мікрохвильовим опроміненням, наприклад, протягом 10 хвил. У реакційній схемі
35 (6) усі змінні розкрито як у формулі (I), та галоген є групою, придатною для опосередкованого Pd сполучення з бороновими кислотами або бороновими естерами, як-то, наприклад, хлор, бром або іод. R^{10} та R^{11} можуть бути гідрогеном або алкілом, або разом можуть утворювати,
40

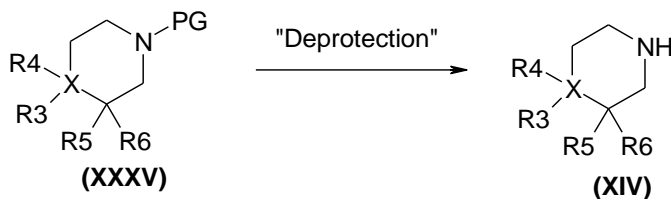
наприклад, двохвалентний радикал формули $-\text{CH}_2\text{CH}_2^-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2^-$, або $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2^-$.
Схема реакції 37



Експериментальна процедура 37

- 5 Інтермедіат сполуки формули (XIV) можна отримувати зняттям захисту з атому нітрогену в інтермедіаті сполуки формули (XXXV), де PG – придатна захисна група атому нітрогену, як-то, наприклад, трет-бутоксикарбоніл, етоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл, бензил та метил, згідно зі схемою реакції (37) за відомими в рівні техніки процедурами. Наприклад, коли PG – бензил, тоді реакцію зняття захисту можна здійснювати у придатному інертному розчиннику, як-то, наприклад, спирт, тобто метанол, та 1,4-циклогексадієн, у присутності придатного каталізатору, як-то, наприклад, паладій на деревному вугіллі, при помірно високій температурі, як-то, наприклад, 100°C, у герметизованій посудині. Альтернативно, коли PG – алкілоксикарбоніл, зняття захисту можна здійснювати реакцією з придатною кислотою, як-то, наприклад, хлоридна кислота, в придатному інертному до реакції розчиннику, як-то, наприклад, 1,4-діоксан, при помірно високій температурі, як-то, наприклад, температура дефлегмації. У реакційній схемі (37) усі змінні розкрито як у формулі (I).

Схема реакції 37



Експериментальна процедура 38

- 20 Інтермедіат сполуки формули (XIV), де $\text{R}^4 = \text{CF}_3$, X – C та R^5 та $\text{R}^6 = \text{H}$, отже названо (XIV-a), можна отримувати реакцією інтермедіату формули (XXXVI) згідно зі схемою реакції (38), в умовах, відомих спеціалісту в рівні техніки [Bioorganic & Medicinal Chemistry 2006, 14, 2620–2626] відновленням функції фталіміду відновлювальним засобом, як-то, наприклад, боран-ТГФ, у придатному розчиннику, як-то, наприклад, ТГФ, при придатній температурі, типово при дефлегмації протягом придатного періоду часу, який дозволяє завершити реакцію. У реакційній схемі (38) R^3 розкрито у формулі (I).

Схема реакції 38



Експериментальна процедура 39

- 30 Інтермедіат сполуки формули (XXXVI) можна отримувати реакцією інтермедіату формули (XXXVII) згідно зі схемою реакції (39), в умовах, відомих спеціалісту в рівні техніки [Journal of Antibiotics 1995, 48(10), 1179-81], циклізацією відповідної карбонової кислоти (XXXVII) реакцією з оцтовим ангідридом та сечовиною при дефлегмації протягом придатного періоду часу, який дозволяє завершити реакцію. У реакційній схемі (39), R^3 розкрито у формулі (I)

35

стереоізомерних форм та фармацевтично прийнятної кислоти або її лужно-адитивних солей та сольватів, або фармацевтичної композиції згідно з винаходом для застосування в лікуванні, попередженні, покращення стану, для контролю або зменшенню ризику різних неврологічних та психіатричних розладів, пов'язаних із дисфункцією глутамату в ссавця, охоплюючи людину, лікування або попередження яких є під впливом або полегшується нейромодуляторною дією позитивних алостеричних модуляторів mGluR2.

Також заявлений винахід стосується сполуки згідно із загальною формулою (I), її стереоізомерних форм та фармацевтично прийнятної кислоти або її лужно-адитивних солей та сольватів, або фармацевтичної композиції згідно з винаходом для застосування для лікування, попередження, покращення стану, контролю або зменшенню ризику неврологічних та психіатричних розладів, пов'язаних із дисфункцією глутамату в ссавця, охоплюючи людину, лікування або попередження яких є під впливом або полегшується нейромодуляторною дією позитивних алостеричних модуляторів mGluR2.

Також, заявлений винахід стосується застосування сполуки згідно із загальною формулою (I), її стереоізомерних форм та фармацевтично прийнятної кислоти або її лужно-адитивних солей та сольватів, або фармацевтичної композиції згідно з винаходом для виготовлення медикаменту для лікування, попередження, покращення стану, контролю або зменшенню ризику різних неврологічних та психіатричних розладів, пов'язаних із дисфункцією глутамату в ссавця, охоплюючи людину, лікування або попередження яких є під впливом або полегшується нейромодуляторною дією позитивних алостеричних модуляторів mGluR2.

Зокрема, неврологічні та психіатричні розлади, пов'язані з дисфункцією глутамату, охоплюють один або більше наступних станів або хвороб: гострі неврологічні та психіатричні розлади, як-то, наприклад, церебральні недостатності внаслідок наступного: хірургічне серцеве шунтування та трансплантація, інсульт, ішемія головного мозку, травма спинного мозку, травма голови, перинатальна гіпоксія, зупинка серця, гіпоглікемічне нейрональне враження, слабоумство (охоплюючи слабоумство індуковане СНІД), хвороба Альцгеймера, хорея Гантингтона, бічний аміотрофічний склероз, ураження очей, ретинопатія, когнітивні розлади, ідіоматична та індукована ліками хвороба Паркінсона, спазми м'язів та розлади, пов'язані зі спастичністю м'язів, охоплюючи наступне: тремор, епілепсія, конвульсії, мігрень (охоплюючи головний біль при мігрені), енурез, залежність від психоактивних засобів/зловживання, синдром відміни речовини (охоплюючи речовини, як-то, наприклад, опіати, нікотин, тютюнові вироби, спирт, бензодіазепіни, кокаїн, седативні засоби, снотворні, і так далі), психоз, шизофренія, занепокоєння (охоплюючи генералізований розлад із занепокоєнням, панічний розлад, та обсесивно-компульсивний розлад), розлади настрою (охоплюючи наступне: депресія, глибокий депресивний розлад, резистентна депресія після лікування, манія, біполярні розлади, як-то біполярна манія), стресовий розлад після травми, тригемінальна невралгія, втрата слуху, шум у вухах, дегенерація жовтої плями ока, блювота, набряк головного мозку, біль (охоплюючи наступне: гострі та хронічні стани, тяжкий біль, невіддатливий біль, невропатичний біль та біль після травми), пізня дискінезія, розлади сну (охоплюючи нарколепсію), розлад із дефіцитом уваги та симптомом гіперактивності, та порушення поведінки.

Зокрема, стан або хвороба – розлад центральної нервової системи, вибраний з наступного: розлади із занепокоєнням, психотичні розлади, розлади особистості, розлади, обумовлені речовиною, розлади харчування, розлади настрою, мігрень, епілепсія або конвульсивні розлади, розлади дитячого віку, пізнавальні розлади, нейродегенерація, нейротоксичність та ішемія.

Переважаючий розлад центральної нервової системи – розлад занепокоєння, вибраний з наступного: агорафобія, генералізований розлад занепокоєння (GAD), суміш занепокоєння та депресії, обсесивно-компульсивний розлад (OCD), панічний розлад, післятравматичний стресовий розлад (PTSD), соціальна фобія та інші фобії.

Переважаючий розлад центральної нервової системи – психотичний розлад, вибраний з наступного: шизофренія, мініакальний розлад, шизоафективний розлад, шизофреноподібний розлад та обумовлений речовиною психотичний розлад.

Переважаючий розлад центральної нервової системи – розлад особистості, вибраний з наступного: обсесивно-компульсивний розлад особистості та шизоїдний, розлад особистості при шизофренії.

Переважаючий розлад центральної нервової системи – зловживання алкоголем або наркотиками або обумовлений речовиною розлад, вибраний з наступного: зловживання алкоголем, залежність від алкоголю, алкогольна абстиненція, делірій алкогольної абстиненції, індукований алкоголем психотичний розлад, залежність від амфетаміну, амфетамінова абстиненція, залежність від кокаїну, кокаїнова абстиненція, залежність від нікотину, нікотинова

абстиненція, залежність від опіюду та опіюдна абстиненція.

Переважаючий розлад центральної нервової системи – розлад харчування, вибраний з наступного: нервова анорексія та нейрогенна булімія.

5 Переважаючий розлад центральної нервової системи – розлад настрою, вибраний з наступного: біполярні розлади (I & II), циклотимічний розлад, депресія, дистимічний розлад, глибокий депресивний розлад, резистентна депресія після лікування, біполярна депресія, та індукований речовиною розлад настрою.

Переважаючий розлад центральної нервової системи – мігрень.

10 Переважаючий розлад центральної нервової системи – епілепсія або конвульсивний розлад, вибраний з наступного: генералізована неконвульсивна епілепсія, генералізована конвульсивна епілепсія, епілептичний статус епілептичного припадку, часткова епілепсія з або без порушення свідомості, дитячі судоми, постійна схильність до епілепсії та інші форми епілепсії.

Переважаючий розлад центральної нервової системи – розлад з дефіцитом уваги та симптомом гіперактивності.

15 Переважаючий розлад центральної нервової системи – когнітивний розлад, вибраний з наступного: делірій, індукований речовиною стійкий делірій, слабоумство, слабоумство внаслідок хвороби СНІД, слабоумство внаслідок хвороби Гантингтона, слабоумство внаслідок хвороби Паркінсона, слабоумство типу Альцгеймера, поведінкові та психологічні симптоми слабоумства, індукований речовиною тривале слабоумство та помірне когнітивне погіршення.

20 З указаних вище розладів конкретно важливим є лікування наступного: психоз, як-то шизофренія, поведінкові та психологічні симптоми слабоумства, глибокий депресивний розлад, резистентна депресія після лікування, біполярна депресія, занепокоєння, депресія, генералізований розлад із занепокоєнням, стресовий розлад після травми, біполярна манія, зловживання алкоголем або наркотиками та суміш занепокоєння та депресії.

25 З указаних вище розладів конкретно важливим є лікування наступного: занепокоєння, шизофренія, мігрень, депресія та епілепсія.

Тепер у четвертому виданні Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) Американської психіатричної асоціації запропоновано засіб діагностики для ідентифікації описаних тут розладів. Спеціаліст у рівні техніки добре знає, що існують альтернативні описаним тут номенклатури, нозології та системи класифікації неврологічних та психіатричних розладів, та це еволюціонує згідно з розвитком медицини та науки.

Тому, винахід також стосується сполуки згідно із загальною формулою (I), її стереоізомерних форм та фармацевтично прийнятної кислоти або її лужно-адитивних солей та сольватів для застосування в лікуванні будь-якої з указаних вище хвороб.

35 Також винахід стосується сполуки згідно із загальною формулою (I), її стереоізомерних форм та фармацевтично прийнятної кислоти або її лужно-адитивних солей та сольватів для застосування в очищенні від будь-якої з указаних вище хвороб.

Також винахід стосується сполуки згідно із загальною формулою (I), її стереоізомерних форм та фармацевтично прийнятної кислоти або її лужно-адитивних солей та сольватів, для лікування або попередження, конкретніше, лікування, будь-якої з указаних вище хвороб.

Також винахід стосується застосування сполуки згідно із загальною формулою (I), її стереоізомерних форм та фармацевтично прийнятної кислоти або її лужно-адитивних солей та сольватів для виготовлення медикаменту для лікування або попередження будь-якого з указаних вище хворобливих станів.

45 Також винахід стосується застосування сполуки згідно із загальною формулою (I), її стереоізомерних форм та фармацевтично прийнятної кислоти або її лужно-адитивних солей та сольватів для виготовлення медикаменту для лікування будь-якого з указаних вище хворобливих станів.

Сполуки заявленого винаходу можна призначати ссавцям, краще – людям, для лікування або попередження будь-якої з указаних вище хвороб.

Беручи до уваги корисність сполук формули (I), запропоновано спосіб очищення теплокровних тварин, охоплюючи людей, які потерпають від будь-якої з указаних вище хвороб, та спосіб попередження в теплокровних тварин, охоплюючи людей, будь-якої з указаних вище хвороб.

55 Названі способи полягають у застосуванні, тобто в системному або місцевому застосуванні, краще – у пероральному застосуванні, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I), її стереоізомерної форми та її фармацевтично прийнятної адитивної солі або сольвату до теплокровних тварин, охоплюючи людей.

Тому, винахід також стосується способу попередження та/або лікування будь-якої з указаних вище хвороб, як містить застосування терапевтично ефективної кількості сполуки згідно з

винаходом до пацієнта, який цього потребує.

Спеціалісту в рівні техніки слід розуміти, що терапевтично ефективна кількість PAMs заявленого винаходу є кількістю достатньою для модулювання активності mGluR2 та що ця кількість, між іншим, змінюється залежно від типу хвороби, концентрації сполуки в лікувальній композиції, та стану пацієнта. Звичайно, кількість PAM, призначена як терапевтичний засіб для лікування хвороб, у яких модулювання mGluR2 є корисним, як-то описані тут розлади, слід визначати лікарю в кожному конкретному випадку.

Звичайно, придатна доза, яка впливає на концентрацію PAM, залежно від області лікування є в діапазоні 0,5 нМ – 200 мкМ, та краще 5 нМ – 50 мкМ. Для отримання цих концентрацій для лікування пацієнта, який потребує лікування, краще слід призначати ефективну терапевтичну денну кількість, приблизно, 0,01 мг/кг – 50 мг/кг маси тіла, краще, приблизно 0,01 мг/кг – 25 мг/кг маси тіла, ще краще, приблизно 0,01 мг/кг – 10 мг/кг маси тіла, ще краще, приблизно 0,01 мг/кг – 2,5 мг/кг маси тіла, навіть ще краще, приблизно 0,05 мг/кг – 1 мг/кг маси тіла, ще краще, приблизно 0,1 – 0,5 мг/кг маси тіла. Кількість сполуки згідно із заявленим винаходом, також названої тут як активний інгредієнт, яка є потрібною для досягнення терапевтичної дії, звичайно слід змінювати залежно від пацієнта, змінювати залежно від конкретної сполуки, шляху застосування, віку та стану реципієнта та конкретного розладу або хвороби, яку лікують. Спосіб лікування також може складатися із застосування активного інгредієнту в режимі одне – чотири споживання на добу. У цих способах лікування сполуки згідно з винаходом краще компонувати до застосування. Як описано тут нижче, придатні фармацевтичні композиції отримують за відомими процедурами, застосовуючи добре відомі та легко доступні інгредієнти.

Внаслідок того що такі позитивні алостеричні модулятори mGluR2, охоплюючи сполуки формули (I), підсилюють відгук mGluR2 до глутамату, перевагою є те, що заявлені способи використовують ендogenousний глутамат.

Тому що позитивні алостеричні модулятори mGluR2, охоплюючи сполуки формули (I), підсилюють відгук mGluR2 до агоністів, зрозуміло, що заявлений винахід розповсюджується на лікування неврологічних та психіатричних розладів, пов'язаних із дисфункцією глутамату, застосуванням ефективної кількості позитивного алостеричного модулятора mGluR2, охоплюючи сполуки формули (I), у комбінації з агоністом mGluR2. Приклади агоністів mGluR2 охоплюють, наприклад, наступне: LY-379268; DCG-IV; LY-354740; LY-404039; LY-544344; LY-2140023; LY-181837; LY-389795; LY-446433; LY-450477; талаглуметад; MGS0028; MGS0039; (-)-2-окса-4-амінобіцикло[3,1,0]гексан-4,6-дикарбоксилат; (+)-4-аміно-2-сульфонілбіцикло[3,1,0]гексан-4,6-дикарбонова кислота; (+)-2-аміно-4-флуоробіцикло[3,1,0]гексан-2,6-дикарбонова кислота; 1S, 2R, 5S, 6S-2-аміно-6-флуоро-4-оксобіцикло[3,1,0]гексан-2,6-дикарбонова кислота; 1S, 2R, 4S, 5S, 6S-2-аміно-6-флуоро-4-гідроксибіцикло[3,1,0]гексан-2,6-дикарбонова кислота; 1S, 2R, 3R, 5S, 6S-2-аміно-3-флуоробіцикло[3,1,0]гексан-2,6-дикарбонова кислота; 1S, 2R, 3S, 5S, 6S-2-аміно-6-флуоро-3-гідроксибіцикло[3,1,0]гексан-2,6-дикарбонова кислота; (+)-4-аміно-2-сульфонілбіцикло[3,1,0]гексан-4,6-дикарбонова кислота; (+)-2-аміно-4-флуоробіцикло[3,1,0]гексан-2,6-дикарбонова кислота; 1S, 2R, 5S, 6S-2-аміно-6-флуоро-4-оксобіцикло[3,1,0]гексан-2,6-дикарбонова кислота; 1S, 2R, 4S, 5S, 6S-2-аміно-6-флуоро-4-гідроксибіцикло[3,1,0]гексан-2,6-дикарбонова кислота; 1S, 2R, 3R, 5S, 6S-2-аміно-3-флуоробіцикло[3,1,0]гексан-2,6-дикарбонова кислота; або 1S, 2R, 3S, 5S, 6S-2-аміно-6-флуоро-3-гідроксибіцикло[3,1,0]гексан-2,6-дикарбонова кислота. Кращі агоністи mGluR2 охоплюють LY-379268; DCG-IV; LY-354740; LY-404039; LY-544344 або LY-2140023.

Сполуки заявленого винаходу можна застосовувати в комбінації з одними або більше іншими ліками в лікуванні, попередженні, контролі, покращенні стану або зменшенні ризику хвороб або станів, для яких сполуки формули (I) або інші ліки можуть мати корисність, де комбінація ліків є безпечною або більш ефективною ніж ліки як такі.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано композиції для попередження або лікування хвороб, у яких модулювання рецептору mGluR2 є корисним, як-то розлади описані тут. Хоча можливо активний інгредієнт призначати як такий, переважно надавати його як фармацевтичну композицію. Отже, заявлений винахід також стосується фармацевтичної композиції, яка містить фармацевтично прийнятний носій або розріджувач та, як активний інгредієнт, терапевтично ефективну кількість сполуки згідно з винаходом, конкретніше, сполуку згідно з формулою (I), її фармацевтично прийнятну сіль, її сольват або її стереохімічно ізомерну форму. Носієві або розріджувачу слід бути "прийнятним" у сенсі бути сумісним з іншими інгредієнтами композиції та не бути шкідливим для реципієнтів.

Сполуки згідно з винаходом, конкретніше, сполуки формули (I), їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати та їх стереохімічно ізомерні форми, або будь-яку їх підгрупу або їх комбінацію

можна вводити в різні фармацевтичні форми з метою застосування. Як на прикладі композиції можна посилатися на всі композиції, які звичайно застосовують для систематично призначених ліків.

Фармацевтичні композиції цього винаходу можна отримувати будь-якими способами, які добре відомі в рівні техніки фармації, наприклад, застосовуючи способи, які описано в Gennaro et al. Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed., Mack Publishing Company, 1990, дивись конкретно Part 8: Pharmaceutical preparations and their Manufacture). Для отримання фармацевтичних композицій цього винаходу терапевтично ефективну кількість конкретної сполуки, необов'язково у формі солі, як активний інгредієнт поєднували в співсуміші з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем, цей носій або розріджувач може охоплювати широке розмаїття форм, які залежать від форми, бажаної для застосування. Ці фармацевтичні композиції бажано мати в одиничній формі дозування, зокрема, придатній для перорального, місцевого, ректального або підшкірного застосування, парентеральною ін'єкцією або інгаляцією. Наприклад, для отримання композицій у формі перорального дозування можна застосовувати будь-які звичайні фармацевтичні засоби, як-то, наприклад, вода, гліколі, олії, спирти та подібне, стосовно пероральних рідких препаратів, як-то, наприклад, суспензії, сиропи, еліксири, емульсії та розчини; або стосовно твердих носіїв, як-то, наприклад, крохмалі, цукри, каолін, розріджувачі, змашувачі, зв'язувачі, диспергувальні засоби та подібне, стосовно порошкових – пілюлі, капсули та таблетки. Пероральне застосування як легке є переважним, та капсули та таблетки – це найбільш корисні форми одиничного перорального дозування, в якій звичайно застосовують тверду речовину фармацевтичних носіїв. Для парентеральних композицій носій звичайно містить стерильну воду, принаймні, у більшості випадків, хоча для розчинності можна вводити інші інгредієнти, наприклад, поверхнево-активні речовини. Розчини для ін'єкцій, наприклад, можна отримувати такими, де носій містить фізіологічний розчин, розчин глюкози або суміш фізіологічного розчину та розчину глюкози. Суспензії для ін'єкцій також можна отримувати такими, де можна застосовувати придатні рідкі носії, суспендувальні засоби та подібне. Також охоплено тверді форми препаратів, які треба перед застосуванням швидко перетворювати до рідких форм. У композиціях, придатних для підшкірного застосування, носій необов'язково містить засіб для підсилення проникнення та/або придатний зволожувальний засіб, необов'язково поєднаний із придатними добавками будь-якої природи в малих пропорціях, як добавки, які не мають значного шкідливого впливу на шкіру. Названі добавки можуть полегшувати застосування до шкіри та/або можуть бути корисними для отримання бажаних композицій. Ці композиції можна призначати різними шляхами, наприклад, як трансдермальний пластр, як плямка, як мазь.

Особливо корисно розробити рецептуру вказаної вище фармацевтичної композиції в одиничній формі дозування для легкого застосування та однакового дозування. Одинична форма дозування, яку тут застосовано, стосується фізично розподілених одиниць, придатних для одиничних дозувань, можна одиниця, яка містить визначену кількість активного інгредієнту, розрахованого для отримання бажаної терапевтичної дії, – у поєднанні з потрібним фармацевтичним носієм. Прикладами таких одиничних форм дозування є наступне: таблетки (охоплюючи рифлені або покриті таблетки), капсули, пілюлі, пакети з порошком, вафлі, супозиторії, розчини для ін'єкцій або суспензії та подібне, чайні ложки, столові ложки та їх відокремлені складові.

Оскільки згідно з винаходом сполуки є перорально застосовуваними сполуками, фармацевтичні композиції, які містять допоміжні сполуки для перорального застосування, є особливо корисними.

Для підвищення розчинності та/або стабільності сполук формули (I) у фармацевтичних композиціях корисно застосовувати α -, β - або γ -циклодекстрини або їх похідні, конкретніше, гідроксиалкіл-заміщені циклодекстрини, наприклад, 2-гідроксипропіл- β -циклодекстрин або сульфобутил- β -циклодекстрин. Підвищувати розчинність та/або стабільність сполук згідно з винаходом у фармацевтичних композиціях також можуть співрозчинники, як-то спирти.

Точність дозування та частотність застосування залежить від застосованої конкретної сполуки формули (I), конкретного стану, який лікують, тяжкості стану, який лікують, віку, маси тіла, статі, ступеню розладу та загального фізичного стану конкретного пацієнта, а також іншого персонального медикаментозного лікування, яке є добре відоме спеціалісту в рівні техніки. Крім того, зрозуміло, названу ефективну денну кількість можна зменшувати або підвищувати залежно від відгуку суб'єкта, якого лікують, та/або залежно від оцінки лікарем призначених сполук заявленого винаходу.

Залежно від способу застосування, фармацевтична композиція містить 0,05 – 99 % за масою, краще 0,1 – 70 % за масою, ще краще 0,1 – 50 % за масою активного інгредієнту, та, 1 –

99,95 % за масою, краще 30 – 99,9 % за масою, ще краще 50 – 99,9 % за масою фармацевтично прийняттого носія, усі проценти базовано на загальній масі композиції.

Як уже вказано, винахід також стосується фармацевтичної композиції, яка містить сполуки згідно з винаходом та одні або більше інших ліків для застосування як медикаменту, або для застосування в лікуванні, попередженні, контролі, покращенні стану або зменшенні ризику хвороб або станів, для яких можуть бути корисними сполуки формули (I) або інші ліки. Також розглянуто застосування такої композиції для виготовлення медикаменту, а також застосування такої композиції для виготовлення медикаменту для лікування, попередження, контролю, покращення стану або зменшенню ризику хвороб або станів, для яких можуть бути корисними сполуки формули (I) або інші ліки. Заявлений винахід також стосується комбінації сполуки згідно із заявленим винаходом та ортостеричного агоністу mGluR2. Заявлений винахід також такої стосується комбінації для застосування як медикаменту. Заявлений винахід також стосується продукту, який містить (а) сполуку згідно із заявленим винаходом, її фармацевтично прийнятну сіль або її сольват, та (b) ортостеричний агоніст mGluR2, який є комбінованим препаратом, для одночасного, роздільного або послідовного застосування в лікуванні або попередженні стану в ссавця, охоплюючи людину, лікування або попередження яких є під впливом або полегшується нейромодуляторною дією алостеричних модуляторів mGluR2, конкретніше, позитивних алостеричних модуляторів mGluR2. Пізні ліки такої комбінації або продукт можна поєднувати в єдиному препараті разом із фармацевтично прийнятними носіями або розріджувачами, або кожен із них може бути присутнім в окремому препараті разом із фармацевтично прийнятними носіями або розріджувачами.

Наступні приклади призначено для ілюстрації, але без обмеження щодо заявленого винаходу.

У наступним прикладах ілюстровано способи отримання сполук цього винаходу. Якщо не вказано інакше, усі вихідні матеріали були в продажу, та їх застосовували без очищення.

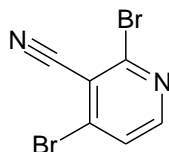
Нижче, "Cl" означає хімічну іонізацію; "DAD" означає детектор діодної матриці; "ТГФ" означає тетрагідрофуран; "DIPE" означає діізопропілтер; "ДМФ" означає N, N-диметилформамід; "EtOAc" означає етилацетат; "DXM" означає дихлорометан; "ДХЕ" означає дихлоретан; "BINAP" означає 1,1'-[1,1'-бінафталін]-2,2'-діілбіс[1,1-дифеніл-фосфін]; "DBU" означає 1,8-діаза-7-біцикло[5,4,0]ундецен; "DIPEA" означає N, N-діізопропілетиламін; "l" або "L" означає літр; "LRMS" означає мас-спектрометрія/спектр низького розділення; "HRMS" означає мас-спектр/спектрометрію високого розділення; "NH₄Ac" означає амоній ацетат; "NH₄OH" означає амоній гідроксид; "NaHCO₃" означає натрій гідрогенкарбонат; "Et₂O" означає діетилен; "MgSO₄" означає магній сульфат; "EtOH" означає етанол; "ES" означає електророзпилювання; "Na₂SO₄" означає натрій сульфат; "CH₃CN" означає ацетонітрил; "NaH" означає натрій гідрид; "MeOH" означає метанол; "NH₃" означає аміак; "Na₂S₂O₃" означає натрій тиосульфат; "AcOH" означає оцтову кислоту; "Et₃N" або "TEA" означає триетиламін; "NH₄Cl" означає амоній хлорид; "K₂CO₃" означає калій карбонат; "Pd(PPh₃)₄" означає тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0); "екв." означає еквівалент; "S-Phos" означає дициклогексил(2',6'-диметоксибіфеніл-2-іл)фосфін; "X-Phos" означає дициклогексил[2',4',6'-трис(1-метилетил)[1,1'-біфеніл]-2-іл]фосфін; "к.т." означає кімнатна температура; "т.пл." означає точку плавлення; "хвил." означає хвилину; "год." означає годину; "сек..." означає секунду; "TEA" означає триетиламін; "TOF" означає час перебігу; "SFC" означає надкритичну хроматографію. Sen-Pak® Silica – картридж з незв'язаною, високоактивованою стаціонарною фазою діоксиду силіцію; Amberlyst® 15 – кислотна катіонообмінна смола, яка містить групи сульфонові кислоти; H-Cube® – поточний мікрофлюїдальний реактор гідрогенізації.

Реакції з мікрохвильовим супроводженням здійснювали в одномодовому реакторі: Initiator™ Sixty EXP microwave reactor (Biotage AB), або в багатомодовому реакторі: MicroSYNTH Labstation (Milestone, Inc.).

Тонкошарову хроматографію (ТШХ) робили на силікагелевих планшетах 60 F254 (Merck), застосовуючи якісні розчинники реагенту. Флеш-хроматографію на колонці здійснювали на силікагелі з розміром частинок 60 Å, вічка = 230-400 (Merck) застосовуючи стандартні способи. Автоматичну флеш-хроматографію на колонці здійснювали, застосовуючи готовий до з'єднання картридж від Merck, на нерегульованому силікагелі, розміром частинок 15-40 мкм (нормально-фазові доступні флеш-колонки) на SPOT або FLASH-системі від Armen Instrument.

Опис 1

2,4-Дибромо-нікотинонітрил (D1)

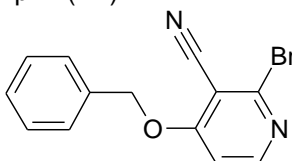


До розчину 4-метокси-2-оксо-1,2-дигідро-3-піридинкарбонітрилу, який є в продажу, (95,47 г, 333 ммол) [C.A.S. 21642-98-8] у CH_3CN (670 мл), помікованими порціями додавали фосфор(V) оксид (250 г, 166 ммол). Отриману суспензію нагрівали при 60 °C протягом 16 год. Після охолодження до к.т., реакційну суміш розбавляли EtOAc та промивали водою. Органічний шар відокремлювали та промивали NaHCO_3 (водн. насич. розчин), сушили (MgSO_4) та концентрували у вакуумі. Отриманий сирий продукт розтирали до порошку з дізопропілєтером, що дало інтермедіат сполуки D1 (34,5 г, 79 %) як білу тверду речовину.

ГХМС (EI): MW (теор.): 262; $[\text{M}-2\text{H}^+]$: 260; ЧУ (хвил.): 9,67.

Опис 2

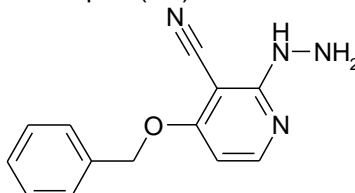
4-Бензилокси-2-бromo-нікотинонітрил (D2)



До суспензії NaH (1,756 г, 45,818 ммол, мінеральне масло 60 %) у ДМФ (200 мл) охолоджували при 0 °C, додавали бензиловий спирт (4,542 г, 42 ммол). Отриману суміш перемішували протягом 5 хвил., тоді швидко додавали сполуку D1 (10 г, 38,18 ммол). Отриману реакційну суміш повільно нагрівали до к.т. і перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш гасили NH_4Cl (водн. насич. розчин), розбавляли H_2O , та отриману суміш екстрагували Et_2O . Органічний шар відокремлювали, сушили (Na_2SO_4) та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/7М розчин NH_3 у MeOH до 1 % як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат сполуки D2 (9,2 г, 83 %).

Опис 3

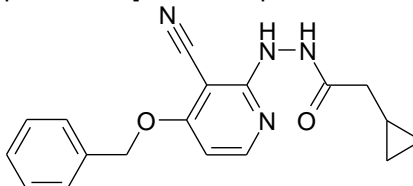
4-Бензилокси-2-гідразино-нікотинонітрил (D3)



До розчину сполуки D2 (1,2 г, 4,15 ммол) у ТГФ (12 мл) додавали гідразин моногідрат (0,416 г, 8,301 ммол). Реакційну суміш нагрівали при 150 °C під мікрохвильовим опроміненням протягом 1 хвил. Після охолодження до реакційної суміші додавали додатковий гідразин моногідрат (1 екв.), тоді нагрівали при 150 °C під мікрохвильовим опроміненням протягом 0,5 хвил. Після охолодження реакційну суміш концентрували у вакуумі. Отриманий залишок розтирали до порошку з Et_2O , що дало інтермедіат сполуки D3 (0,95 г, 95 %).

Опис 4

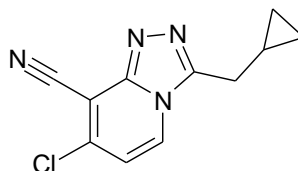
N'-[3-Ціано-4-(бензилокси)піридин-2-іл]-2-циклопропілацетогідрозид (D4)



До розчину D3 (4,099 г, 17,06 ммол) у сухому ДХМ (112 мл) додавали Et_3N (2,76 г, 27,294 ммол) та циклопропіл-ацетил хлорид (3,438 г, 29 ммол). Отриману реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 20 хвил. Суміш концентрували у вакуумі, що дало сполуку D4 (5 г, 91 %).

Опис 5

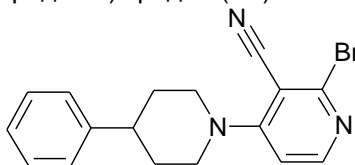
7-Хлоро-3-(циклопропілметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-8-карбонітрил (D5)



Розчин D4 (1,4 г, 4,343 ммол) та фосфор (V) оксихлорид (0,810 мл, 8,686 ммол) у ДХЕ (15 мл) нагрівали при 150 °С під мікрохвильовим опроміненням протягом 5 хвил. Після охолодження суміш розбавляли ДХМ та промивали NaHCO_3 (водн. насич. розчин). Органічний шар відокремлювали, сушили (Na_2SO_4) та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/7М розчин NH_3 у MeOH до 2 % як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат сполуки D5 (0,650 г, 64 %).

Опис 6

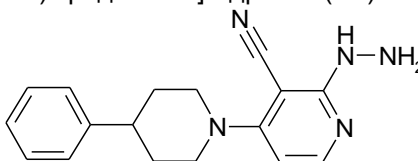
2-Бromo-3-ціано-4-(4-фенілпіперидиніл)піридин (D6)



До суспензії NaN (0,146 г, 3,818 ммол, 60 %) у ДМФ (20 мл), охолодженої до 0 °С, додавали 4-фенілпіперидин (0,616 г, 3,818 ммол). Отриману суміш перемішували протягом 5 хвил., тоді додавали сполуку D1 (1 г, 3,016 ммол). Отриману реакційну суміш перемішували протягом 1 год. Тоді реакційну суміш гасили NH_4Cl (водн. насич. розчин) та екстрагували Et_2O . Органічний шар відокремлювали, сушили (Na_2SO_4) та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці (силікагель; градієнт ДХМ/7М розчину NH_3 у MeOH як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат сполуки D6 (0,985 г, 75 %).

Опис 7

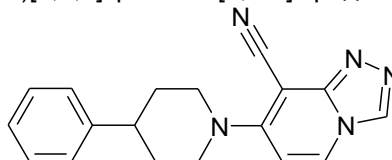
[3-Ціано-4-(4-фенілпіперидиніл)піридин-2-іл]-гідразин (D7)



До розчину сполуки D6 (0,5 мг, 1,461 ммол) у ТГФ (4 мл), додавали гідразин моногідрат (0,366 г, 7,305 ммол). Реакційну суміш нагрівали при 160 °С під мікрохвильовим опроміненням протягом 15 хвил. Після охолодження отриману суміш концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/7М розчин NH_3 у MeOH до 3 % як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат сполуки D7 (0,380 г, 89 %) як білу тверду речовину.

Опис 8

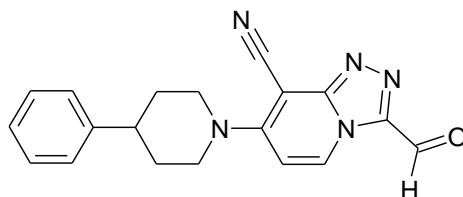
8-Ціано-7-(4-фенілпіперидиніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин (D8)



D7 (1 г, 3,409 ммол) та триетилортоформіат (7,577 г, 51,13 ммол) у ксилені (25 мл) нагрівали в герметизованій трубці при 180 °С протягом 1 год. Після охолодження отриману суміш концентрували у вакуумі. Отриманий залишок розтирали до порошку з Et_2O , що дало сполуку D8 (0,932 г, 90 %).

Опис 9

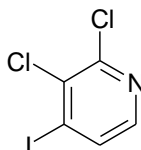
8-Ціано-3-formyl-7-(4-фенілпіперидиніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин (D9)



5 D8 (0,25 г, 0,824 ммол) та фосфор (V) оксихлорид (0,116 мл, 1,236 ммол) у ДМФ (5 мл) нагрівали в герметизованій трубці при 80 °С протягом 4 год. Після охолодження суміш концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/7М розчин NH₃ у MeOH до 3 % як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат сполуки D9 (0,070 г, 26 %).

Опис 10

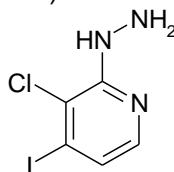
2,3-Дихлоро-4-іод-піридин (D10)



10 До розчину н-бутиллітію (27,6 мл, 69 ммол, 2,5 М у гексанах) у сухому Et₂O (150 мл) охолоджували при –78 °С, під атмосферою азоту, краплями додавали 2,2,6,6-тетраметилпіперидин (11,64 мл, 69 ммол),. Отриману реакційну суміш перемішували при –78 °С протягом 10 хвил., і тоді краплями додавали розчин 2,3-дихлоропіридину (10 г, 67,57 ммол) у сухому ТГФ (75 мл). Суміш перемішували при –78 °С протягом 30 хвил. і тоді додавали розчин
15 іоду (25,38 г, 100 ммол) у сухому ТГФ (75 мл). Суміші дозволяли нагрітися до к.т. протягом ночі, гасили Na₂S₂O₃ (водн. насич. розчин) та екстрагували двічі EtOAc. Поєднані органічні екстракти промивали NaHCO₃ (водн. насич. розчин), сушили (Na₂SO₄) та концентрували у вакуумі. Сирий залишок осаджували гептаном, відфільтровували та сушили, що дало інтермедіат сполуки D10 (8,21 г, 44 %) як білу кремову тверду речовину.

20 Опис 11

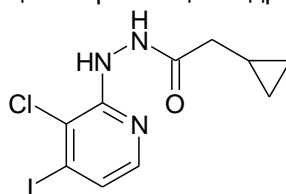
(3-Хлоро-4-іод-піридин-2-іл)гідразин (D11)



25 До розчину сполуки D10 (8 г, 29,21 ммол) у 1,4-діоксані (450 мл), додавали гідрозин моногідрат (14,169 мл, 175,255 ммол). Реакційну суміш нагрівали в герметизованій трубці при 70 °С протягом 16 год. Після охолодження додавали NH₄OH (32 % водн. розчин), та отриману суміш концентрували у вакуумі. Отриману білу тверду речовину переносили в EtOH. Отриману суспензію нагрівали й тоді відфільтровували та фільтрований розчин охолоджували до к.т. Утворений осад відфільтровували, і тоді фільтрат концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат сполуки D11 (2,67 г, 52 %) як білу тверду речовину.

30 Опис 12

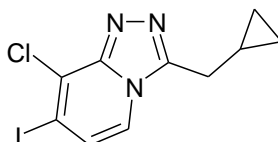
N'-(3-Хлоро-4-іод-піридин-2-іл)-2-циклопропілацетогідразид (D12)



35 До розчину D11 (0,73 г, 2,709 ммол) у сухому ДХМ (8 мл), охолодженого до 0 °С, додавали Et₃N (0,562 мл, 4,064 ммол) та циклопропіл-ацетил хлорид (0,385 г, 3,251 ммол). Отриману реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 16 год. і тоді додавали NaHCO₃ (водн. насич. розчин). Отриманий розчин екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат сполуки D12 (0,94 г, 99 %).

Опис 13

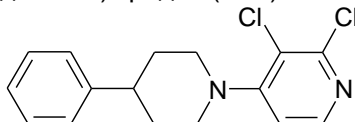
8-Хлоро-3-циклопропілметил-7-іод[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин (D13)



D12 (0,74 г, 2,389 ммол) нагрівали при 160 °С протягом 40 хвил. Після охолодження отриману коричневу смолу розтирали до порошку з DIPE, що дало інтермедіат сполуки D13 (0,74 г, 93 %).

Опис 14

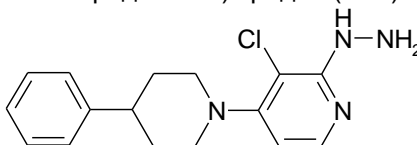
2,3-Дихлоро-4-(4-феніл-піперидин-1-іл)піридин (D14)



Суміш D10 (4 г, 14,605 ммол), 4-фенілпіперидину (3,532 г, 21,907 ммол) та DIPEA (5,088 мл, 29,209 ммол) у CH₃CN (150 мл) нагрівали в герметизованій трубці при 110 °С протягом 16 год. Тоді суміш тоді обробляли NaHCO₃ (водн. насич. розчин). Отриману суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na₂SO₄) та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці (силікагель; Градієнт ДХМ/7М розчину NH₃ у MeOH/EtOAc як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат сполуки D14 (2,32 г, 52 %) як білу тверду речовину.

Опис 15

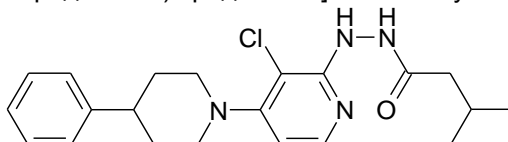
3-Хлоро-2-гідразино-4-(4-фенілпіперидин-1-іл)піридин (D15)



До суспензії сполуки D14 (0,25 г, 0,814 ммол) у 1,4-діоксані (3 мл) додавали гідразин моногідрат (0,789 мл, 16,275 ммол). Реакційну суміш нагрівали при 160 °С під мікрохвильовим опроміненням протягом 30 хвил. Тоді після охолодження розчинник випаровували у вакуумі та отриманий залишок перенесли в ДХМ. Отриманий розчин промивали NaHCO₃ (водн. насич. розчин). Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат сполуки D15 (0,244 г, 99 %).

Опис 16

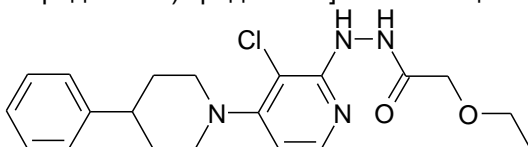
N'-[3-Хлоро-4-(4-фенілпіперидин-1-іл)піридин-2-іл]-3-метилбутаногідрозид (D16)



До розчину D15 (0,6 г, 1,981 ммол) у сухому ДХЕ (10 мл) додавали Et₃N (0,442 мл, 3,17 ммол) та ізовалерил хлорид [C.A.S. 108-12-3] (0,311 мл, 2,576 ммол). Отриману реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 1 хвил. Суміш концентрували у вакуумі, що дало сполуку D16 (0,7 г, 91 %).

Опис 17

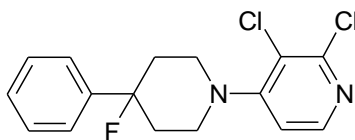
N'-[3-Хлоро-4-(4-фенілпіперидин-1-іл)піридин-2-іл]-2-етоксіяцетогідрозид (D17)



До розчину D15 (0,497 г, 1,643 ммол) у сухому ДХМ (10 мл) додавали Et₃N (0,366 мл, 2,629 ммол) та етоксіяцетил хлорид [C.A.S. 14077-58-8] (0,282 г, 2,3 ммол). Отриману реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 1 год. Тоді суміш концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат сполуки D17 (0,580 г, 91 %).

Опис 18

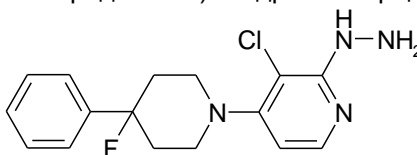
2,3-Дихлоро-4-(4-флуоро-4-фенілпіперидин-1-іл)піридин (D18)



Суміш D10 (2 г, 7,302 ммол), 4-флуоро-4-фенілпіперидин гідрогенхлориду (2,048 г, 9,493 ммол) [C.A.S. 1056382-25-2] та DIPEA (5,055 мл, 29,209 ммол) у CH_3CN (10 мл) нагрівали у герметизованій трубці при 110 °C протягом 16 год. Тоді суміш обробляли NaHCO_3 (водн. насич. розчин). Органічний шар відокремлювали, сушили (Na_2SO_4) та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці (силікагель; гептан/ДХМ 4:1 – 1:4 як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат сполуки D18 (0,88 г, 37 %) як білу тверду речовину.

Опис 19

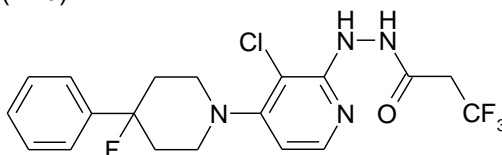
3-Хлоро-4-(4-флуоро-4-фенілпіперидин-1-іл)-2-гідразинопіридин (D19)



До суспензії сполуки D18 (0,966 г, 2,97 ммол) у EtOH (6 мл) додавали гідразин моногідрат (2,882 мл, 59,407 ммол). Реакційну суміш нагрівали під мікрохвильовим опроміненням при 160 °C протягом 20 хвил. Після охолодження розчинник випаровували у вакуумі та отриманий залишок переносили в ДХМ. Отриманий розчин промивали NaHCO_3 (водн. насич. розчин). Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO_4) та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок розтирали до порошку з Et_2O , що дало інтермедіат сполуки D19 (0,8 г, 84 %) як білу тверду речовину.

Опис 20

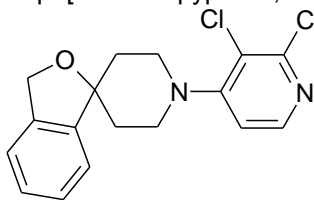
N'-[3-Хлоро-4-(4-флуоро-4-фенілпіперидин-1-іл)піридин-2-іл]-3,3,3-трифлуоропропаногідрозид (D20)



До розчину D19 (2,040 г, 6,359 ммол) у сухому ДХМ (30 мл), охолодженого до 0 °C, додавали Et_3N (1,418 мл, 10,175 ммол) та 3,3,3-трифлуоропропіоніл хлорид [C.A.S. 41463-83-6] (1,035 мл, 8,267 ммол). Отриману реакційну суміш повільно нагрівали до к.т. і перемішували протягом 1 год. Додавали NaHCO_3 (водн. насич. розчин), та отриманий розчин тоді екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO_4) та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат сполуки D20 (2,72 г, 99 %).

Опис 21

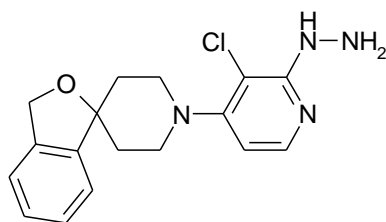
1'-(2,3-Дихлоропіридин-4-іл)-3Н-спіро[2-бензофуран-1,4'-піперидин] (D21)



Суміш D10 (1 г, 3,655 ммол), спіро[ізобензофуран-1(3H),4'-піперидин], гідрогенхлорид [CAS 37663-44-8] (0,83 г, 4,386 ммол) та DIPEA (1,273 мл, 7,309 ммол) у CH_3CN (9 мл) нагрівали в герметизованій трубці при 110 °C протягом 16 год. Тоді суміш обробляли NaHCO_3 (водн. насич. розчин) та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na_2SO_4) та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/EtOAc до 2 % як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат сполуки D21 (0,199 г, 16 %) як білу тверду речовину. т.пл. 160,8°C

Опис 22

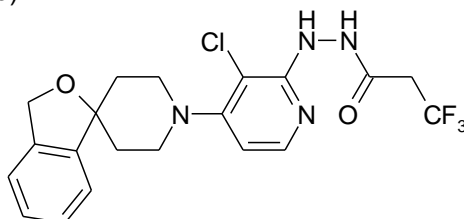
1'-(3-Хлоро-2-гідразинопіридин-4-іл)-3Н-спіро[2-бензофуран-1,4'-піперидин] (D22)



До суспензії сполуки D21 (0,199 г, 0,594 ммол) у EtOH (4 мл), додавали гідразин моногідрат (0,588 мл, 11,872 ммол). Реакційну суміш нагрівали при 160 °С під мікрохвильовим опроміненням протягом 20 хвил. Тоді до реакційної суміші додавали додатковий гідразин моногідрат (20 екв.), тоді піддавали мікрохвильовому опроміненню при 170 °С протягом 30 хвил. Після охолодження утворений осад відфільтровували, та до фільтрату додавали NaHCO₃ (водн. насич. розчин). Отриманий розчин екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат сполуки D22 (0,177 г, 90 %).

Опис 23

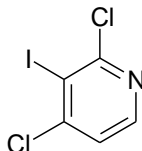
N'-[3-Хлоро-4-(1'H, 3H-спіро[2-бензофуран-1,4'-піперидин]-1'-іл)піридин-2-іл]-2,2,2-трифлуороацетогідрозид (D23)



До розчину D22 (0,177 г, 0,535 ммол) у сухому ДХМ (3 мл), охолодженому до 0 °С, додавали Et₃N (0,112 г, 0,803 ммол) та 3,3,3-трифлуоропропіоніл хлорид [C.A.S. 41463-83-6] (0,087 мл, 0,696 ммол). Отриману реакційну суміш повільно нагрівали до к.т. і перемішували протягом 2 год. Суміш концентрували у вакуумі. Отриманий залишок розтирали до порошку з Et₂O, що дало інтермедіат сполуки D23 (0,369 г) як сиру речовину, яку застосовували без подальшого очищення.

Опис 24

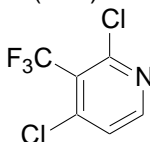
2,4-Дихлоро-3-іод-піридин (D24)



До розчину 2,4-дихлоропіридину (5,2 г, 35,137 ммол) та діізопропіламіну (3,911 г, 38,651 ммол) у сухому ТГФ (40 мл), охолодженому до -78 °С під атмосферою азоту, краплями додавали н-бутиллітій (24,157 мл, 38,651 ммол, 1,6 М у гексанах). Отриману реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 45 хвил. і тоді додавали краплями розчин іоду (9,81 г, 38,651 ммол) у сухому ТГФ (20 мл). Суміш перемішували при -78 °С протягом 1 год., дозволяли нагрітися до к.т., розбавляли EtOAc та гасили NH₄Cl (водн. насич. розчин) та Na₂S₂O₃ (водн. насич. розчин). Органічний шар відокремлювали, промивали NaHCO₃ (водн. насич. розчин), сушили (Na₂SO₄) та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці (силікагель; гептан/ДХМ до 20 % як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат сполуки D24 (7,8 г, 81 %).

Опис 25

2,4-Дихлоро-3-трифлуорометил-піридин (D25)

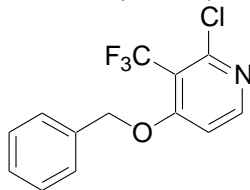


До суміші сполуки D24 (2 г, 7,302 ммол) у ДМФ (50 мл) додавали флуоросульфоніл-дифлуоро-оцтової кислоти метил-естер [C.A.S. 680-15-9] (1,858 мл, 14,605 ммол) та купрум (I) іод (2,796 г, 14,605 ммол). Реакційну суміш нагрівали у герметизованій трубці при 100 °С протягом 5 год. Після охолодження розчинник випаровували у вакуумі. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ як елюент). Бажані фракції збирали та

концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат сполуки D25 (1,5 г, 95 %).

Опис 26

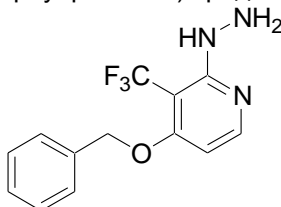
4-Бензилокси-2-хлоро-3-трифлуорометил-піридин (D26)



До суспензії NaH (0,487 г, 12,732 ммол, 60 % мінеральне масло) у ДМФ (50 мл) охолодженої до 0 °С, додавали бензиловий спирт (1,262 мл, 12,2 ммол). Отриману суміш перемішували протягом 2 хвил., тоді додавали інтермедіат сполуки D25 (2,5 г, 11,575 ммол). Отриману реакційну суміш повільно нагрівали до к.т. і перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш гасили водою та екстрагували Et₂O. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na₂SO₄) та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці (силікагель; гептан/ДХМ градієнт як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат сполуки D26 (1,1 г, 33 %).

Опис 27

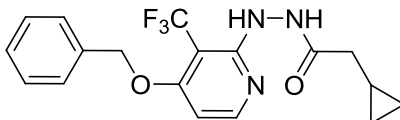
4-(Бензилокси)-2-гідразино-3-(трифлуорометил)піридин (D27)



До суспензії сполуки D26 (1,09 г, 3,789 ммол) у 1,4-діоксані (9 мл), додавали гідрозин моногідрат (3,676 мл, 75,78 ммол). Реакційну суміш нагрівали при 160 °С під мікрохвильовим опроміненням протягом 30 хвил. Після охолодження отриманий розчин концентрували у вакуумі. Отриманий залишок розчиняли в ДХМ та промивали NaHCO₃ (водн. насич. розчин). Органічний шар відокремлювали, сушили (Na₂SO₄) та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат сполуки D27 (0,890 г, 83 %) як білу тверду речовину.

Опис 28

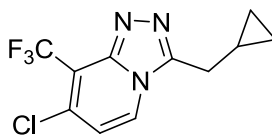
N'-[4-(Бензилокси)-3-(трифлуорометил)піридин-2-іл]-2-циклопропілацетогідразид (D28)



До розчину D27 (0,890 г, 3,142 ммол) у сухому ДХМ (3 мл) додавали Et₃N (0,653 мл, 4,713 ммол) та циклопропіл-ацетил хлорид [C.A.S. 543222-65-5] (0,373 г, 3,142 ммол). Отриману реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 20 хвил. Отриману тоді суміш концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат сполуки D28 (1,1 г, 96 %).

Опис 29

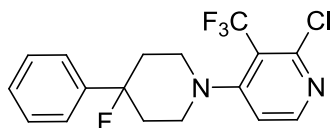
7-Хлоро-3-циклопропілметил-8-трифлуорометил[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин (D29)



D28 (1,14 г, 1,872 ммол) та фосфор (V) оксихлорид (0,349 г, 3,744 ммол) у CH₃CN (10 мл) нагрівали при 150 °С під мікрохвильовим опроміненням протягом 10 хвил. Після охолодження отриману реакційну суміш розбавляли ДХМ та промивали NaHCO₃ (водн. насич. розчин), сушили (Na₂SO₄) та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/7М розчин NH₃ у MeOH до 20 % як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат сполуки D29 (0,261 г, 51 %) як білу тверду речовину.

Опис 30

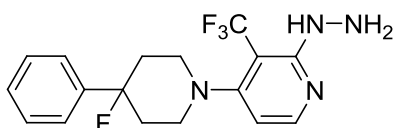
2-Хлоро-3-трифлуорометил-4-(4-флуоро-4-фенілпіперидиніл)-піридин (D30)



D25 (0,4 г, 1,852 ммол), 4-флуоро-4-фенілпіперидин гідрогенхлорид [C.A.S. 1056382-25-2] (0,399 г, 1,852 ммол) та N, N-DIPEA (0,645 мл, 3,704 ммол) у CH₃CN (4 мл) нагрівали у герметизованій трубці при 110 °C протягом 4 год. Суміш розбавляли EtOAc та промивали NaHCO₃ (водн. насич. розчин). Органічний шар відокремлювали, сушили (Na₂SO₄) та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат сполуки D30 (0,53 г, 62 %).

Опис 31

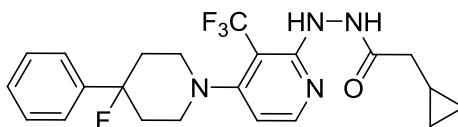
4-(4-Флуоро-4-фенілпіперидин-1-іл)-2-гідразино-3-(трифлуорометил)піридин (D31)



До суспензії сполуки D30 (0,530 г, 1,152 ммол) у ТГФ (10 мл), додавали гідазин моногідрат (0,224 мл, 4,61 ммол). Реакційну суміш нагрівали при 160 °C під мікрохвильовим опроміненням протягом 45 хвил. Після охолодження отриманий розчин концентрували у вакуумі. Отриманий залишок розтирали до порошку з Et₂O, що дало інтермедіат сполуки D31 (0,280 г, 69 %) як білу тверду речовину.

Опис 32

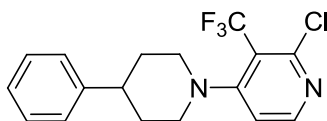
2-Циклопропіл-N'-[4-(4-флуоро-4-фенілпіперидин-1-іл)-3-(трифлуорометил)піридин-2-іл]ацетогідазид (D32)



До розчину D31 (0,29 г, 0,818 ммол) у сухому ДХМ (10 мл) додавали Et₃N (0,201 мл, 1,473 ммол) та циклопропіл-ацетил хлорид [C.A.S. 543222-65-5] (0,116 г, 0,982 ммол). Отриману реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 20 хвил. Тоді суміш концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат сполуки D32 (0,354 г, 99 %).

Опис 33

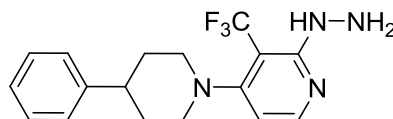
2-Хлоро-3-трифлуорометил-4-(4-фенілпіперидин-1-іл)-піридин (D33)



До розчину NaH (0,193 г, 4,834 ммол) у ДМФ (20 мл), охолодженого до 0 °C, додавали 4-фенілпіперидин (0,844 г, 5,236 ммол). Отриману реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 10 хвил. перед додаванням D25 (0,87 г, 4,028 ммол). Отриману суміш нагрівали до к.т. і перемішували протягом 1 год. Тоді суміш гасили водою та екстрагували Et₂O. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na₂SO₄) та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/7М розчин NH₃ у MeOH до 2 % як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат сполуки D33 (0,73 г, 53 %).

Опис 34

[2-Гідразино-4-(4-фенілпіперидин-1-іл)-3-(трифлуорометил)піридин (D34)

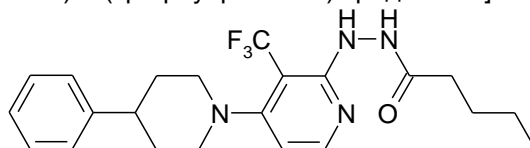


До суспензії сполуки D33 (0,350 г, 1,027 ммол) у ТГФ (6 мл), додавали гідазин моногідрат (0,199 мл, 4,108 ммол). Реакційну суміш нагрівали при 160 °C під мікрохвильовим опроміненням протягом 45 хвил. Додавання гідазин моногідрату (0,199 та 0,249 мл) до реакційної суміші,

супроводжене нагріванням при 160 °С під мікрохвильовим опроміненням протягом 45 хвил. повторювали двічі. Після охолодження отриманий розчин концентрували у вакуумі та отриманий залишок розтирали до порошку з Et₂O, що дало інтермедіат сполуки D34 (0,320 г, 93 %) як білу тверду речовину.

5 Опис 35

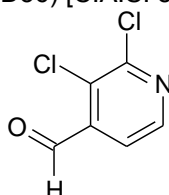
N'-[4-(4-Фенілпіперидин-1-іл)-3-(трифлуорометил)піридин-2-іл]пентангідразид (D35)



10 До розчину D34 (0,350 г, 1,041 ммол) у сухому ДХМ (10 мл) додавали Et₃N (0,255 мл, 1,873 ммол) та пентаноїл хлорид [C.A.S. 638-29-9] (0,126 мл, 1,041 ммол). Отриману реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 10 хвил. Тоді суміш концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат сполуки D35 (0,435 г, 99 %).

Опис 36

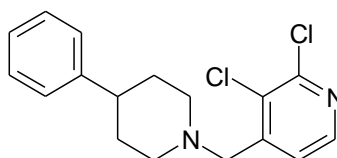
2,3-Дихлоро-піридин-4-карбальдегід (D36) [C.A.S. 884495-41-4]



15 До розчину 2,3-дихлоропіридину [C.A.S. 2402-77-9] (10 г, 67,57 ммол) у сухому ТГФ (200 мл), охолодженому до -78 °С під атмосферою азоту, додавали краплями н-бутиллітій (37,165 мл, 74 ммол, 2 М у гексанах). Отриману реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 20 хвил., тоді додавали краплями сухий ДМФ (6,28 мл, 81,087 ммол). Після перемішування протягом 15 хвил. при -78 °С суміші дозволяли нагрітися до к.т., гасили водою та екстрагували ДХМ.
20 Поєднані органічні екстракти сушили (Na₂SO₄) та концентрували у вакуумі. Сирий залишок очищали хроматографією на короткій відкритій колонці (ДХМ як елюент). Бажаний продукт фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало залишок, який далі очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/гептан до 50 % як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат сполуки D36 (4,15 г, 34,9 %) як білу
25 тверду речовину.

Опис 37

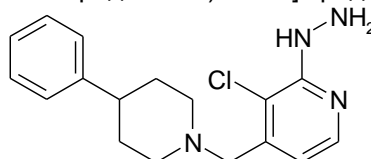
2,3-Дихлоро-4-[(4-феніл-піперидин-1-іл)метил]піридин (D37)



30 До розчину 4-фенілпіперидину [CAS 771-99-3] (0,155 г, 0,818 ммол) у ДХЕ (27 мл) додавали D36 (1 г, 5,68 ммол), натрій триацетокси-боргідрид (1,325 г, 6,25 ммол) та оцтову кислоту (0,53 мл), та отриману суміш перемішували при к.т. протягом 1 доби. Реакційну суміш нейтралізували NaHCO₃ (водн. насич. розчин) та екстрагували ДХМ. Органічний шар сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі. Отриманий сирий продукт очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/MeOH до 3 % як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі,
35 що дало інтермедіат сполуки D37 (0,582 г, 31,9 %) як білу тверду речовину.

Опис 38

3-Хлоро-2-гідразино-4-[(4-фенілпіперидин-1-іл)метил]піридин (D38)

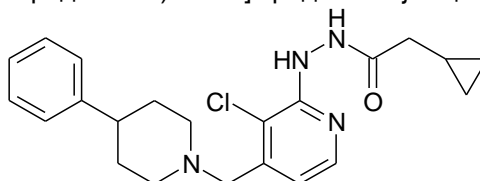


40 До суспензії сполуки D37 (0,521 г, 1,622 ммол) у EtOH (6 мл), додавали гідразин моногідрат (1,574 мл, 32,448 ммол). Реакційну суміш нагрівали при 160 °С під мікрохвильовим опроміненням протягом 20 хвил. Після охолодження випадав осад білої твердої речовини.

Тверду речовину промивали Et₂O та розчиняли в суміші ДХМ-7М розчину NH₃ у MeOH. Отриманий розчин промивали NaHCO₃ (водн. насич. розчин). Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат сполуки D38 (0,452 г, 88 %) як білу тверду речовину.

5 Опис 39

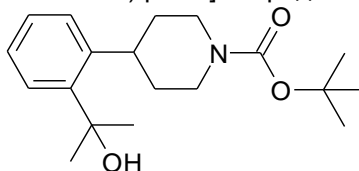
N'-{3-Хлоро-4-[(4-фенілпіперидин-1-іл)метил]піридин-2-іл}-2-циклопропілацетогідразид (D39)



10 До розчину D38 (0,179 г, 0,565 ммол) у сухому ДХМ (3 мл), охолоджену до 0 °С, додавали Et₃N (0,118 мл, 0,847 ммол) та циклопропіл-ацетил хлорид [C.A.S. 543222-65-5] (0,080 г, 0,678 ммол). Отриману реакційну суміш повільно нагрівали до к.т. і перемішували протягом 2 год. Суміш концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат сполуки D39 (0,269 г) як сиру речовину, яку застосовували без подальшого очищення.

Опис 40

трет-Бутил 4-[2-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]піперидин-1-карбоксилат (D40)



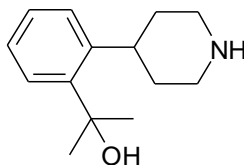
15

До розчину 4-[2-(метоксикарбоніл)феніл]-1-піперидинкарбонової кислоти, 1,1-диметилетил-естеру [C.A.S. 732275-95-5] (2,6 г, 8,14 ммол) у ТГФ (150 мл), охолоджену при 0 °С під атмосферою азоту, краплями додавали метилмагній бромід – 1,4 М розчин у толуолі/ТГФ (17,443 мл, 24,421 ммол), та отриману реакційну суміш перемішували при 45 °С протягом 2 год. Після охолодження у льодяній бані суміш обережно гасили NH₄Cl (водн. насич. розчин) і тоді екстрагували EtOAc. Поєднану органічну фазу сушили (Na₂SO₄) та розчинник випаровували у вакуумі, що дало D40 (2,77 г, 69 %).

20

Опис 41

2-(2-Піперидин-4-ілфеніл)пропан-2-ол (D41)



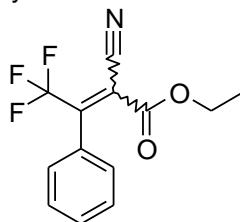
25

Розчин інтермедіату D40 (27 г, 5,636 ммол) та КОН (2,433 г, 43,357 ммол) у ізопропіловому спирті (13,5 мл) та воді (27 мл) нагрівали при 180 °С під мікрохвильовим опроміненням протягом 60 хвил. Після охолодження до к.т. суміш промивали водою та NaCl (водн насичен. розчин). Органічну фазу сушили (Na₂SO₄) та розчинник випаровували у вакуумі. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці (сілікагель; ДХМ/7М розчин NH₃ у MeOH до 10 % як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат сполуки D41 як жовту тверду речовину (1,041 г, 84 %). т.пл. 219,5°С.

30

Опис 42

2-Ціано-4,4,4-трифлуоро-3-феніл-бут-2-енової кислоти етил-естер (D42)



35

Через суміш трифлуорометилфенілкетону [C.A.S. 434-45-7] (5 г, 28,71 ммол) та етилціаноацетату [C.A.S. 105-56-6] (3,61 мл, 31,58 ммол) у ДХМ (100 мл) пропускали азот, тоді охолоджували до 0 °С та тримали під атмосферою азоту. Додавали краплями чистий титан(IV) хлорид (6,79 мл, 60,30 ммол), реакційну суміш перемішували протягом 10 хвил. при 0 °С і тоді

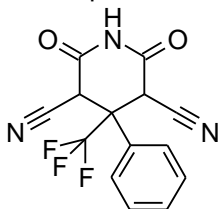
додавали краплями піридин (1,5 мл). Коли додавання завершували, льодяну баню видаляли, реакцію перемішували протягом 30 хвил. при к.т., додавали додатковий піридин (5 мл), та реакційну суміш перемішували протягом подальших 20 год. при к.т. Тоді суміш розбавляли ДХМ (100 мл) та промивали HCl 2N (2 × 200 мл), водою (300 мл) та розсолем (100 мл). Органічну

5

фазу випаровували, що дало інтермедіат сполуки D42 (4,8 г, 61 %) як суміш E/Z ізомерів, як безбарвну олію яку застосовували без подальшого очищення.

Опис 43

2,6-Діоксо-4-феніл-4-трифлуорометил-піперидин-3,5-дикарбонітрил (D43)



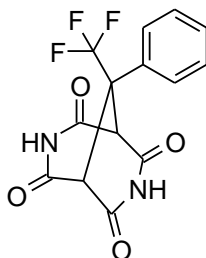
10

До розчину інтермедіату D42 (суміші ізомерів) (4,71 г, 17,4 ммол) та 2-ціаноацетаміду [C.A.S. 107-91-5] (2,51 г, 29,94 ммол), у сухому EtOH (150 мл) додавали а розчин натрій ацетату (59,89 ммол) у EtOH, та реакційну суміш перемішували протягом 46 год. при к.т. Розчинник випаровували та залишок обробляли водою (60 мл), отриманий водний розчин нейтралізували з HCl 1N до pH 3, екстрагували EtOAc (3 × 100 мл), та органічну фазу сушили MgSO₄ та випаровували, що дало інтермедіат D43 (4,71 г, 87 %) як коричневу олію, яку застосовували без подальшого очищення.

15

Опис 44

9-Феніл-9-трифлуорометил-3,7-діаза-біцикло[3,3,1]нонан-2,4,6,8-тетраон (D43)



20

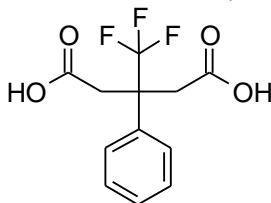
До суміші інтермедіату D43 (4,71 г, 15,33 ммол) у AcOH (25 мл) та вод (25 мл) додавали концентровану сульфатну кислоту (25 г), та реакцію нагрівали під дефлегматором протягом 20 год. (температура бані 170 °C). Реакційну суміш охолоджували до 0 °C та додавали 30 мл води. Осаджену тверду речовину відфільтровували та промивали з холодною водою, що дало інтермедіат D44 (3,6 г, 71 %) як кремову тверду речовину, яку застосовували без подальшого

25

очищення.

Опис 45

3-Феніл-3-трифлуорометил-пентандіонова кислота (D45)



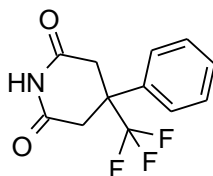
30

До 20 мл водного розчину KOH (20 %) додавали інтермедіат сполуки D44 (2,6 г, 7,96 ммол), та реакційну суміш нагрівали під дефлегматором протягом 3 год. Тоді реакційну суміш охолоджували до 0 °C та обережно додавали розчин концентрованої сульфатної кислоти (7 г) у воді (20 мл). Отриману суміш нагрівали під дефлегматором протягом 2 год., тоді охолоджували до к.т. та екстрагували EtOAc (3 × 50 мл). Органічну фазу випаровували у вакуумі, що дало D45 (1,81 г, 81 %) як жовтувату олію.

35

Опис 46

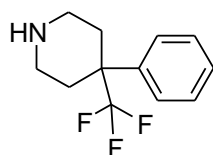
4-Феніл-4-трифлуорометил-піперидин-2,6-діон (46)



- Суміш інтермедіату D45 (1,8 г, 6,51 ммол) в оцтовому ангідриді (16,6 г) нагрівали під дефлегматором (температура бані 180 °С) протягом 2 год. Надлишок оцтового ангідриду видаляли випаровуванням, до отриманого залишку додавали сечовину (0,42 г, 6,51 ммол) та нагрівали при 195 °С протягом 15 хвил. Отриману суміш охолоджували та сире очищали хроматографією на колонці (ДХМ/МеОН 9,5/0,5), що дало інтермедіат D46 (1,5 г, 89 %) як білу тверду речовину.

Опис 47

4-Феніл-4-трифлуорометил-піперидин (D47)



10

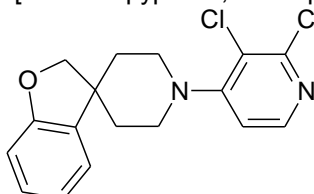
- До суміші інтермедіату D46 (1,6 г, 6,22 ммол) у сухому ТГФ (150 мл), додавали BH_3 -ТГФ (21,77 мл, 1М) при к.т., та реакцію нагрівали під дефлегматором протягом 20 год. Реакційну суміш охолоджували до к.т. та гасили обережним додаванням 6 N HCl (10 мл). Після завершення виділення газу суміш концентрували під зниженим тиском та отриманий залишок обробляли додатковою 6 N HCl (70 мл). Суміш нагрівали під дефлегматором протягом 1 год., тоді охолоджували до к.т. та обробляли 2М розчином NaOH до pH 11. Сире екстрагували ДХМ (3 × 30 мл), що дало прозору олію, яку очищали хроматографією на колонці (ДХМ/МеОН (1 % NH_3) 9/1), що дало інтермедіат D47 (0,91 г, 64 %) як безбарвну олію, яка кристалізувалася після стояння т.пл. = 87,6°C. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ мн $^{-1}$ 2,01-2,12 (m, 2 H), 2,15 (br. s., 1 H), 2,47 (dd, J=14,1, 2,3 Гц, 2 H), 2,63 (br t, J=12,5 Гц, 2 H), 3,00 (br d, J=12,7 Гц, 2 H), 7,31-7,37 (m, 1 H), 7,38-7,49 (m, 4 H).

15

20

Опис 48

1'-(2,3-Дихлоропіридин-4-іл)спіро[1-бензофуран-3,4'-піперидин] (D48)



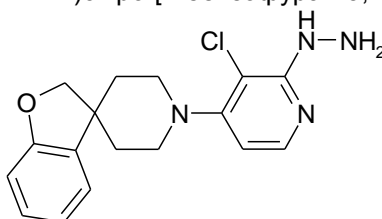
25

- Суміш інтермедіату D10 (3 г, 10,953 ммол), 4-спіро-[3-(2,3-дигідро-бензофуран)]піперидину [CAS 171-77-7] (2,28 г, 12,049 ммол та DIPEA (7,63 мл, 43,814 ммол) у CH_3CN (100 мл) нагрівали у герметизованій трубці при 110 °С протягом 3 діб. Тоді суміш обробляли NaHCO_3 (водн. насич. розчин) та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na_2SO_4) та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/7М розчин NH_3 у МеОН до 4 % як елюент), бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат D48 (2,9 г, 63 %) як білу тверду речовину. т.пл. 177,2°C

30

Опис 49

1'-(3-Хлоро-2-гідразінопіридин-4-іл)спіро-[1-бензофуран-3,4'-піперидин] (D49)



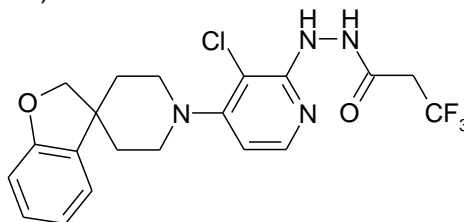
35

- До суспензії інтермедіату D48 (1,13 г, 3,371 ммол) у EtOH (11,3 мл) додавали гідразин моногідрат (0,588 мл, 11,872 ммол). Реакційну суміш нагрівали при 160 °С під мікрохвильовим опроміненням протягом 50 хвил. До реакційної суміші додавали додатковий гідразин моногідрат (5 екв.), яку тоді нагрівали при 160 °С протягом 35 хвил. під мікрохвильовим опроміненням.

Реакційну суміш розбавляли ДХМ та промивали NaHCO_3 (водн. насич. розчин). Органічний шар відокремлювали, сушили (Na_2SO_4) та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат D49 (1,05 г, 94 %) як застосовували без подальшого очищення.

Опис 50

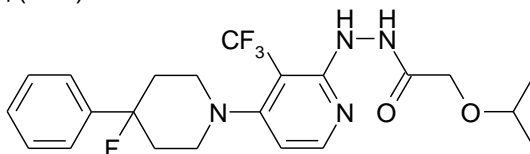
- 5 N'-[3-Хлоро-4-(1'-Н-спіро[1-бензофуран-3,4'-піперидин]-1'-іл)піридин-2-іл]-3,3,3-трифлуоропропанегідрозид (D49)



- 10 До розчину інтермедіату D49 (1,05 г, 3,174 ммол) у сухому ДХМ (100 мл), охолоджену до 0 °С, додавали Et_3N (0,792 мл, 5,713 ммол) та 3,3,3-трифлуоропропіоніл хлорид [C.A.S. 41463-83-6] (0,465 мг, 3,174 ммол). Отриману реакційну суміш повільно нагрівали до к.т. і перемішували протягом 1 год. Суміш концентрували у вакуумі та отриманий залишок розтирали до порошку з Et_2O , що дало інтермедіат D50 (1,39 г) як сиру речовину, яку застосовували без подальшого очищення.

Опис 51

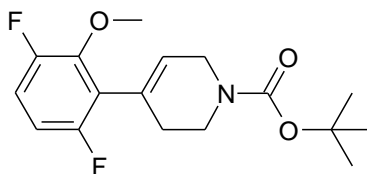
- 15 N'-[4-(4-Флуоро-4-фенілпіперидин-1-іл)-3-(трифлуорометил)піридин-2-іл]-2-(1-метилетокси)ацетогідрозид (D51)



- 20 До розчину інтермедіату D31 (0,29 г, 0,818 ммол), 2-ізопропоксиоцтової кислоти [C.A.S. 33445-07-7] (0,116 г, 0,982 ммол) та 1-гідроксибензотриазолу (0,167 г, 1,233 ммол) у сухому ТГФ (3,5 мл) додавали N, N'-дициклогексилкарбодіімід (0,254 г, 1,233 ммол) у сухому ДХМ (14 мл). Отриману реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 16 год. Отриманий розчин промивали NaHCO_3 (водн. насич. розчин). Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO_4) та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці (силікагель; градієнт ДХМ/ EtOAc як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі. Отриману
- 25 тверду речовину розтирали до порошку із ДХМ. Розчинні фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат D51 (0,245 г, 52 %).

Опис 52

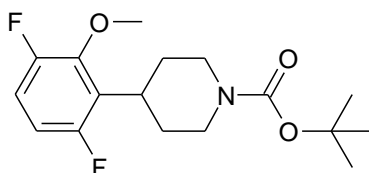
4-(3,6-Дифлуоро-2-метокси-феніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбонової кислоти трет-бутил-естер (D52)



- 30 2-Бromo-1,4-дифлуоро-3-метокси-бензол (0,7 г, 3,139 ммол) [C.A.S. 1208076-11-2] додавали до перемішаного розчину 3,6-дигідро-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1(2Н)-піридинкарбонової кислоти, 1,1-диметилетил-естеру (1,262 г, 4,08 ммол) [C.A.S. 286961-14-6], $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,072 г, 0,062 ммол) та K_2CO_3 (3,5 мл, водн. насич. розчин) у 1,4-діоксані (7 мл). Реакційну суміш нагрівали при 150 °С під мікрохвильовим опроміненням протягом 10 хвил. Після охолодження суміш розбавляли водою та екстрагували Et_2O . Органічну фазу відокремлювали, сушили (Na_2SO_4) та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці (силікагель; гептан/ EtOAc 90/10 – 80/2 як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало залишок, який розтирали до порошку з Et_2O , що
- 40 дало інтермедіат D52 (0,233 г, 22 %).

Опис 53

4-(3,6-Дифлуоро-2-метокси-феніл)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутил-естер (D53)

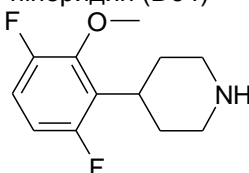


Розчин інтермедиату D52 (0,233 г, 0,716 ммол) у EtOH (15 мл) гідрогенізували в реакторі H-Cube® (1 мл/хвил., Pd(OH)₂ 20 % картридж, спосіб заповнення H₂, 80°C). Розчинник концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат D53 (0,197 г, 84 %).

5

Опис 54

4-(3,6-Дифлуоро-2-метокси-феніл)-піперидин (D54)

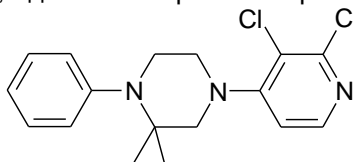


10

Хлоридну кислоту (7М в ізопропанолі) (2 мл) додавали до перемішаного розчину інтермедиату D53 (0,197 г, 0,602 ммол) у MeOH (1 мл). Суміш перемішували при к.т. протягом 1,5 год. Суміш розбавляли Na₂CO₃ (водн насичен. розчин) та екстрагували ДХМ. Органічну фазу відокремлювали, сушили (Na₂SO₄) та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат D54 (0,117 г, 85 %).

Опис 55

4-(2,3-Дихлоро-піридин-4-іл)-2,2-диметил-1-феніл-піперазин (D55)



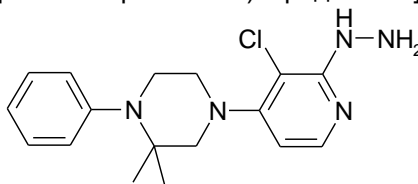
15

Суміш D10 (1,083 г, 3,955 ммол), 2,2-диметил-1-фенілпіперазину (0,903 г, 4,745 ммол) [C.A.S. 2946-75-0] та DIPEA (1,378 мл, 7,909 ммол) у CH₃CN (15 мл) нагрівали у герметизованій трубці при 100 °C протягом 5 діб. Після охолодження розчинник концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на колонці (силікагель; гептан/EtOAc 100/10 – 80/20 як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат D55 (0,56 г, 42 %).

20

Опис 56

[3-Хлоро-4-(3,3-диметил-4-феніл-піперазин-1-іл)-піридин-2-іл]-гідразин (D56)



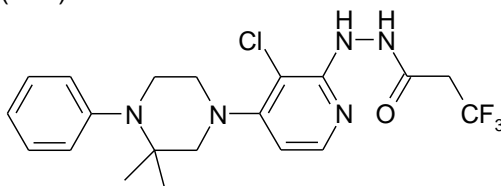
25

До суспензії D55 (0,56 г, 1,665 ммол) у ДМСО (6 мл) додавали гідразин моногідрат (1,649 мл, 33,307 ммол). Реакційну суміш нагрівали при 110 °C протягом ночі. Тоді після охолодження суміш розбавляли NaHCO₃ (водн насичен. розчин) та екстрагували EtOAc. Органічну фазу відокремлювали, сушили (Na₂SO₄) та концентрували у вакуумі. Залишок ліофілізували, що дало інтермедіат D56 (0,371 г, 67 %).

30

Опис 57

N'-[3-Хлоро-4-((3,3-диметил-4-феніл-піперазин-1-іл)піридин-2-іл)-3,3,3-трифлуоропропаногідрозид (D57)



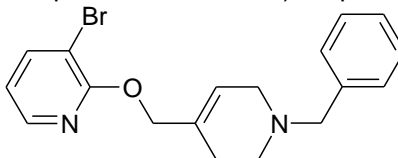
35

До розчину D56 (0,371 г, 1,12 ммол) та Et₃N (0,116 мл, 0,877 ммол) у сухому ДХМ (17 мл), охолодженого до 0 °C, додавали розчин 3,3,3-трифлуоропропіонілхлориду [C.A.S. 41463-83-6]

(0,82 мл, 0,56 ммол) у сухому ДХМ (3 мл). Отриману реакційну суміш повільно нагрівали до к.т. і перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш охолоджували при 0°C та додавали додаткові Et₃N (0,29 ммол) та 3,3,3-трифлуоропропіоніл хлорид (0,25 ммол). Отриману реакційну суміш повільно нагрівали до к.т. і перемішували протягом додаткової 1 год. NaHCO₃ (водн. насич. розчин) додавали, і тоді отриманий розчин екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат D57 (0,459 г, 92 %).

Опис 58

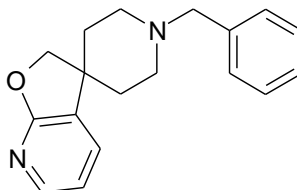
2-(1-Бензил-1,2,3,6-тетрагідро-піридин-4-ілметокси)-3-бromo-піридин (D58)



До розчину (1-бензил-1,2,3,6-тетрагідро-піридин-4-іл)-метанолу (0,675 г, 3,019 ммол) [C.A.S. 158984-76-0] у сухому ТГФ (40 мл), охолодженого до 0 °C, додавали NaN (0,138 г, 3,622 ммол; 60 % мінеральне масло). Отриману реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвил. Тоді додавали розчин 2-хлоро-3-бромопіридину (0,58 г, 3,019 ммол) у сухому ТГФ (10 мл), та суміш нагрівали у герметизованій трубці при 85°C протягом 2 год. Після охолодження до реакційної суміші додавали додаткові (1-бензил-1,2,3,6-тетрагідро-піридин-4-іл)-метанол (0,675 г, 3,019 ммол), NaN (0,138 г, 3,622 ммол; 60 % мінеральне масло), яку тоді нагрівали при 85 °C протягом ночі. Тоді після охолодження суміш розбавляли водою та екстрагували EtOAc. Органічну фазу відокремлювали, сушили (Na₂SO₄) та концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/7М розчин NH₃ у MeOH до 2 % як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат D58 (0,55 г, 50 %).

Опис 59

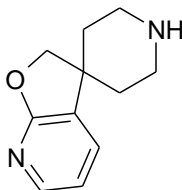
1-Бензил-спіро[фуоро[2,3-b]піридин-3(2H),4'-піперидин] (D59)



Розчин D58 (1,12 г, 3,117 ммол), трибутилстанум гідрид (0,963 мл, 3,585 ммол) та α,α'-азодіізобутиронітрил (0,512 мг, 3,117 ммол) у сухому толуолі (65 мл) нагрівали у герметизованій трубці при 135°C протягом 20 год. Суміш концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/7М розчин NH₃ у MeOH до 3 % як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в MeOH та додавали іонообмінну смолу Amberlyst® 15 (3,678 г). Отриману суміш струшували при к.т. протягом 16 год. Смола відфільтровували, промивали MeOH та ДХМ, та сушили у вакуумі. Смола суспендували у NH₃ (7М у MeOH) та струшували при к.т. протягом 2 год. Смола відфільтровували та фільтрат концентрували у вакуумі. Сирий залишок розчиняли в ДХМ (50 мл) та додавали KF (50 мл водного насиченого розчину). Суміш перемішували при к.т. протягом 1 год. Органічну фазу відокремлювали, промивали KF (водн. насич. розчин), NaCl (водн. насич. розчин), сушили (Na₂SO₄) та концентрували у вакуумі. Залишок розтирали до порошку з гептаном, що дало інтермедіат D59 (0,45 г, 51 %) як білу жовту тверду речовину.

Опис 60

Спіро[фуоро[2,3-b]піридин-3(2H),4'-піперидин] (D60)

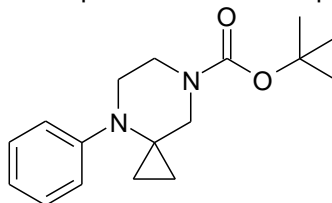


До перемішуваного розчину D59 (1,6 г, 5,707 ммол) та Et₃N (0,793 мл, 5,707 ммол) у ДХМ (32 мл), охолодженого до 0°C, додавали краплями α-хлороетоксикарбоніл хлорид (1,246 мл, 11,414 ммол). Суміш перемішували при 0°C протягом 1 хвил., тоді сире концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в MeOH (32 мл), нагрівали під дефлегматором протягом 1 год. та

концентрували у вакуумі. Залишок суспендували у н-бутанолі та перемішували при к.т. протягом ночі. Тверду речовину відфільтровували та промивали н-бутанолом, та фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в MeOH та додавали іонообмінну смолу Amberlyst® 15 (2,78 г). Отриману суміш струшували при к.т. протягом 16 год. Смолу відфільтровували, промивали MeOH та ДХМ, та сушили у вакуумі. Смолу суспендували у NH₃ (7М у MeOH) та струшували при к.т. протягом 2 год. Смолу відфільтровували, промивали NH₃ (7М у MeOH) та фільтрат концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат D60 (0,688 г, 63 %) як коричневу олію.

Опис 61

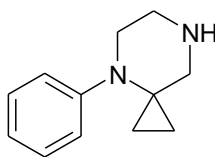
4-Феніл-4,7-діаза-спіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти трет-бутил-естер (D61)



Перемішуваний розчин 4,7-діаза-спіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти трет-бутил-естеру (0,1 г, 0,471 ммол) [C.A.S. 886766-28-5], іодобензолу (0,026 мл, 0,236) та CsOH (0,079 г, 0,471 ммол) у ДМСО (1 мл) нагрівали у герметизованій трубці при 120°C протягом 20 хвил. Після охолодження додавали додатковий 4,7-діаза-спіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти трет-бутил-естер (2 водн.), і тоді суміш нагрівали при 120°C протягом 20 хвил. Суміш охолоджували, промивали NH₄Cl (водн. насич. розчин) додавали та екстрагували Et₂O. Органічну фазу відокремлювали, промивали водою, сушили (Na₂SO₄) та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали на патрубку (картридж із діоксидом силіцію Сен-Пак®; ДХМ як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат D61 (0,021 г, 31 %) як білу тверду речовину.

Опис 62

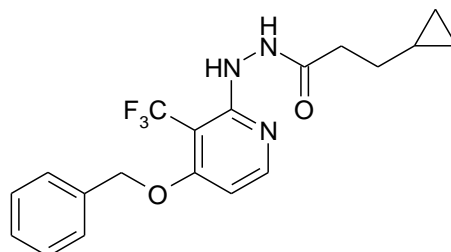
4-Феніл-4,7-діаза-спіро[2,5]октан (D62)



До перемішуваного розчину D61 (0,466 г, 1,616 ммол) у сухому ДХМ (8,5 мл) додавали, трифлуорооцтову кислоту (1,4 мл). Суміш перемішували при к.т. протягом ночі, тоді концентрували у вакуумі. Залишок обробляли водою та екстрагували ДХМ. Водну фазу збирали, підлужували NaOH 50 % (водн розчин) та екстрагували ДХМ. Органічну фазу відокремлювали, сушили (Na₂SO₄) та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали на патрубку (картридж із діоксидом силіцію Сен-Пак®; ДХМ/7М розчин NH₃ у MeOH до 2 % як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат D62 (0,101 г, 33 %).

Опис 63

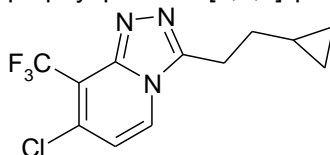
N'-[4-(Бензилокси)-3-(трифлуорометил)піридин-2-іл]-2-циклопропілпропіонової кислоти гідразид (D63)



До розчину D27 (1,851 г, 6,536 ммол) у сухому ДХМ (40 мл) додавали Et₃N (3,617 мл, 26,146 ммол) та циклопропіл-пропіоніл хлорид [C.A.S. 56105-20-5] (1,04 г, 7,844 ммол). Отриману реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 1 год. Суміш промивали NaHCO₃ (водн. насич. розчин). Органічну фазу відокремлювали, сушили (Na₂SO₄) та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат D63 (2,3 г, 93 %).

Опис 64

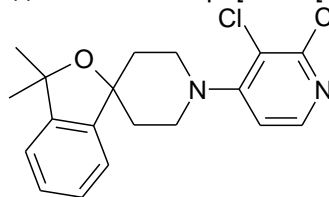
7-Хлоро-3-циклопропілетил-8-трифлуорометил[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин (D64)



Суміш D63 (2,3 г, 6,062 ммол) та фосфор (V) оксихлориду (0,848 г, 9,094 ммол) та DIPEA (0,792 мл, 4,547 ммол) у CH₃CN (24 мл) нагрівали при 150 °C під мікрохвильовим опроміненням протягом 15 хвил. Після охолодження отриману реакційну суміш переливали у лід-воду, та промивали NaHCO₃ (водн. насич. розчин). Отриману суміш екстрагували ДХМ. Органічну фазу відокремлювали, сушили (Na₂SO₄) та концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/EtOAc 100/0 – 90/10 як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат D64 (0,9 г, 51 %).

Опис 65

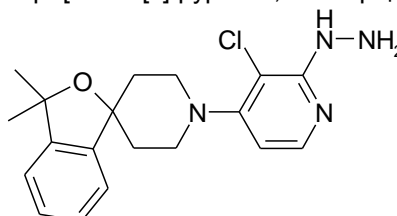
1'-(2,3-Дихлоропіридин-4-іл) 3,3-диметил-3Н-спіро[бензо[с]фуран-1,4'-піперидин (D65)



Суміш інтермедіату D10 (0,35 г, 1,278 ммол), 3,3-диметил-3Н-спіро[бензо[с]фуран-1,4'-піперидину [C.A.S 180160-92-3] (0,333 г, 1,534 ммол) та DIPEA (0,534 мл, 3,068 ммол) у CH₃CN (5 мл) нагрівали у герметизованій трубці при 110 °C протягом ночі. Після охолодження до к.т. суміш фільтрували через корж діатомової землі. Фільтрат концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/MeOH до 5 % як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали знов ВЕРХ, що дало інтермедіат D65 (0,030 г, 5 %).

Опис 66

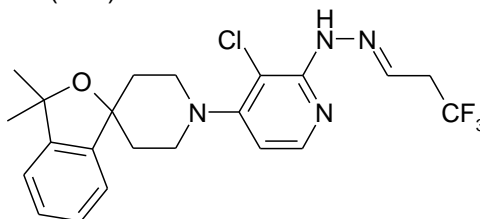
[3-Хлоро-4-(3,3-диметил-3Н-спіро[бензо[с]фуран-1,4'-піперидил)-піридин-2-іл]-гідразин (D66)



До суспензії D65 (0,4 г, 1,101 ммол) у 1,4-діоксані (11 мл) додавали гідразин моногідрат (0,327 мл, 6,606 ммол). Реакційну суміш нагрівали при 160 °C під мікрохвильовим опроміненням протягом 30 хвил. Після охолодження додавали додатковий гідразин моногідрат (20 водн.), тоді суміш нагрівали при 160 °C під мікрохвильовим опроміненням протягом 20 хвил., охолоджували та концентрували у вакуумі. Залишок суспендували у Na₂CO₃ (водн. насич. розчин) та екстрагували ДХМ. Органічну фазу відокремлювали, сушили (Na₂SO₄) та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат D66 (0,38 г, 96 %).

Опис 67

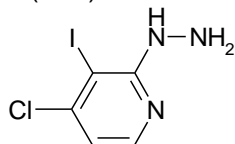
3,3,3-Трифлуоропропанал-N'-{3'-хлоро-4'-(3,3-диметил-3Н-спіро[бензо[с]фуран-1,4'-піперидил]піридин-2-іл)-гідразон (D67)



Розчин D66 (0,38 г, 1,059 ммол) та 3,3,3-трифлуоропропіональдегіду (0,125 г, 1,112 ммол) у EtOH (10,6 мл) нагрівали при 78°C протягом 2 год. Суміш концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат D67 (0,5 г).

Опис 68

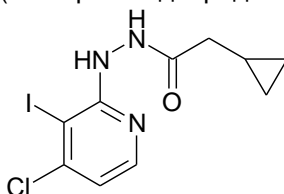
(4-Хлоро-3-іод-піридин-2-іл)-гідразин (D68)



До суспензії D24 (4,7 г, 17,16 ммол) у 1,4-діоксані (240 мл), додавали гідразин моногідрат (5,096 мл, 102,96 ммол). Реакційну суміш нагрівали при 80 °С протягом ночі. Після охолодження отриманий розчин концентрували у вакуумі. Отриманий залишок розчиняли в ДХМ та промивали NaHCO_3 (водн. насич. розчин). Органічний шар відокремлювали, сушили (Na_2SO_4) та концентрували у вакуумі. Залишок обробляли Et_2O . Отриману тверду речовину відфільтровували. Фільтрат концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат D68 (2,26 г, 49 %).

Опис 69

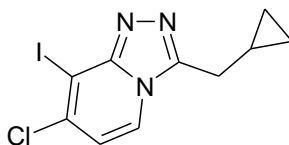
Циклопропіл-оцтової кислоти N'-(4-хлоро-3-іод-піридин-2-іл)-гідразид (D69)



До розчину D68 (3 г, 11,133 ммол) у сухому ДХМ (40 мл), перемішуваного при 0°C, додавали Et_3N (3,081 мл, 22,266 ммол) та циклопропіл-ацетил хлорид [C.A.S. 543222-65-5] (1,584 г, 13,359 ммол). Отриману реакційну суміш перемішували при к.т. протягом ночі. Суміш промивали NaHCO_3 (водн. насич. розчин). Органічну фазу відокремлювали, сушили (Na_2SO_4) та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат D69 (4,04 г).

Опис 70

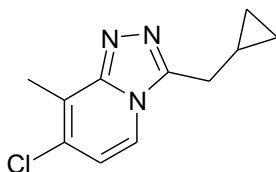
8-Іод-3-циклопропілметил-7-хлоро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин (D70)



Інтермедіат D69 (0,74 г, 2,389 ммол) нагрівали при 160 °С протягом 2 год. Після охолодження отриману смолу очищали хроматографією на короткій відкритій колонці (силікагель; ДХМ/ EtOAc 100/0 – 50/50 як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат D70 (7 г, 55 %) як жовту тверду речовину. т.пл. 246,7°C

Опис 71

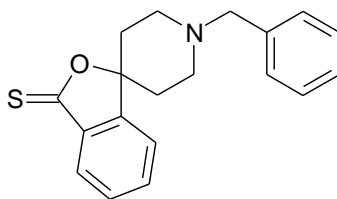
8-Метил-3-циклопропілметил-7-хлоро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин (D71)



До суміші D70 (0,6 г, 1,8 ммол) у толуолі (15 мл) під атмосферою азоту додавали метилборонову кислоту (0,538 г, 9 ммол), диклогексил(2',6'-диметоксибіфеніл-2-іл)фосфін; S-Phos (0,171 г, 0,36 ммол), паладій(II) ацетат (0,04 г, 0,18 ммол) та K_2CO_3 (0,745 г, 5,396 ммол). Реакційну суміш нагрівали при 100 °С протягом ночі. Після охолодження суміш розбавляли EtOAc та промивали водою. Органічний шар відокремлювали та концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/ EtOAc 100/0 – 20/80 як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат D71 (0,312 г, 78 %) як кремову тверду речовину.

Опис 72

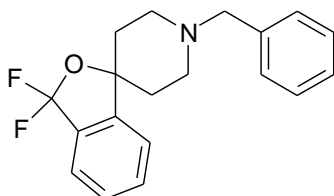
1'-(Бензил)-спіро[ізобензофуран-1(3H),4'-піперидин]-3-тіон (D72)



До суміші 1'-(фенілметил)-спіро[ізобензофуран-1(3H),4'-піперидин]-3-ону (25 г, 85,2 ммол) [C.A.S. 37663-42-6] у толуолі (600 мл), додавали 2,4-біс(4-метоксифеніл)-1,3-дитіа-2,4-дифосфетан 2,4-дисульфід (реагент Льюесона) (34,47 г, 85,2 ммол). Реакційну суміш нагрівали при 140 °C протягом 2 год. Після охолодження суміш переливали в NH₄Cl (водн. насич. розчин) та екстрагували ДХМ. Органічну фазу відокремлювали, сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/MeOH 3 % як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі до залишку, який очищали ВЕРХ, що дало інтермедіат D72 (8 г, 30,3 %).

Опис 73

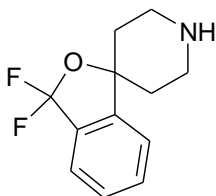
N-Бензил-3,3-дифлуоро-3H-спіро[бензо[с]фуран-1,4'-піперидин (D73)



До перемішаного розчину D72 (8 г, 25,85 ммол) та тетрабутиламоній дигідроген трифлуорид (48 г, 159 ммол) у ДХМ (1 L) додавали N-бромосукцинімід (11,2 г). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 6 год., тоді додавали суміш NaHCO₃/NaHSO₃ (10 % водн. розчин) і перемішували протягом 30 хв. Органічну фазу відокремлювали, сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/7M розчин NH₃ у MeOH до 2 % як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало залишок, який очищали на SFC, що дало інтермедіат D73 (1,3 г, 16 %).

Опис 74

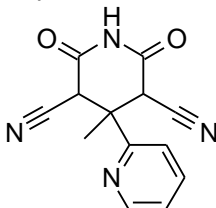
3,3-Дифлуоро-3H-спіро[бензо[с]фуран-1,4'-піперидин (D74)



До перемішаного розчину D73 (1,3 г, 4,122 ммол) у ДХМ (450 мл), додавали DIPEA (4 г). Отриману суміш охолоджували до 0-5°C та додавали краплями розчин α-хлороетоксикарбоніл хлориду (2,947 г, 20,611 ммол) у ДХМ (50 мл). Суміш перемішували при к.т. протягом 2 год. тоді концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в MeOH (400 мл), нагрівали під дефлегматором протягом 3 год. і тоді концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в EtOAc та промивали Na₂CO₃ (водн. насич. розчин). Органічну фазу відокремлювали, сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/7M розчин NH₃ у MeOH до 5 % як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат D74 (0,6 г, 64,6 %).

Опис 75

2,6-Діоксо-4-(2-піридиніл)-4-метил-піперидин-3,5-дикарбонітрил (D75)

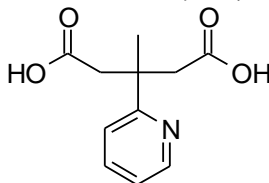


До розчину 2-ацетилпіридину (5 г, 41,275 ммол) та етилціаноацетату (9,805 г, 86,677 ммол) при 0°C, додавали NH₃ (7M у MeOH, 200 мл). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом

48 год. і тоді концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат D75 (6 г, 57 %)

Опис 76

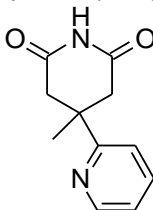
3-(2-Піридиніл)-3-метил-пентандіонова кислота (D76)



5 До суміші D75 (6 г, 23,6 ммол) у воді (3 мл), перемішуваної при к.т., обережно додавали сульфатна кислот (3 мл). Отриману суміш нагрівали при 170°C протягом 24 год. Після охолодження додавали краплями NaOH (50 % водн. розчин) (до pH 5-6). Тоді, до водної суміші додавали MeOH. Отриманий осад фільтрували та сушили у вакуумі, що дало інтермедіат D76 (3,5 г, 66,4 %) темно-зелену олію

10 Опис 77

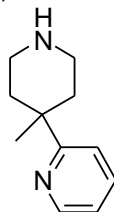
2,6-Діоксо-4-(2-піридиніл)-4-метил-піперидин (D77)



15 Розчин D76 (1,7 г, 7,616 ммол) та сечовини (1,143 г, 19,039 ммол) у MeOH (10 мл) концентрували у вакуумі. Отриману гомогенну суміш твердої речовини нагрівали при 180°C протягом 3 год. у відкритій колбі. Після охолодження залишок твердої речовини суспендували у воді та екстрагували EtOAc. Органічну фазу відокремлювали, сушили (Na₂SO₄) та концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на колонці (силікагель; EtOAc як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат D77 (0,6 г, 38,58 %)

20 Опис 78

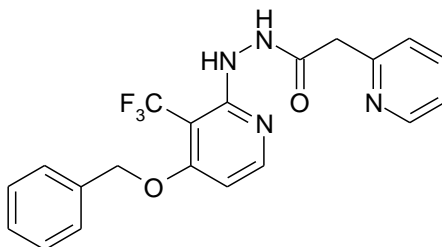
4-(2-Піридиніл)-4-метил-піперидин (D78)



25 До суміші інтермедіату D77 (0,6 г, 2,938 ммол) у сухому ТГФ (25 мл), додавали BH₃-ТГФ (10,283 мл, 1M) при к.т., та реакцію нагрівали під дефлегматором протягом 24 год. Реакційну суміш охолоджували до к.т. та гасили обережним додаванням 6 N HCl (50 мл). Після завершення виділення газу, суміш концентрували під зниженим тиском, та отриманий залишок обробляли додатковою 6 N HCl (150 мл). Суміш нагрівали під дефлегматором протягом 2 год., тоді охолоджували при к.т. та обробляли 2M розчин NaOH до pH 11. Отриману суміш нагрівали під дефлегматором протягом 2 год. Після охолодження суміш екстрагували EtOAc, що дало інтермедіат D78 (0,4 г, 77 %) як оранжеву олію

30 Опис 79

N'-[4-(Бензилокси)-3-(трифлуорометил)піридин-2-іл]-2-(2-піридиніл)оцтової кислоти гідрозид (D79)

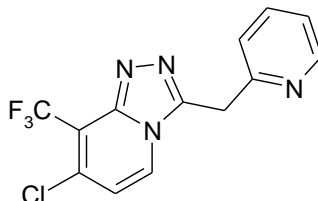


35 До перемішуваного розчину D27 (1,851 г, 6,536 ммол), 2-піридин оцтової кислоти,

гідрогенхлориду (1:1) (0,674 мг, 3,883 ммол), DIPEA (2,434 мл, 14,122 ммол) у ДМФ (20 мл) при к.т. додавали 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроніум гексафлуорофосфат [C.A.S, 148893-10-1] (1,477 г, 3,883 ммол). Отриману реакційну суміш перемішували при к.т. протягом ночі. Додавали воду до суміші та отриманий осад відфільтровували, промивали водою та сушили у вакуумі, що дало інтермедіат D79 (1,26 г, 88,7 %).

Опис 80

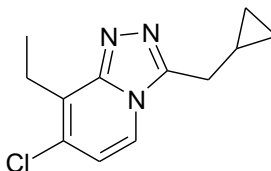
7-Хлоро-3-(2-піридиніл)метил-8-трифлуорометил[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин (D80)



D79 (1,1 г, 2,734 ммол), фосфор (V) оксихлорид (0,382 г, 4,101 ммол) та DIPEA (0,357 мл, 2,05 ммол) у CH₃CN (2 мл) нагрівали при 150 °C під мікрохвильовим опроміненням протягом 15 хвил. Після охолодження отриману реакційну суміш переливали у лід/вод, промивали NaHCO₃ (водн. насич. розчин) та екстрагували ДХМ. Органічну фазу відокремлювали, сушили (Na₂SO₄) та концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/EtOAc 100/0 – 20/80 як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат D80 (0,35 г, 41 %).

Опис 81

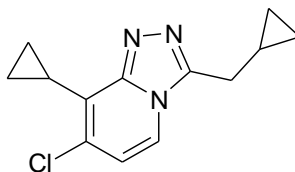
8-Етил-3-циклопропілметил-7-хлоро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин (D81)



До суміші інтермедіату D70 (0,6 г, 1,8 ммол) у толуолі (14 мл) під атмосферою азоту додавали етилборонову кислоту (0,665 г, 9 ммол), дициклогексил(2',6'-диметоксибіфеніл-2-іл)фосфін; X-Phos (0,171 г, 0,36 ммол), паладій(II) ацетат (0,04 г, 0,18 ммол) та K₂CO₃ (0,745 г, 5,396 ммол). Реакційну суміш нагрівали при 100 °C протягом ночі. Після охолодження суміш розбавляли EtOAc та промивали водою. Органічний шар відокремлювали та концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/EtOAc 100/0 – 20/80 як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало залишок, який очищали ВЕРХ, що дало інтермедіат D81 (0,053 г, 12,6 %).

Опис 82

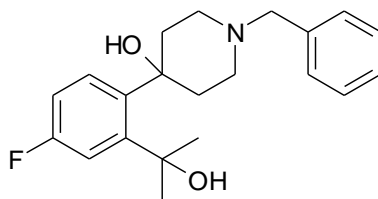
8-Циклопропіл-3-циклопропілметил-7-хлоро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин (D82)



До суміші D70 (0,6 г, 1,8 ммол) у толуолі (14 мл) під атмосферою азоту додавали калій циклопропілтрифлуороборат (0,799 г, 5,4 ммол), біс(адамантан-1-іл)(бутил)фосфін (0,019 г, 0,054 ммол), паладій(II) ацетат (8,15 мг, 0,036 ммол) та Cs₂CO₃ (1,758 г, 5,4 ммол). Реакційну суміш нагрівали при 100 °C протягом ночі. Після охолодження додавали до реакційної суміші додаткові калій циклопропілтрифлуороборат (0,7 г, 4,71 ммол), біс(адамантан-1-іл)(бутил)фосфін (0,019 г, 0,054 ммол) та паладій(II) ацетат (8,15 мг, 0,036 ммол), тоді це нагрівали при 100 °C протягом 48 год. Після охолодження додавали більше калій циклопропілтрифлуороборату (0,35 г, 2,37 ммол) та нагрівали при 100°C протягом 3 діб. Після охолодження реакційну суміш розбавляли EtOAc та промивали водою. Органічний шар відокремлювали та концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/EtOAc 100/0 – 60/40 як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат D82 (0,217 г, 48,7 %) як жовту тверду речовину.

Опис 83

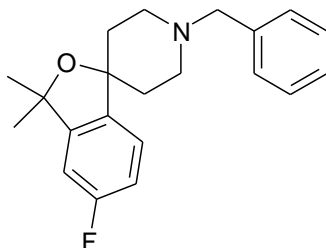
1-Бензил-4-[4-флуоро-2-(1-гідрокси-1-метил-етил)-феніл]-4-гідроксипіридин (D83)



До безводного ТГФ (50 мл), охолодженого до -70°C , перемішуваного під азотом, додавали 2,5 М розчин $n\text{-BuLi}$ (4,22 мл, 10,54 ммол), тоді додавали краплями 2-бромо-5-флуоро- α,α -диметил-фенілкабінол (1,17 г, 5,02 ммол) [C.A.S, 853271-16-6]. Отриману суміш перемішували при -70°C протягом 2 год., тоді додавали краплями розчин 1-бензилпіперидин-4-ону (1,33 г, 7,028 ммол) у безводному ТГФ (10 мл). Тоді отриманий розчин перемішували при к.т. протягом ночі. Реакційну суміш переливали в NH_4Cl (водн. насич. розчин) при $5\text{--}10^{\circ}\text{C}$. Отриманий водний розчин екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали та концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на колонці (силікагель; гептан/ EtOAc 100/0 – 60/40 як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат D83 (0,4 г, 23 %).

Опис 84

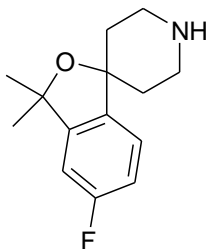
N-Бензил-3,3-диметил-5-флуоро-3H-спіро[бензо[с]фуран-1,4'-піперидин] (D84)



До перемішуваного розчину D83 (0,4 г, 1,165 ммол) у толуолі (8 мл) при к.т., додавали краплями боротрифлуорид діетилетерат (1,463 мл, 11,647 ммол). Отриману суміш перемішували при к.т. протягом ночі., тоді додавали додатковий боротрифлуорид діетилетерат (0,4 мл) і перемішували протягом ночі. Тоді реакційну суміш переливали в NaOH (2N водн. розчин) і перемішували протягом 10 хвил. Водний розчин екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали, промивали Na_2CO_3 (водн. насич. розчин), сушили (Na_2SO_4) та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат D84 (0,271 г, 72 %).

Опис 85

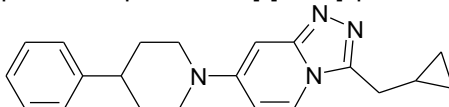
3,3-Диметил-5-флуоро-3H-спіро[бензо[с]фуран-1,4'-піперидин] (D85)



Розчин інтермедіату D84 (0,271 г, 0,833 ммол) у EtOH (17 мл) гідрогенізували у реакторі H-Cube reactor® (1 мл/хвил., картридж Pd/C 10 %, режим заповнення H_2 , 80°C). Розчинник концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат D85 (0,168 г, 86 %) як не зовсім білу речовину.

Опис 86

3-Циклопропілметил-7-[4-феніл-піперидин-1-іл]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин (D86)

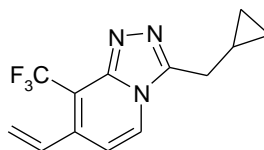


Перемішувану суспензію кінцевої сполуки E26 (0,225 г, 0,613 ммол), триетилсилану (0,195 мл, 1,227 ммол), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,071, 0,0613 ммол) та DIPEA (0,331 мл, 1,533 ммол) у пропіонітрилі (3 мл) нагрівали при 200°C під мікрохвильовим опроміненням протягом 30 хвил. Після охолодження реакційну суміш заповнювали додатковим триетилсиланом (0,195 мл) та $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,050) та нагрівали при 200°C під мікрохвильовим опроміненням протягом 30 хвил. Після охолодження суміш промивали NaHCO_3 (водн. насич. розчин) та екстрагували ДХМ.

Органічний шар відокремлювали, сушили (Na_2SO_4) та концентрували у вакуумі. Залишок очищали знов хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/ЕtОAc 100/0 – 10/90 як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат D86 (0,089 г, 43,7 %).

Опис 87

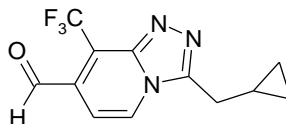
5 7-Вініл-3-циклопропілметил-8-трифлуорометил[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин (D87)



Суспензію D29 (1,65 г, 5,986 ммол), вінілборонової кислоти пінакол-естеру (1,218 мл, 7,183 ммол), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,346, 0,3 ммол) та NaHCO_3 (водн. насич. розчин, 12,5 мл) у 1,4-діоксані (64,5 мл) нагрівали при 150 °C під мікрохвильовим опроміненням протягом 13 хвил. Після охолодження отриману реакційну суміш розбавляли ЕtОAc/водою та фільтрували через корж діатомової землі. Фільтрат промивали водою та NaCl (водн. насич. розчин) та екстрагували ЕtОAc. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na_2SO_4) та концентрували у вакуумі. Залишок очищали знов хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/ЕtОAc 100/0 – 60/40 як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат D87 (1,34 г, 83,7 %).

15 Опис 88

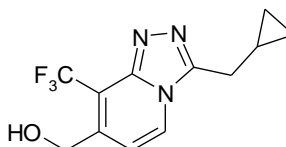
7-Карбоксальдегід-3-циклопропілметил-8-трифлуорометил[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин (D88)



Розчин D87 (6,24 г, 21,014 ммол), натрій періодату (13,484 г, 63,041 ммол), осмій тетроксиду (2,5 % у трет-бутанолі, 10,873 мл, 0,841 ммол) у воді (55 мл) та 1,4-діоксану (221 мл) перемішували при к.т. протягом 2 год. Отриману реакційну суміш розбавляли ЕtОAc/водою та фільтрували через корж діатомової землі. Фільтрат екстрагували ЕtОAc. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na_2SO_4) та концентрували у вакуумі. Тверду речовину залишок промивали Et_2O , фільтрували та сушили у вакуумі, що дало інтермедіат D88 (3,84 г, 67,9 %).

25 Опис 89

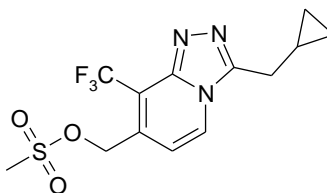
7-Гідроксиметил-3-циклопропілметил-8-трифлуорометил[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин (D89)



До розчину D88 (1,73 г, 6,426 ммол) у MeOH (58 мл), перемішуваного при 0°C, додавали поміркованими порціями натрій боргідрид (0,243, 6,426 ммол). Отриману суміш перемішували при к.т. протягом 1 год. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок обробляли водою та NaCl (водн. насич. розчин) та екстрагували ЕtОAc. Органічний шар відокремлювали та концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/7М розчин NH_3 у MeOH до 5 % як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат D89 (1,015 г, 58 %) як коричневий сироп.

35 Опис 90

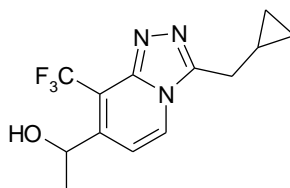
7-(Метилсульфонілокси)метил-3-циклопропілметил-8-трифлуорометил[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин (D90)



До розчину D89 (1,341 г, 9,678 ммол) та Et_3N (0,778 мл, 5,612 ммол) у ДХМ (42 мл), перемішуваного при 0°C, додавали краплями метилсульфоніл хлорид (0,749 мл, 9,678 ммол) і перемішували при к.т. протягом 2 год. Отриману суміш обробляли NaHCO_3 (водн. насич. розчин) та екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат D90 (2,6 г, 87 %).

Опис 91

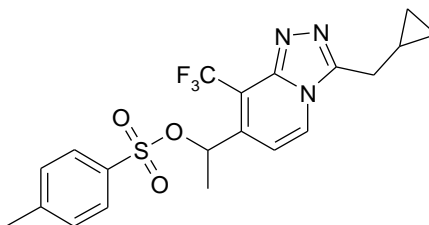
7-(1-Гідроксиетил)-3-циклопропілметил-8-трифлуорометил[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин (D91)



До розчину D88 (0,3 г, 1,114 ммол) у ТГФ (20 мл), охолодженого до -20°C , перемішуваного під азотом, додавали краплями 1,4 М розчин метилмагній броміду (0,876 мл, 1,226 ммол). Отриману суміш перемішували при -20°C протягом 30 хвил. Реакційну суміш обробляли NH_4Cl (водн. насич. розчин) та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали та концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/7М розчин NH_3 у MeOH до 5 % як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат D91 (0,287 г, 90 %).

Опис 92

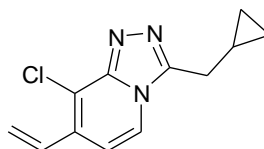
7-[1-(4-Метилфенілсульфонілокси)етил]-3-циклопропілметил-8-трифлуорометил[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин (D92)



До охолодженого льодом перемішуваного розчину D91 (0,154 г, 0,54 ммол) у ДХМ (1,5 мл) краплями додавали піридин (0,130 мл) та 4-бензолсульфоніл хлорид (0,205 г, 1,08 ммол). Отриману суміш перемішували при к.т. протягом 5 діб. Реакцію обробляли 2N HCl (водн розчин) та екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали та концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/EtOAc 100/0 – 50/50 як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат D92 (0,142 г, 50 %).

Опис 93

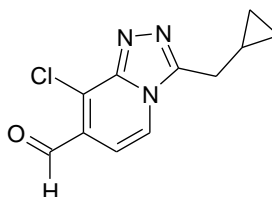
7-Вініл-3-циклопропілметил-8-хлоро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин (D93)



До розчину D13 (12 г, 35,976 ммол), вінілборонової кислоти пінакол-естеру (6,713 мл, 39,573 ммол) у NaHCO_3 (водн. насич. розчин, 90 мл) у 1,4-діоксані (360 мл) під атмосферою азоту додавали $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2,079, 1,8 ммол). Отриману суміш нагрівали у герметизованій трубці при 100°C протягом 16 год. Після охолодження отриману реакційну суміш розбавляли NaHCO_3 (водн. насич. розчин) та екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na_2SO_4) та концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/EtOAc 100/0 – 20/80 як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок розтирали до порошку з DIPE, що дало інтермедіат D93 (6,09 г, 72 %) як жовту тверду речовину.

Опис 94

8-Хлоро-3-(циклопропілметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-7-карбальдегід (D94)



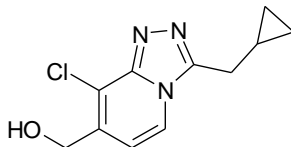
До розчину D93 (6,09 г, 25,059 ммол) у 1,4-діоксані (320 мл), перемішуваного при к.т., додавали осмій тетроксид (2,5 % у трет-бутанолі, 13,483 мл, 1,042 ммол), тоді додавали

краплями розчин натрій періодату (16,721 г, 78,177 ммол) у воді (80 мл). Отриману суміш перемішували при к.т. протягом 2 год., тоді розбавляли водою та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na_2SO_4) та концентрували у вакуумі. Тверду речовину залишок розтирали до порошку з Et_2O , фільтрували та сушили у вакуумі, що дало

5 інтермедіат D94 (5,48 г, 89 %) як кремову тверду речовину.

Опис 95

7-Гідроксиметил-3-циклопропілметил-8-хлоро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин (D95)

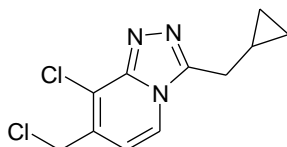


10 До перемішаного розчину D94 (3 г, 12,73 ммол) у MeOH (100 мл) при 0°C, додавали поміркованими порціями натрій боргідрид (0,482, 12,73 ммол). Отриману суміш перемішували при к.т. протягом 2 год. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок обробляли NaCl (водн. насич. розчин) та екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали та концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/7М розчин NH_3 у MeOH до 6 % як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало

15 інтермедіат D95 (2,03 г, 67 %) як білу тверду речовину.

Опис 96

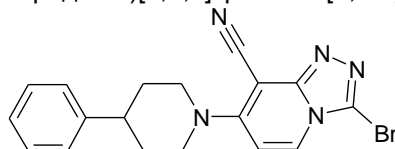
7-Хлорометил-3-циклопропілметил-8-хлоро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин (D96)



20 До розчину D95 (2 г, 8,414 ммол) та Et_3N (3,5 мл, 25,243 ммол) у ДХМ (80 мл), перемішваному при 0°C, додавали краплями метилсульфоніл хлорид (1,954 мл, 25,243 ммол), та суміш перемішували при к.т. протягом 16 год., тоді розбавляли NaHCO_3 (водн. насич. розчин) та екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат D96 (2,4 г, 100 %) як кремову тверду речовину.

Опис 97

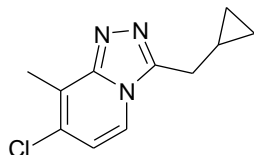
25 3-Бromo-8-ціано-7-(4-фенілпіперидиніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин (D97)



30 До перемішаного розчину інтермедіату D8 (0,49 г, 1,615 ммол) у ДХМ (20 мл) додавали N-бромосукцинімід (0,316 г, 1,777 ммол). Отриману суміш перемішували при к.т. протягом 1,5 год. Суміш обережно промивали NaHCO_3 (водн. насич. розчин) та екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na_2SO_4) та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат D97 (0,48 г, 78 %).

Опис 98

8-Метил-3-циклопропілметил-7-хлоро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин (D98)



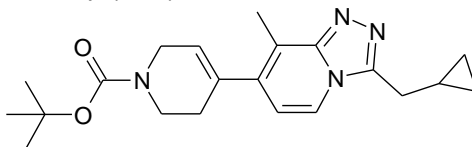
35 До суміші інтермедіату D70 (1 г, 3 ммол) у толуолі (25 мл) під атмосферою азоту додавали метилборонову кислоту (0,897 г, 15 ммол), дициклогексил(2',6'-диметоксибіфеніл-2-іл)фосфін; X-Phos (0,286 г, 0,6 ммол), паладій(II) ацетат (0,067 г, 0,3 ммол) та K_2CO_3 (1,243 г, 9 ммол). Реакційну суміш нагрівали при 100 °C протягом двох діб. Після охолодження суміш розбавляли EtOAc та промивали водою. Органічний шар відокремлювали та концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/EtOAc 100/0 – 0/100 як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат D98 (0,365 г, 55 %).

40

Опис 99

4-(3-Циклопропілметил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-7-іл)-3,6-дигідро-2H-піридин-1-

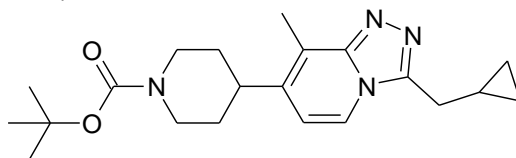
карбонової кислоти трет-бутил-естер (D99)



Суміш D98 (0,358 мг, 1,614 ммол), N-трет-бутоксикарбоніл)-3,6-дигідро-2H-піридин-4-боронової кислоти пінакол-естеру (0,6 г, 1,937 ммол) та Pd(PPh₃)₄ (0,0933 г, 0,0801 ммол) у NaHCO₃, (3,5 мл, водн. насич. розчин) та 1,4-діоксані (9 мл) нагрівали при 150 °C під мікрохвильовим опроміненням протягом 5 хвил. Після охолодження суміш поповнювали додатковим N-трет-бутоксикарбоніл)-3,6-дигідро-2H-піридин-4-боронової кислоти пінакол-естером (0,5 г) та Pd(PPh₃)₄ (0,072 г) та NaHCO₃, (1 мл, водн. насич. розчин). Суміш нагрівали при 150 °C під мікрохвильовим опроміненням протягом 20 хвил. Після охолодження до к.т. суміш розбавляли EtOAc/H₂O, фільтрували через корж діатомової землі та промивали EtOAc. Органічну фазу збирали, сушили (Na₂SO₄) та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці (силікагель; EtOAc/7M розчин NH₃ у MeOH до 6 % як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат D99 (0,458 г, 77 %).

Опис 100

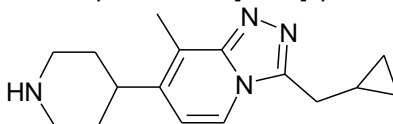
4-(3-Циклопропілметил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-7-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутил-естер (D100)



Розчин інтермедіату D99 (0,606 г, 1,645 ммол) у EtOH (35 мл) гідрогенізували в реакторі H-Cube® reactor (1 мл/хвил., картридж Pd/C 10 %, режим заповнення H₂, 80°C). Розчинник концентрували у вакуумі та залишок очищали хроматографією на колонці (силікагель; EtOAc/7M розчин NH₃ у MeOH до 6 % як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат D100 (0,214 г, 35 %).

Опис 101

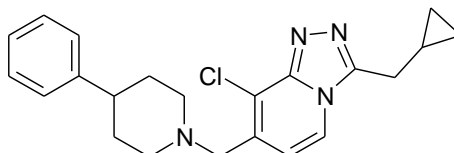
3-Циклопропілметил-8-метил-7-піперидин-4-іл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин (D101)



До перемішаного розчину D100 (0,207 г, 0,560 ммол) у сухому ДХМ (3,5 мл), додавали трифлуорооцтову кислоту (1,01 мл). Суміш перемішували при к.т. протягом 2 год. і тоді концентрували у вакуумі. Залишок підлужували NaOH 50 % (водн розчин) та екстрагували ДХМ. Органічну фазу відокремлювали, сушили (Na₂SO₄) та концентрували у вакуумі, що дало інтермедіат D101 (0,149 г, 99 %).

Приклад 1

8-Хлоро-3-циклопропілметил-7-[(4-феніл-1-піперидиніл)метил]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин (E1)

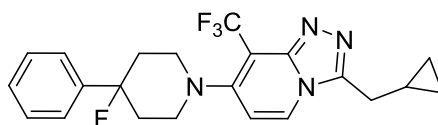


D39 (0,268 г, 0,672 ммол) та фосфор (V) оксихлорид (0,125 мл, 1,344 ммол) у CH₃CN (3 мл) нагрівали при 150 °C під мікрохвильовим опроміненням протягом 5 хвил. Після охолодження додавали NaHCO₃ (водн. насич. розчин), та отриману суміш екстрагували EtOAc (три рази). Органічний шар відокремлювали, сушили (Na₂SO₄) та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/MeOH до 3 % як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало кінцеву сполуку E1 (0,112 г, 43,8 %) як білу тверду речовину.

Приклад 2

3-Циклопропілметил-7-(4-флуоро-4-феніл-1-піперидиніл)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-

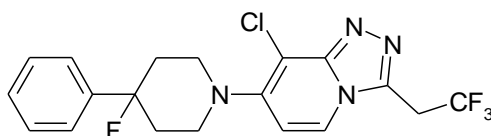
триазоло[4,3-а]піридин (E2)



Суспензію D32 (0,37 г, 0,848 ммол), закріплений полімер DIPEA (0,652 г, 2,543 ммол, 3,9 ммол/г), закріплений полімер трифенілфосфіну (1,77 г, 2,119 ммол, 1,8 ммол/г) та трихлороацетонітрил (0,102 мл, 1,017 ммол) у ДХЕ (10 мл) нагрівали при 150 °С під мікрохвильовим опроміненням протягом 10 хвил. Після охолодження суміш фільтрували через корж діатомової землі та промивали із ДХМ та MeOH. Фільтрат концентрували у вакуумі, та отриманий залишок очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/ EtOAc до 40 % як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі. Залишок піддавали препаративному надкритичному рідинному очищенню (піридин 20 мм; мобільна фаза, ізократичний 85 % CO₂, 15 % MeOH), що дало сполуку E2 (0,1 г, 28 %).

Приклад 3

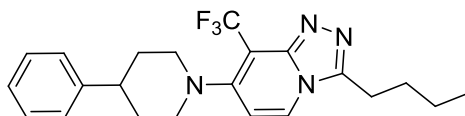
8-Хлоро-7-(4-флуоро-4-феніл-1-піперидиніл)-3-(2,2,2-трифлуороетил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин (E3)



Суспензію D20 (7,768 г, 18,03 ммол), DIPEA-закріпленого полімеру (13,869 г, 54,09 ммол, 3,9 ммол/г), трифенілфосфін-закріпленого полімеру (25,042 г, 45,075 ммол, 1,8 ммол/г) та трихлороацетонітрилу (2,169 мл, 21,636 ммол) у ДХЕ (180 мл) нагрівали при 150 °С під мікрохвильовим опроміненням протягом 10 хвил. Після охолодження суміш фільтрували через корж діатомової землі та промивали ДХМ та MeOH. Фільтрат концентрували у вакуумі та залишок очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/ EtOAc до 40 % як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі. Залишок піддавали препаративному надкритичному рідинному очищенню (піридин 20 мм; мобільна фаза, ізократичний 83 % CO₂, 17 % MeOH), що дало кінцеву сполуку E3 (2,357 г, 31 %).

Приклад 4

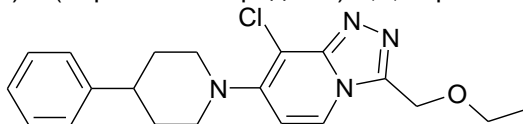
3-Бутил-7-(4-феніл-1-піперидиніл)-8-трифлуорометил-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин (E4)



D35 (0,44 г, 1,046 ммол) та фосфор (V) оксихлорид (0,146 мл, 1,57 ммол) у ДХЕ (5 мл) нагрівали при 150 °С під мікрохвильовим опроміненням протягом 5 хвил. Після охолодження суміш розбавляли ДХМ та промивали NaHCO₃ (водн. насич. розчин). Органічний шар відокремлювали, сушили (Na₂SO₄) та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/7М розчин NH₃ у MeOH до 3 % як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало кінцеву сполуку E4 (0,160 г, 38 %).

Приклад 5

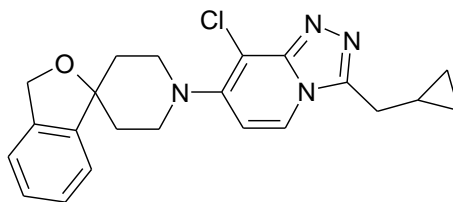
8-Хлоро-3-(етоксиметил)-7-(4-феніл-1-піперидиніл)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин (E5)



D17 (0,544 г, 1,4 ммол) та фосфор (V) оксихлорид (0,13 мл, 1,4 ммол) у ДХЕ (5 мл) нагрівали при 150 °С під мікрохвильовим опроміненням протягом 5 хвил. Після охолодження суміш розбавляли ДХМ та промивали NaHCO₃ (водн. насич. розчин). Органічний шар відокремлювали, сушили (Na₂SO₄) та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/7М розчин NH₃ у MeOH до 3 % як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало сполуку E5 (0,175 г, 34 %).

Приклад 6

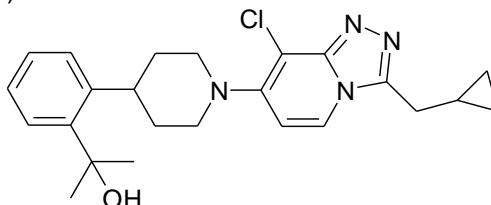
1'-[8-Хлоро-3-(циклопропілметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-спіро[ізобензофуран-1(3Н),4'піперидин] (E6)



До перемішаного розчину сполуки D13 (0,2 г, 0,6 ммол) у толуолі (3 мл) додавали спіро[ізобензофуран-1(3H),4'-піперидин] гідрогенхлорид [CAS 37663-44-8] (0,147 г, 0,779 ммол), паладій (II) ацетат (0,007 г, 0,03 ммол), Cs₂CO₃ (0,488 г, 1,5 ммол) та BINAP (0,028 г, 0,045 ммол). Реакційну суміш нагрівали при 95 °С протягом 16 год. у герметизованій трубці. Після охолодження до к.т. суміш розбавляли EtOAc та фільтрували через корж діатомової землі. Фільтрат промивали NaHCO₃ (водн. насич. розчин) та NaCl (водн. насич. розчин). Органічний шар відокремлювали, сушили (Na₂SO₄) та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/7М розчин NH₃ у MeOH до 1 % як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали знов хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/EtOAc до 60 % як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок розтирали до порошку з діізопропілетером, що дало кінцеву сполуку E6 (0,074 г, 31 %) як білу жовту тверду речовину.

Приклад 7

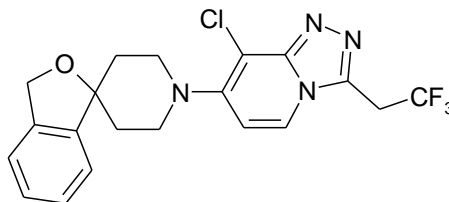
2-[1-[8-Хлоро-3-(циклопропілметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-4-піперидиніл]-α,α-диметил-бензолметанол (E7)



До перемішаного розчину сполуки D13 (0,03 г, 0,0899 ммол) у толуолі (1 мл) додавали D41 (0,0256 г, 0,117 ммол), паладій (II) ацетат (1,02 мг, 0,0045 ммол), Cs₂CO₃ (0,0733 г, 0,225 ммол) та BINAP (4,2 мг, 0,0067 ммол). Реакційну суміш нагрівали при 95 °С протягом 16 год. у герметизованій трубці. До реакційної суміші додавали додаткову кількість паладій (II) ацетату (1,02 мг, 0,0045 ммол) та BINAP (4,2 мг, 0,0067 ммол), яку нагрівали при 95 °С протягом 6 год. під мікрохвильовим опроміненням. Після охолодження до к.т. суміш розбавляли EtOAc та фільтрували через корж діатомової землі. Фільтрат промивали NaCl (водн. насич. розчин). Органічний шар відокремлювали, сушили (Na₂SO₄) та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/7М розчин NH₃ у MeOH до 3 % як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало E7 (0,02 г, 52 %).

Приклад 8

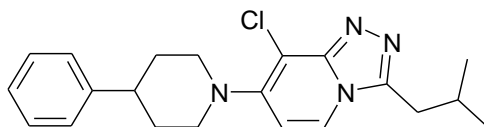
1'-[8-Хлоро-3-(2,2,2-трифлуороетил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-спіро[ізобензофуран-1(3H),4'-піперидин] (E8)



Розчин D23 (0,369 г, 0,836 ммол) та фосфор (V) оксихлориду (0,156 мл, 1,673 ммол) у CH₃CN (5 мл) нагрівали при 150 °С під мікрохвильовим опроміненням протягом 5 хвил. До реакційної суміші додавали додатковий фосфор (V) оксихлорид (0,5 екв.), яку опромінювали при 150 °С протягом 5 хвил. Після охолодження додавали NaHCO₃ (водн. насич. розчин), та отриману суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na₂SO₄) та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/MeOH до 3 % як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок розтирали до порошку з DIPE, що дало кінцеву сполуку E8 (0,015 г, 4 %).

Приклад 9

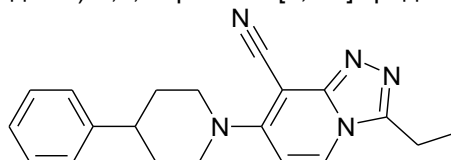
8-Хлоро-3-(2-метилпропіл)-7-(4-феніл-1-піперидиніл)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин (E9)



D16 (0,440 г, 1,137 ммол) та фосфор (V) оксихлорид (0,229 мг, 1,365 ммол) у ДХЕ (4 мл) нагрівали при 150 °С під мікрохвильовим опроміненням протягом 5 хвил. Після охолодження отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в ДХМ, промивали NaHCO_3 (водн. насич. розчин) та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/MeOH до 3 % як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок розтирали до порошку з DIPE, що дало кінцеву сполуку E9 (0,320 г, 76 %).

Приклад 10

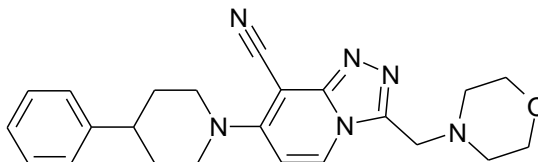
3-Етил-7-(4-феніл-1-піперидиніл)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-8-карбонітрил (E10)



Розчин D7 (0,05 г, 0,17 ммол) та триетилортопропіонату (0,462 мл, 2,556 ммол) у ксилені (1 мл) нагрівали у герметизованій трубці при 180 °С протягом 2 год. Після охолодження отриману суміш концентрували у вакуумі. Отриманий залишок розтирали до порошку з Et_2O , що дало кінцеву сполуку E10 (0,042 г, 74 %).

Приклад 11

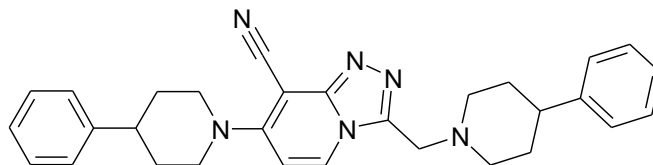
3-(4-Морфолінілметил)-7-(4-феніл-1-піперидиніл)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-8-карбонітрил (E11)



До розчину D9 (0,065 г, 0,196 ммол) у ДХМ (2,5 мл) додавали морфолін (0,026 г, 0,294 ммол) та натрій триацетокси-боргідрид (0,062 мг, 0,294 ммол). Отриману суміш перемішували при к.т. протягом 1 доби. Реакційну суміш промивали H_2O , сушили (MgSO_4) та концентрували у вакуумі. Отриманий сирий продукт очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/MeOH до 3 % як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало кінцеву сполуку E11 (0,04 г, 51 %) як білу тверду речовину.

Приклад 12

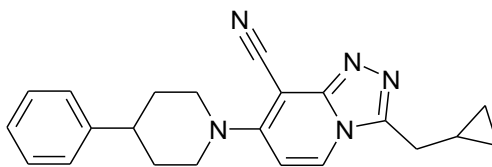
7-(4-Феніл-1-піперидиніл)-3-[(4-феніл-1-піперидиніл)метил]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-8-карбонітрил (E12)



До розчину D8 (0,301 г, 0,992 ммол) в оцтовій кислоті (4,5 мл) додавали 4-фенілпіперидин (0,160 г, 0,992 ммол) та формальдегід (0,223 мл, 0,992 ммол; 37 %). Отриману суміш нагрівали у герметизованій трубці при 80 °С протягом 16 год. Реакційну суміш розбавляли ДХМ та промивали 2M NaOH. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO_4) та концентрували у вакуумі. Отриманий сирий продукт очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/7M розчин NH_3 у MeOH до 2 % як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало залишок, який очищали ВЕРХ (C18Xbridge 19 × 100; мобільна фаза $\text{AcONH}_4/\text{CH}_3\text{CN}$ градієнт як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало кінцеву сполуку E12 (0,085 г, 18 %).

Приклад 13

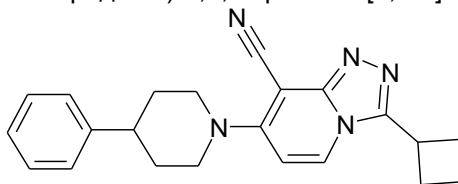
3-(Циклопропілметил)-7-(4-феніл-1-піперидиніл)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-8-карбонітрил (E13)



Суміш сполуки D5 (0,2 г, 0,86 ммол), 4-фенілпіперидину (0,166 г, 1,031 ммол), K_2CO_3 (0,148 г, 1,074 ммол) у CH_3CN (5 мл) нагрівали у герметизованій трубці при 150 °С під мікрохвильовим опроміненням протягом 5 хвил. Тоді суміш охолоджували до к.т. та розчинники випаровували у вакуумі. Отриманий залишок очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/7М розчин NH_3 у MeOH до 3 % як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало сполуку E13 як жовту тверду речовину (0,150 г, 49 %).

Приклад 14

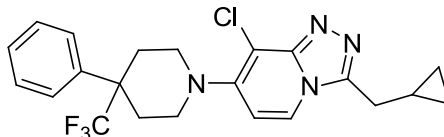
3-Циклобутил-7-(4-феніл-1-піперидиніл)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-8-карбонітрил (E14)



Розчин D7 (0,190 г, 0,648 ммол), DIPEA (0,226 г, 1,295 ммол), трифенілфосфіну (0,510 г, 1,943 ммол), трихлороацетонітрилу (0,13 мл, 1,295 ммол) та циклобутанкарбоненої кислоти [C.A.S. 3721-95-7] (0,065 г, 0,648 ммол) у ДХЕ (10 мл) нагрівали при 150 °С під мікрохвильовим опроміненням протягом 18 хвил. Після охолодження суміш фільтрували через корж діатомової землі. Фільтрат промивали водою, сушили ($MgSO_4$) та концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/MeOH до 5 % як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі. Залишок розтирали до порошку з Et_2O , що дало сполуку E14 (0,06 г, 26 %).

Приклад 15

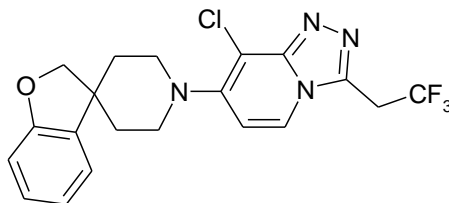
8-Хлоро-3-(циклопропілметил)-7-(4-трифлуорометил-4-феніл-піперидин-1-іл)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин (E15)



До перемішаного розчину інтермедіату D13 (1 г, 2,998 ммол) у толуолі (10 мл) додавали інтермедіат D47 (0,962 г, 4,197 ммол), паладій(II) ацетат (34 мг, 0,15 ммол), Cs_2CO_3 (1,465 г, 4,497 ммол) та BINAP (0,14 г, 0,225 ммол), та реакційну суміш нагрівали при 95 °С протягом 16 год. у герметизованій трубці. Після охолодження до к.т. суміш концентрували у вакуумі та отриманий залишок суспендували у воді та екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na_2SO_4), концентрували у вакуумі та очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/7М розчин NH_3 у MeOH до 3 % як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок розтирали до порошку з EtOAc, діізопропілетером та EtOH, що дало сполуку E15 (0,503 г, 39 %).

Приклад 16

1'-[8-Хлоро-3-(2,2,2-трифлуороетил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-спіро[1-бензофуран-3,4'-піперидин] (E16)

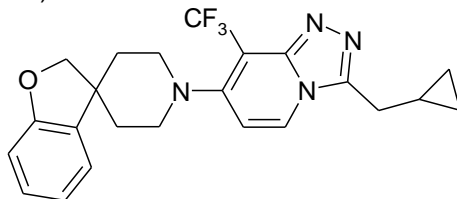


Розчин інтермедіату D50 (1,393 г, 3,16 ммол), фосфор (V) оксихлориду (0,333 мл, 3,476 ммол) та DIPEA (0,605 мл, 3,476 ммол) у ДХЕ (15 мл) нагрівали при 150 °С під мікрохвильовим опроміненням протягом 5 хвил. До реакційної суміші додавали додатковий фосфор (V) оксихлорид (0,6 екв.) та діізопропілетамін (0,6 екв.), яку тоді опромінювали при 150 °С протягом 5 хвил. Після охолодження реакційну суміш промивали $NaHCO_3$ (водн. насич. розчин).

Органічний шар відокремлювали, сушили (Na_2SO_4) та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/MeOH до 5 % як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок розтирали до порошку з DIPE, що дало кінцеву сполуку E16 (0,307 г, 23 %).

5 Приклад 17

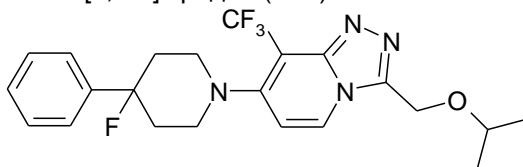
1'-[3-Циклопропілметил-8-(трифлуорометил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-спіро[1-бензофуран-3,4'-піперидин] (E17)



10 Суміш інтермедіату D29 (0,13 г, 0,472 ммол), 4-спіро-[3-(2,3-дигідро-бензофуран)]піперидину [CAS 171-77-7] (0,178 г, 0,943 ммол) та DIPEA (0,493 мл, 2,83 ммол) у CH_3CN (3 мл) нагрівали при 180 °C під мікрохвильовим опроміненням протягом 1 год. Після охолодження додавали NaHCO_3 (водн. насич. розчин), та отриману суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na_2SO_4) та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/EtOAc до 25 % як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок розтирали до порошку з DIPE, що дало кінцеву сполуку E17 (0,115 г, 57 %).

15 Приклад 18

7-(4-Флуоро-4-фенілпіперидин-1-іл)-3-[(1-метилетокси)метил]-8-(трифлуорометил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин (E18)



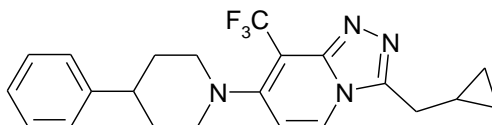
20

Суспензію інтермедіату D51 (0,245 г, 0,539 ммол), DIPEA-закріпленого полімеру (0,616 г, 2,156 ммол, 3,5 ммол/г), трифенілфосфін-закріпленого полімеру (0,61 г, 1,348 ммол, 2,21 ммол/г) та трихлороацетонітрилу (0,065 мл, 0,647 ммол) у ДХЕ (12 мл) нагрівали при 150 °C під мікрохвильовим опроміненням протягом 15 хвил. Після охолодження суміш фільтрували через корж діатомової землі та промивали ДХМ та MeOH. Фільтрат концентрували у вакуумі та залишок очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/ EtOAc до 80 % як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі. Залишок кристалізували з Et_2O /DIPE, що дало кінцеву сполуку E18 (0,69 г, 29 %).

25

Приклад 43

30 3-(Циклопропілметил)-7-(4-феніл-1-піперидиніл)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин (E43)

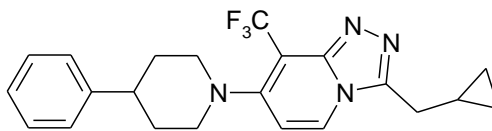


35 Суміш інтермедіату D29 (2,21 г, 7,618 ммол), фенілпіперидину (1,734 г, 9,142 ммол) та DIPEA (2,654 мл, 15,236 ммол) у CH_3CN (8,5 мл) нагрівали при 180 °C під мікрохвильовим опроміненням протягом 20 хвил. Після охолодження суміш концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/7М розчин NH_3 у MeOH до 6 % як елюент, а потім – ДХМ/EtOAc 50/50 – 0/100). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі. Сирий продукт розтирали до порошку з DIPE, що дало кінцеву сполуку E43 (0,93 г, 30,4 %).

40

Приклад 297

3-(Циклопропілметил)-7-(4-феніл-1-піперидиніл)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин гідрогенхлоридна сіль (E297)

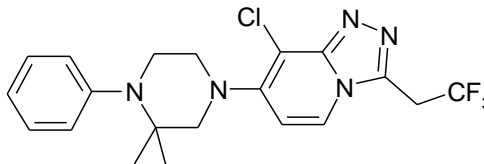


.1.1 HCl

До перемішаного розчину кінцевої сполуки E43 (0,498 г, 1,244 ммол) у 1,4-діоксані (30 мл) та MeOH (2 мл) додавали краплями HCl (4М у 1,4-діоксані, кілька крапель). Отриману суспензію концентрували у вакуумі. Тверду речовину залишок розтирали до порошку з ацетон, фільтрували та сушили у вакуумі, що дало кінцеву сполуку E297 (0,482 г, 88,7 %) як білу тверду речовину.

Приклад 100

8-Хлоро-3-(2,2,2-трифлуороетил)-7-(3,3-диметил-4-феніл-піперазин-1-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин (E100)



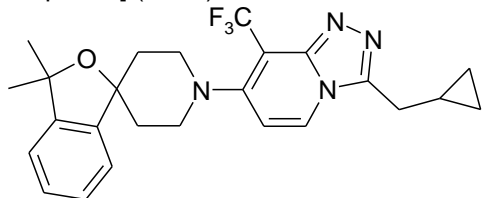
10

Розчин інтермедиату D57 (0,463 г, 1,048 ммол) та фосфор (V) оксихлориду (0,146 мл, 1,572 ммол) у CH₃CN (11 мл) нагрівали при 150 °C під мікрохвильовим опроміненням протягом 10 хвил. Після охолодження до реакційної суміші додавали додатковий фосфор (V) оксихлорид (0,21 екв.), яку тоді опромінювали при 150 °C протягом 10 хвил. Після охолодження реакційну суміш переливали у перемішуваний водний насичений розчин NaHCO₃ при 0°C. Водний розчин екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na₂SO₄) та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/7М розчин NH₃ у MeOH до 6 % як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок розтирали до порошку з DIPE, що дало кінцеву сполуку E100 (0,242 г, 54 %).

15

Приклад 112

1'-[3-Циклопропілметил-8-(трифлуорометил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]- 3,3-диметил-3Н-спіро[бензо[с]фуран-1,4'-піперидин] (E112)



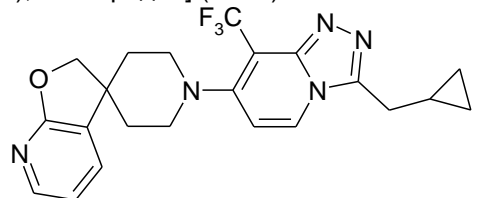
25

Суміш інтермедиату D29 (0,25 г, 0,907 ммол), 3,3-диметил-3Н-спіро[бензо[с]фуран-1,4'-піперидину [C.A.S 180160-92-3] (0,25 г, 1,15 ммол) та DIPEA (0,826 мл, 4,602 ммол) у CH₃CN (5 мл) нагрівали при 180 °C під мікрохвильовим опроміненням протягом 20 хвил. Після охолодження розчинник концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/EtOAc 100/0 – 50/50, тоді – розчин ДХМ/7М NH₃ у MeOH до 5 % як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало кінцеву сполуку E112 (0,2 г, 38 %).

30

Приклад 119

1'-[3-Циклопропілметил-8-(трифлуорометил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-спіро[фуоро[2,3-б]піридин-3(2Н),4'-піперидин] (E119)



35

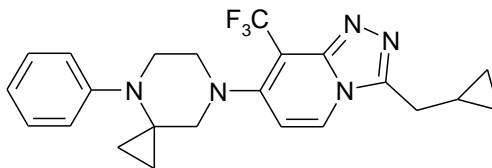
Суміш інтермедиату D29 (0,13 г, 0,472 ммол), D60 (0,045 г, 0,239 ммол) та DIPEA (0,075 мл, 0,435 ммол) у CH₃CN (1 мл) нагрівали при 180 °C під мікрохвильовим опроміненням протягом 20 хвил. Після охолодження додавали до реакційної суміші додатковий DIPEA (0,075 мл, 0,435 ммол), яку тоді опромінювали при 180 °C протягом 10 хвил. Після охолодження суміш фільтрували через корж діатомової землі та екстрагували ДХМ. Розчинник концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/MeOH (NH₃) до

40

3 %, тоді – ДХМ/EtOAc 100/0 – 50/50 як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало кінцеву сполуку E119 (0,036 г, 38 %) як кремову тверду речовину.

Приклад 121

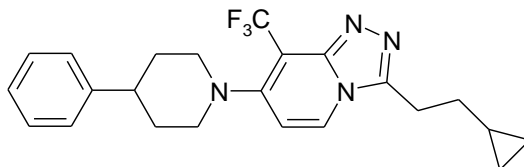
1'-[3-Циклопропілметил-8-(трифлуорометил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-4-феніл-4,7-діаза-спіро[2,5]октан (E121)



Суміш інтермедіату D29 (0,096 г, 0,347 ммол), D62 (0,092 г, 0,416 ммол) та DIPEA (0,121 мл, 0,693 ммол) у CH₃CN (0,5 мл) нагрівали при 180 °C під мікрохвильовим опроміненням протягом 40 хвил. Після охолодження суміш концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/EtOAc 100/0 – 60/40 як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі. Сирий продукт кристалізували з DIPE, що дало кінцеву сполуку E121 (0,056 г, 38 %).

Приклад 123

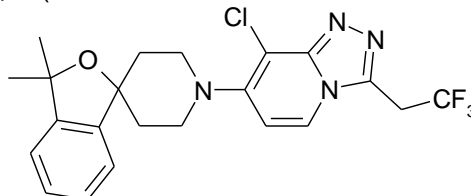
8-Трифлуорометил-3-(2'-циклопропіл)етил-7-(4-фенілпіперидин-1-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин (E123)



Суміш інтермедіату D64 (0,15 г, 0,518 ммол), фенілпіперидину (0,109 г, 0,673 ммол) та DIPEA (0,316 мл, 1,812 ммол) у CH₃CN (4 мл) нагрівали у герметизованій трубці при 95 °C протягом ночі. Після охолодження додавали додатковий фенілпіперидин (0,040 г). Суміш нагрівали знов при 95°C протягом 4 год. і тоді – при к.т. протягом ночі. Осад збирали та промивали CH₃CN та DIPE, що дало кінцеву сполуку E123 (0,120 г, 56 %) як білу тверду речовину.

Приклад 139

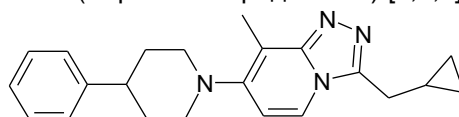
8-Хлоро-3-(2,2,2-трифлуороетил)-7-(3,3-диметил-3Н-спіро[бензо[с]фуран-1,4'-піперидин-1-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин (E1139)



Суміш інтермедіату D67 (0,527 г, 1,059 ммол) та купрум (II) хлориду (0,285 г, 2,118 ммол) у ДМФ (6,6 мл) нагрівали при 50°C протягом 1 год. Після охолодження до к.т. суміш концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в EtOAc та промивали сумішшю NH₄Cl/NH₄OH та водою. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na₂SO₄) та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/7М розчин NH₃ у MeOH до 8 % як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало кінцеву сполуку E139 (0,156 г, 32 %).

Приклад 145

3-Циклопропілметил-8-метил-7-(4-феніл-піперидин-1-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин (E145)

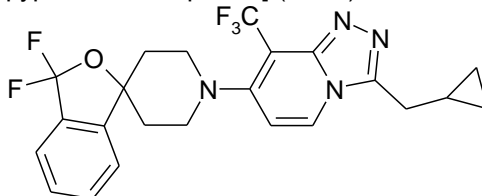


До перемішаного розчину інтермедіату D71 (0,14 мг, 0,632 ммол) у толуолі (6 мл) додавали фенілпіперидин (0,132 г, 0,821 ммол), паладій(II) ацетат (7,15 мг, 0,0316 ммол), трет-БуONa (0,091 г, 0,947 ммол) та BINAP (0,029 г, 0,047 ммол), та реакційну суміш нагрівали у герметизованій трубці при 100 °C протягом 24 год. Після охолодження реакційну суміш поповнювали додатковою кількістю фенілпіперидину (20 мг), паладій(II) ацетату (7,15 мг), трет-БуONa (30 мг) та BINAP (30 мг) і нагрівали при 100°C протягом ночі. Після охолодження суміш

розбавляли EtOAc та промивали водою. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na_2SO_4) та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/EtOAc 100/0 – 100/0, тоді ДХМ/7М розчин NH_3 у MeOH до 3 % як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі до залишку, який розтирали до порошку з DIPE, що дало кінцеву сполуку E145 (0,15 г, 69 %).

Приклад 147

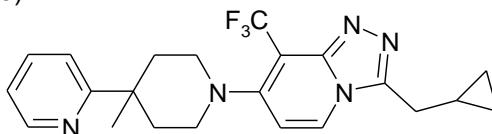
1'-[3-Циклопропілметил-8-(трифлуорометил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-3,3-дифлуоро-3Н-спіро[бензо[с]фуран-1,4'-піперидин] (E147)



Суміш інтермедіату D29 (0,159 г, 0,577 ммол), інтермедіату D74 (0,13 г, 0,577 ммол) та DIPEA (0,298 г, 2,31 ммол) у CH_3CN (3 мл) нагрівали при 120 °C протягом 24 год. Після охолодження розчинник концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в ДХМ та промивали Na_2CO_3 (10 % водн. розчин). Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO_4) та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали ВЕРХ, що дало кінцеву сполуку E147 (0,058 г, 21,6 %).

Приклад 148

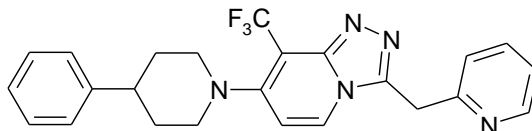
8-Трифлуорометил-3-(циклопропілметил)-7-(4-метил-4-(2-піридиніл)-піперидин-1-іл)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин (E148)



Суміш інтермедіату D29 (0,150 г, 0,544 ммол), D78 (0,169 г, 0,816 ммол) та DIPEA (0,237 мл, 1,36 ммол) у CH_3CN (5 мл) нагрівали при 180 °C під мікрохвильовим опроміненням протягом 45 хвил. Після охолодження суміш концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/MeOH 95/5 як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі. Сирий продукт обробляли з DIPE, що дало кінцеву сполуку E148 (0,085 г, 37,6 %) як кремову тверду речовину.

Приклад 153

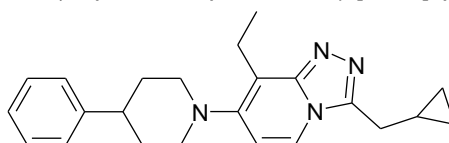
8-Трифлуорометил-3-(2-піридинілметил)-7-(4-фенілпіперидин-1-іл)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин (E153)



Суміш інтермедіату D80 (0,18 г, 0,576 ммол), фенілпіперидину (0,111 г, 0,691 ммол) та DIPEA (0,201 мл, 1,151 ммол) у CH_3CN (5 мл) нагрівали при 180 °C під мікрохвильовим опроміненням протягом 20 хвил. Після охолодження реакційну суміш поповнювали додатковим фенілпіперидином (0,5 водн.) та DIPEA (0,1 мл) і нагрівали при 180 °C під мікрохвильовим опроміненням протягом 20 хвил. Після охолодження суміш концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/MeOH як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі. Сирий продукт розтирали до порошку з Et_2O , що дало кінцеву сполуку E153 (0,11 г, 44 %).

Приклад 171

3-Циклопропілметил-8-етил-7-(4-фенілпіперидин-1-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин (E171)

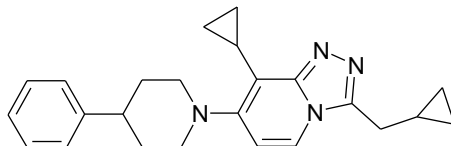


До перемішаного розчину інтермедіату D81 (0,05 мг, 0,212 ммол) у толуолі (3 мл) додавали фенілпіперидин (0,044 г, 0,276 ммол), паладій(II) ацетат (2,4 мг, 0,0106 ммол), трет- BuONa (0,031 г, 0,318 ммол) та BINAP (9,9 г, 0,016 ммол) та реакційну суміш нагрівали у

герметизованій трубці при 100 °C протягом 24 год. Після охолодження суміш розбавляли EtOAc та промивали водою. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na₂SO₄) та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/MeOH 100/0 – 92/8 як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі до залишку, який розтирали до порошку з DIPE, що дало кінцеву сполуку E171 (0,042 г, 55 %) як не зовсім білу речовину.

Приклад 159

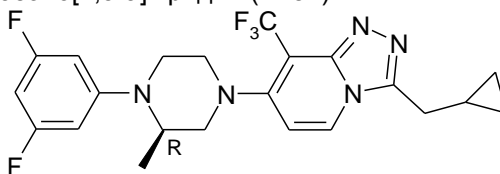
3-Циклопропілметил-8-циклопропіл-7-(4-фенілпіперидин-1-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин (E159)



До перемішаного розчину інтермедіату D82 (0,07 мг, 0,283 ммол) у толуолі (3 мл) додавали фенілпіперидин (0,059 г, 0,367 ммол), паладій(II) ацетат (3,2 мг, 0,014 ммол), трет-BuONa (0,041 г, 0,424 ммол) та BINAP (13,2 г, 0,0212 ммол) та реакційну суміш нагрівали у герметизованій трубці при 100 °C протягом 24 год. Після охолодження суміш розбавляли EtOAc та промивали водою. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na₂SO₄) та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/MeOH 100/0 – 95/5 як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі до залишку, який розтирали до порошку з DIPE, що дало кінцеву сполуку E159 (0,060 г, 57 %) як білу тверду речовину.

Приклад 182

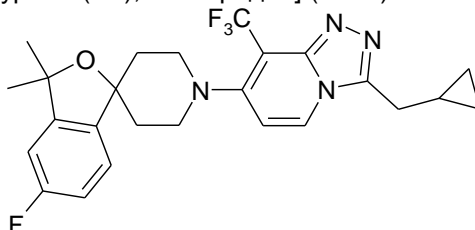
3-(Циклопропілметил)-7-((3R)-4-3,5-дифлуорофеніл-3-метилпіперазин-1-іл)-(8-трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин (E182)



Суміш інтермедіату D29 (0,100 г, 0,363 ммол), (R)-1-(3,5-дифлуорофеніл)-2-метилпіперазину [C.A.S. 845740-74-1] (0,137 г, 0,472 ммол) та DIPEA (0,126 мл, 0,726 ммол) у CH₃CN (1 мл) нагрівали при 180 °C під мікрохвильовим опроміненням протягом 40 хвил. Після охолодження реакційну суміш поповнювали (R)-1-(3,5-дифлуорофеніл)-2-метилпіперазином (1 водн.) і тоді нагрівали при 180 °C під мікрохвильовим опроміненням протягом 1 год. Після охолодження суміш концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/EtOAc 100/0 – 60/40 як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало кінцеву сполуку E182 (0,021 г, 13 %). Обертання площини поляризації світла -131,7° (589 нм, κ 0,63 мас./об. %, ДМФ, 20°C)

Приклад 200

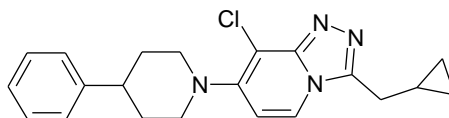
1'-[3-(Циклопропілметил)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-5-флуоро-3,3-диметил-спіро[ізобензофуран-1(3H),4'-піперидин] (E200)



Суміш інтермедіату D29 (0,179 г, 0,649 ммол), інтермедіату D85 (0,168 г, 0,714 ммол) та DIPEA (0,396 мл, 2,272 ммол) у CH₃CN (3 мл) нагрівали при 195°C протягом ночі. Після охолодження осад відфільтровували та промивали CH₃CN. Фільтрат концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/MeOH 100/0 – 97/3 як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало залишок, який розтирали до порошку з Et₂O, що дало кінцеву сполуку E200 (0,135 г, 61 %).

Приклад 26

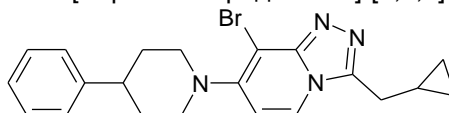
8-Хлоро-3-циклопропілметил-7-[4-феніл-піперидин-1-іл]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин (E26)



До перемішаного розчину інтермедіату D13 (0,2 г, 0,6 ммол) у толуолі (9,5 мл) додавали фенолпіперидин (0,125 г, 0,78 ммол), паладій(II) ацетат (6,8 мг, 0,03 ммол), Cs_2CO_3 (0,391 г, 1,2 ммол) та BINAP (0,028 г, 0,045 ммол) та реакційну суміш нагрівали при 120 °C протягом 16 год. у герметизованій трубці. Після охолодження суміш фільтрували через корж діатомової землі. Фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищали знов хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/MeOH 100/0 – 80/20 як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало кінцеву сполуку E26 (0,135 г, 61 %).

Приклад 207

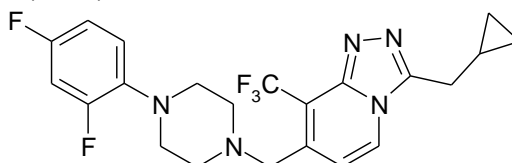
8-Бromo-3-циклопропілметил-7-[4-фенілпіперидин-1-іл]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин (E207)



До перемішаного розчину інтермедіату D86 (0,08 г, 0,241 ммол) у ДХМ (4 мл) додавали N-бромосукцинімід (0,051 г, 0,289 ммол). Отриману суміш перемішували при к.т. протягом 40 хвил. Суміш обережно промивали NaHCO_3 (водн. насич. розчин) та екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na_2SO_4) та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/EtOAc 100/0 – 73/27 як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі до залишку, який розтирали до порошку з Et_2O , що дало кінцеву сполуку E207 (0,055 г, 56 %).

Приклад 224

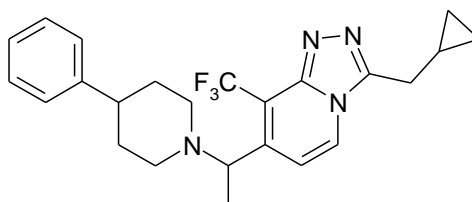
3-(Циклопропілметил)-7-[[4-(2,4-дифлуорофеніл)-1-піперазиніл]метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин (E224)



До розчину 1-(2,4-дифлуорофеніл)піперазину [C.A.S. 115761-79-0] (0,088 г, 0,446 ммол) у ДХЕ (2,14 мл), перемішаного при к.т., додавали D88 (0,1 г, 0,371 ммол), та отриману суміш перемішували при к.т. протягом ночі. Тоді додавали оцтову кислоту (0,037 мл) і перемішували при к.т. протягом більше 4 год. Тоді натрій додавали триацетокси-боргідрид (0,87 г, 0,409 ммол) і перемішували при к.т. протягом ночі. Реакційну суміш нейтралізували Na_2CO_3 (водн. насич. розчин) та екстрагували ДХМ. Органічний шар сушили (Na_2SO_4) та концентрували у вакуумі. Отриманий сирий продукт очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/EtOAc 100/0 – 50/50 як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок розтирали до порошку з DIPE, що дало кінцеву сполуку E224 (0,107 г, 64 %).

Приклад 244

3-Циклопропілметил-7-[1-(4-феніл-1-піперидиніл)етил]-8-трифлуорометил-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин (E244)

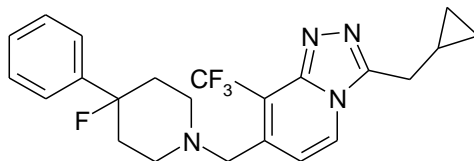


Суміш D92 (0,095 г, 0,216 ммол), фенолпіперидину (0,035 г, 0,216 ммол) та K_2CO_3 (0,06 г, 0,431 ммол) у CH_3CN (4,9 мл) нагрівали у герметизованій трубці при 85 °C протягом 5 діб. Після охолодження суміш фільтрували через корж діатомової землі та промивали EtOAc. Фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/EtOAc 100/0 – 50/50 як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок розтирали до порошку з DIPE, що дало кінцеву сполуку E244 (0,035 г, 32 %).

Приклад 250

3-(Циклопропілметил)-7-[4-(флуоро-4-феніл-1-піперидиніл)метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-

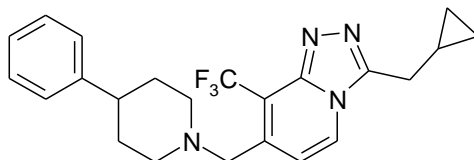
триазоло[4,3-а]піридин (Е250)



До розчину 4-флуоро-4-фенілпіперидин гідрогенхлориду [C.A.S. 1056382-25-2] (0,096 г, 0,446 ммол) у ДХЕ (2,14 мл), перемішуваного при к.т., додавали D88 (0,1 г, 0,371 ммол), та отриману суміш перемішували при к.т. протягом ночі. Тоді додавали оцтову кислоту (0,037 мл) і перемішували при к.т. протягом 4 год. Тоді додавали натрій триацетокси-боргідрид (0,87 г, 0,409 ммол) і перемішували при к.т. протягом ночі. Реакційну суміш нейтралізували Na_2CO_3 (водн. насич. розчин) та екстрагували ДХМ. Органічний шар сушили (Na_2SO_4) та концентрували у вакуумі. Отриманий сирий продукт очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/ EtOAc 100/0 – 50/50 як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок розтирали до порошку з Et_2O , що дало кінцеву сполуку E250 (0,029 г, 18 %).

Приклад 298

3-(Дихлопропілметил)-7-[(4-феніл-1-піперидиніл)метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин (E298)



15

Спосіб А

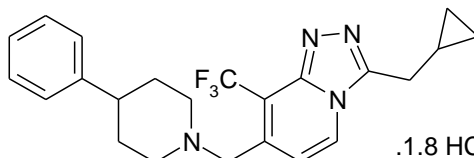
20 D90 (0,4 г, 0,9 ммол) додавали до перемішаного розчину фенолпіперидину (0,174 мг, 1,08 ммол) та DIPEA (0,233 мл, 1,35 ммол) у CH₃CN (10 мл). Отриману суміш нагрівали у герметизованій трубці при 100 °С протягом 4 год. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/ЕtОAc 100/0 – 50/50 як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок розтирали до порошку з DIPE, що дало кінцеву сполуку E298 (0,272 г, 77 %) як білу тверду речовину.

Спосіб В

До суміші сполуки D29 (0,120 г, 0,435 ммол), калій трифлуоро[(4-феніл-1-піперидиніл)метил]-
25 борату (1-) (1:1) [C.A.S. 1152617-06-5] (0,367 г, 1,306 ммол) у ТГФ (4 мл) та вод (0,4 мл) під
атмосферою азоту додавали 2-(дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-три-і-пропіл-1,1'-біфеніл X-Phos
(12,45 мг, 0,026 ммол), паладій(II) ацетат (2,93 мг, 0,013 ммол) та Cs₂CO₃ (0,426 г, 1,306 ммол).
Реакційну суміш нагрівали при 80 °C протягом 3 діб та при к.т. протягом 2 діб. Суміш промивали
водою та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали та концентрували у вакуумі.
30 Залишок очищали на патрубку (картридж діоксиду силіцію Sen-Pak®; ДХМ/ацетон 100/0 – 90/10
як елюент), а потім – хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/EtOAc 100/0 – 80/20 як
елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі до залишку, який розтирали до
порошку з DIPE, що дало кінцеву сполуку E298 (0,065 г, 25 %).

Приклад 214

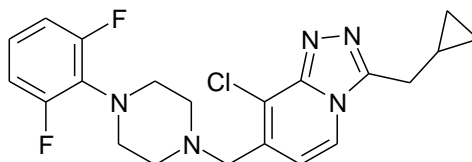
35 3-(Циклопропілметил)-7-[(4-феніл-1-піперидиніл)метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-
 триазоло[4,3-а]піридин гідрогенхлоридна сіль (E214)



До перемішаного розчину кінцевої сполуки E298 (0,065 г, 0,156 ммол) у MeOH (0,25 мл) та 1,4-діоксані (3,76 мл) додавали краплями HCl (4M у 1,4-діоксані, кілька крапель). Отриману суспензію концентрували у вакуумі. Твердий залишок розтирали до порошку з ацетоном, фільтрували та сушили у вакуумі, що дало кінцеву сполуку E214 (0,061 г, 82 %).

Приклад 282

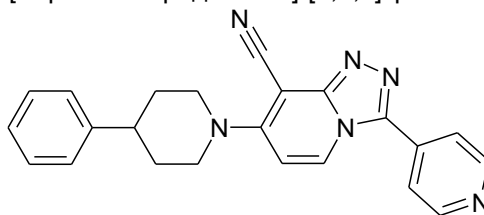
8-Хлоро-3-циклопропілметил-7-[(4-(2,6-дифлуорофеніл-1-піперазиніл)метил]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин (E282)



D96 (0,1 г, 0,39 ммол) додавали до перемішаного розчину 1-(2,6-дифлуорофеніл)-піперазину (0,96 мг, 0,429 ммол) та DIPEA (0,094 мл, 0,547 ммол) у CH_3CN (2 мл). Отриману суміш нагрівали у герметизованій трубці при 100 °С протягом 4 год. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/7М розчин NH_3 у MeOH до 4 % як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок розтирали до порошку з DIPE, що дало кінцеву сполуку E282 (0,1 г, 61 %) як не зовсім білу тверду речовину.

Приклад 206

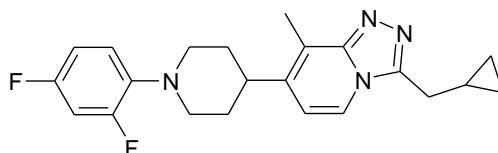
8-Ціано-3-(4-піридиніл)-7-[4-фенілпіперидин-1-іл]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин (E206)



Суспензію D97 (0,234 мг, 0,612 ммол), 4-піридиніл боронової кислоти (0,113 г, 0,918 ммол) та $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,035 г, 0,031 ммол) у NaHCO_3 (1,5 мл, водн. насич. розчин) та 1,4-діоксан (3 мл) нагрівали при 150 °С під мікрохвильовим опроміненням протягом 10 хвил. Після охолодження суміш поповнювали додатковими піридиніл-4-бороновою кислотою (0,050 г) та $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,020 г). Суміш нагрівали при 150 °С під мікрохвильовим опроміненням протягом 10 хвил. Після охолодження до к.т. суміш фільтрували через корж діатомової землі та промивали ДХМ. Фільтрат збирали, сушили (Na_2SO_4) та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/ EtOAc 100/0 – 70/30 як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі, що дало залишок, який розтирали до порошку з Et_2O , що дало кінцеву сполуку E206 (0,055 г, 24 %) як жовту тверду речовину.

Приклад 204

3-Циклопропілметил-7-[1-(2,4-дифлуоро-феніл)-піперидин-4-іл]-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин (E204)



До перемішаного розчину інтермедіату D101 (0,148 мг, 0,546 ммол) у толуолі (7 мл) додавали 1-бромо-2,4-дифлуоробензол (0,068 г, 0,6 ммол), паладій(II) ацетат (6,2 мг, 0,0273 ммол), трет-BuONa (0,105 г, 1,092 ммол) та BINAP (0,034 г, 0,055 ммол) та реакційну суміш нагрівали у герметизованій трубці при 85 °С протягом двох діб. Після охолодження суміш розбавляли EtOAc та фільтрували через корж діатомової землі. Фільтрат промивали водою та NaCl (водн. насич. розчин). Органічний шар відокремлювали, сушили (Na_2SO_4) та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці (силікагель; ДХМ/7М розчин NH_3 у MeOH до 5 % як елюент). Бажані фракції збирали та концентрували у вакуумі до залишку, який кристалізували з Et_2O , що дало кінцеву сполуку E204 (0,053 г, 25,4 %).

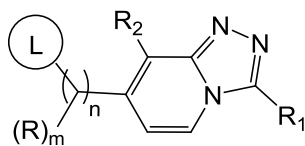
У таблиці 1 нижче надано сполуки формули (I), отримані згідно з вищенаведеними прикладами.

Таблиця 1: Сполук, отримані згідно з формулою (I).

* означає сполуки, приведені в експериментальному розділі.

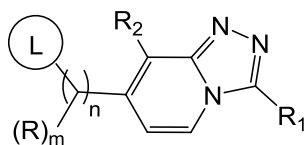
Якщо позначено цис- або транс-стереохімію, це означає, де це є придатним, суміш усіх можливих цис- або транс-стереоізомерних форм, зокрема, рацемічну суміш, якщо не вказано інакше. Коли суміш відокремлювали, різні форми позначали, наприклад, цис-а та цис-б.

Таблица 1



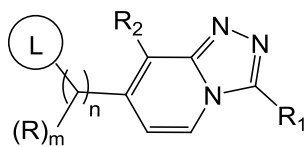
| Сп. №. | Пр.№. | R ¹ | R ² | --[CH(R) _m] _n -L | Стереохім./Форма солі /Оптична ротація(OR) |
|--------|-------|---|-------------------|---|--|
| 1 | E1* | | --Cl | | |
| 2 | E2* | | --CF ₃ | | |
| 3 | E3* | --CH ₂ -CF ₃ | --Cl | | |
| 4 | E4* | --(CH ₂) ₃ -CH ₃ | --CF ₃ | | |
| 5 | E5* | --CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₃ | --Cl | | |
| 6 | E6* | | --Cl | | |
| 7 | E7* | | --Cl | | |
| 8 | E8* | --CH ₂ -CF ₃ | --Cl | | |
| 9 | E9* | | --Cl | | |
| 10 | E10* | --CH ₂ -CH ₃ | --CN | | |
| 11 | E11* | | --CN | | |
| 12 | E12* | | --CN | | |
| 13 | E13 | | --CN | | |

Таблица 1



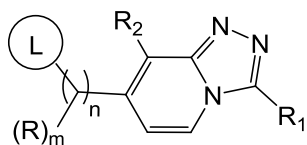
| | | | | | |
|----|----------|---|-------------------|--|--|
| 14 | E14* | | --CN | | |
| 15 | E15 | | --Cl | | |
| 16 | E16 | --CH ₂ -CF ₃ | --Cl | | |
| 17 | E17 | | --CF ₃ | | |
| 18 | E18 | | --CF ₃ | | |
| 19 | E10 | --CH ₃ | --CN | | |
| 20 | E2 | --CH ₂ -CF ₃ | --CN | | |
| 21 | E10 | --CH ₂ -CH ₃ | --CN | | |
| 22 | E1 | --CH ₂ -CF ₃ | --Cl | | |
| 23 | E1 | --CH ₂ -CH ₂ -CH ₃ | --CN | | |
| 24 | E1 | --CH ₂ -O-CH ₃ | --CN | | |
| 25 | E10 | --CH ₂ -CH ₃ | --Cl | | |
| 26 | E26*; E1 | | --Cl | | |
| 27 | E1 | --CH ₂ -CF ₃ | --CN | | |

Таблица 1



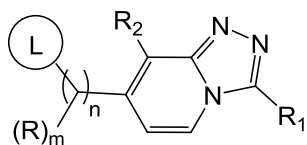
| | | | | | |
|----|-----|---|-------------------|--|--|
| 28 | E13 | --CH ₂ CH ₂ CH ₃ | --CN | | |
| 29 | E1 | | --CN | | |
| 30 | E1 | --CH ₂ -CF ₃ | --Cl | | |
| 31 | E1 | | --CN | | |
| 32 | E1 | | --CN | | |
| 33 | E1 | --CF ₂ -CH ₃ | --CN | | |
| 34 | E1 | | --CN | | |
| 35 | E1 | --C(CH ₃) ₃ | --CN | | |
| 36 | E12 | | --CN | | |
| 37 | E12 | | --CN | | |
| 38 | E1 | --CH ₂ -CF ₃ | --CF ₃ | | |
| 39 | E1 | | --Cl | | |
| 40 | E13 | | --CN | | |

Таблица 1



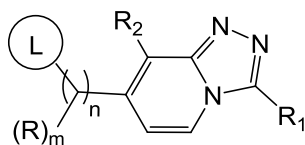
| | | | | | |
|----|-----|------------------------------------|-------------------|--|-------|
| 41 | E2 | | --Cl | | |
| 42 | E2 | | --Cl | | |
| 43 | E1 | | --CF ₃ | | |
| 44 | E13 | | --CN | | цис |
| 45 | E13 | | --CN | | транс |
| 46 | E1 | | --Cl | | |
| 47 | E1 | | --Cl | | |
| 48 | E1 | | --Cl | | |
| 49 | E13 | | --CN | | транс |
| 50 | E13 | | --CN | | цис |
| 51 | E13 | --CH ₂ -CF ₃ | --CN | | |
| 52 | E13 | --CH ₂ -CF ₃ | --CN | | |

Таблица 1



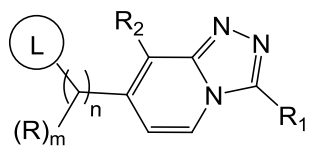
| | | | | | |
|----|-----|------------------------------------|-------------------|--|-----|
| 53 | E1 | | --Cl | | |
| 54 | E13 | --CH ₂ -CF ₃ | --CN | | |
| 55 | E13 | | --Cl | | |
| 56 | E2 | --CH ₂ -CF ₃ | --Cl | | |
| 57 | E1 | | --CN | | |
| 58 | E13 | --CH ₂ -CF ₃ | --CN | | цис |
| 59 | E2 | --CH ₂ -CF ₃ | --Cl | | |
| 60 | E13 | --CH ₂ -CF ₃ | --CN | | |
| 61 | E1 | --CH ₂ -CF ₃ | --Cl | | |
| 62 | E1 | | --CF ₃ | | |
| 63 | E1 | --CH ₂ -CF ₃ | --Cl | | |
| 64 | E1 | | --CF ₃ | | |

Таблица 1



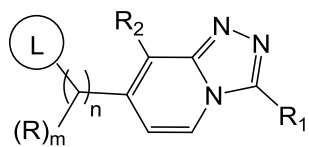
| | | | | | |
|----|-----|---|-------------------|--|----------------|
| 65 | E1 | --CH ₂ -CF ₃ | --Cl | | |
| 66 | E1 | --CH ₂ -CH ₃ | --CF ₃ | | |
| 67 | E1 | --CH ₂ -CH ₂ -CH ₃ | --CF ₃ | | |
| 68 | E2 | | --CF ₃ | | |
| 69 | E13 | | --Cl | | |
| 70 | E6 | | --Cl | | |
| 71 | E1 | --CH ₂ -CH ₂ -CF ₃ | --Cl | | |
| 72 | E2 | | --CF ₃ | | |
| 73 | E13 | --CH ₂ -CF ₃ | --CN | | транс |
| 74 | E1 | | --CN | | |
| 75 | E2 | | --CF ₃ | | рац-2α,3α,3α)□ |
| 76 | E13 | | --CF ₃ | | |
| 77 | E13 | | --CF ₃ | | |

Таблица 1



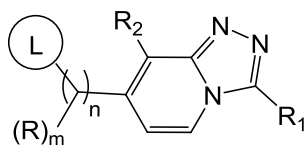
| | | | | | |
|----|-----|------------------------------------|-------------------|--|-----------------|
| 78 | E13 | | --CF ₃ | | |
| 79 | E13 | | --CF ₃ | | |
| 80 | E2 | | --CF ₃ | | |
| 81 | E1 | --CH ₂ -CF ₃ | --Cl | | рац-(2α,3α,3α)□ |
| 82 | E6 | | --Cl | | |
| 83 | E6 | | --Cl | | |
| 84 | E6 | | --Cl | | |
| 85 | E6 | | --Cl | | |
| 86 | E6 | | --Cl | | |
| 87 | E1 | | --CF ₃ | | |
| 88 | E6 | | --Cl | | |

Таблица 1



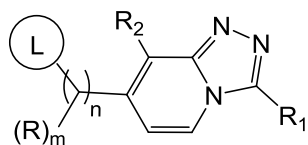
| | | | | | |
|----|-----|------------------------------------|-------------------|--|-------|
| 89 | E13 | | --CF ₃ | | |
| 90 | E13 | | --CF ₃ | | |
| 91 | E13 | | --CF ₃ | | |
| 92 | E13 | | --CF ₃ | | |
| 93 | E6 | | --Cl | | |
| 94 | E1 | --CH ₂ -CF ₃ | --Cl | | |
| 95 | E6 | | --Cl | | |
| 96 | E6 | | --Cl | | транс |
| 97 | E1 | --CH ₂ -CF ₃ | --Cl | | |
| 98 | E1 | --CH ₂ -CF ₃ | --Cl | | |
| 99 | E6 | | --Cl | | |

Таблица 1



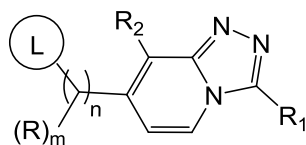
| | | | | | |
|-----|-------|------------------------------------|-------------------|--|-------------------------------|
| 100 | E100* | --CH ₂ -CF ₃ | --Cl | | |
| 101 | E1 | --CH ₂ -CF ₃ | --Cl | | |
| 102 | E6 | | --Cl | | |
| 103 | E6 | | --Cl | | |
| 104 | E6 | | --Cl | | |
| 105 | E6 | | --Cl | | |
| 106 | E6 | | --Cl | | |
| 107 | E6 | | --Cl | | |
| 108 | E6 | | --Cl | | ,1HCl ,1,5H ₂ O |
| 109 | E13 | | --CF ₃ | | |
| 110 | E13 | | --CF ₃ | | |
| 111 | E13 | | --CF ₃ | | |
| 112 | E112* | | --CF ₃ | | |

Таблица 1



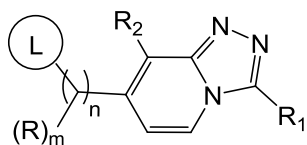
| | | | | | |
|-----|------------|------------------------------------|-------------------|--|--|
| 113 | E13 | | --CF ₃ | | |
| 114 | E2 | --CH ₂ -CF ₃ | --Cl | | |
| 115 | E6 | | --Cl | | |
| 116 | E6 | | --Cl | | |
| 117 | E6 | | --Cl | | |
| 118 | E13 | | --CF ₃ | | |
| 119 | E119* | | --CF ₃ | | |
| 120 | E13 | | --CN | | |
| 121 | E121*; E13 | | --CF ₃ | | |
| 122 | E13 | | --CF ₃ | | |
| 123 | E123* | | --CF ₃ | | |
| 124 | E13 | | --CF ₃ | | |
| 125 | E6 | | --Cl | | |

Таблица 1



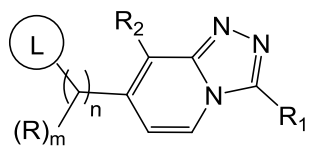
| | | | | | |
|-----|-----|------------------------------------|-------------------|--|---|
| 126 | E6 | | --Cl | | |
| 127 | E6 | | --Cl | | |
| 128 | E13 | | --CF ₃ | | OR: -131,1° (589 нм, 0,52 мас./об. %, ДМФ, 20°C) |
| 129 | E13 | | --CF ₃ | | |
| 130 | E13 | | --CF ₃ | | |
| 131 | E13 | | --CF ₃ | | OR: -132° (589 нм, 0,52 мас./об. %, ДМФ, 20°C) |
| 132 | E13 | | --CF ₃ | | |
| 133 | E6 | | --Cl | | |
| 134 | E13 | | --CF ₃ | | |
| 135 | E6 | | --Cl | | |
| 136 | E13 | | --CF ₃ | | |
| 137 | E13 | | --CF ₃ | | |
| 138 | E1 | --CH ₂ -CF ₃ | --Cl | | |

Таблица 1



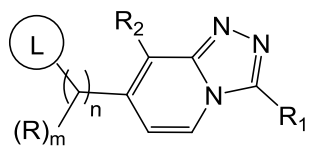
| | | | | | |
|-----|--------------|------------------------------------|-------------------|--|--|
| 139 | E139*, E1 | --CH ₂ -CF ₃ | --Cl | | |
| 140 | E6 | | --Cl | | |
| 141 | E13 | | --CF ₃ | | |
| 142 | E13 | | --CF ₃ | | |
| 143 | E6 | | --Cl | | |
| 144 | E145 | | --Cl | | |
| 145 | E145* | | --CH ₃ | | |
| 146 | E6 | | --Cl | | |
| 147 | E147* | | --CF ₃ | | |
| 148 | E148* | | --CF ₃ | | |
| 149 | E6 | | --Cl | | |
| 150 | E13 | | --CF ₃ | | |
| 151 | E13 | | --CF ₃ | | |

Таблица 1



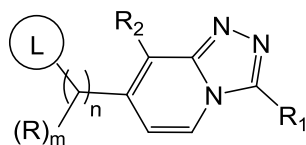
| | | | | | |
|-----|------------|--|-------------------|--|---|
| 152 | E13 | | --CF ₃ | | S |
| 153 | E153*, E13 | | --CF ₃ | | |
| 154 | E6 | | --CH ₃ | | |
| 155 | E13 | | --CF ₃ | | |
| 156 | E6 | | --Cl | | |
| 157 | E6 | | --Cl | | |
| 158 | E6 | | --Cl | | |
| 159 | E159* | | | | |
| 160 | E6 | | | | |
| 161 | E6 | | --Cl | | |
| 162 | E13 | | --CF ₃ | | |
| 163 | E6 | | --Cl | | |

Таблица 1



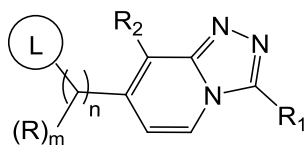
| | | | | | |
|-----|-------|--|-------------------|--|-----|
| 164 | E6 | | --Cl | | |
| 165 | E13 | | --CF ₃ | | |
| 166 | E13 | | --CF ₃ | | цис |
| 167 | E13 | | --CF ₃ | | |
| 168 | E6 | | --Cl | | |
| 169 | E13 | | --CF ₃ | | |
| 170 | E6 | | --Cl | | |
| 171 | E171* | | | | |
| 172 | E6 | | --Cl | | |
| 173 | E6 | | --Cl | | |
| 174 | E13 | | --CF ₃ | | |
| 175 | E13 | | --CF ₃ | | |
| 176 | E6 | | --Cl | | |

Таблица 1



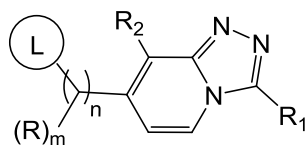
| | | | | | |
|-----|-------|--|-------------------|--|---|
| 177 | E13 | | --CF ₃ | | |
| 178 | E6 | | --Cl | | |
| 179 | E6 | | --Cl | | |
| 180 | E13 | | --CF ₃ | | S-енантиомер OR: -138,4° (589 нм, 0,51 мас./об. %, ДМФ, 20°C) |
| 181 | E6 | | --Cl | | S-енантиомер OR: 26,2° (589 нм, 0,52 мас./об. %, ДМФ, 20°C) |
| 182 | E182* | | --CF ₃ | | R-енантиомер OR: -131,7° (589 нм, 0,63 мас./об. %, ДМФ, 20°C) |
| 183 | E13 | | --CF ₃ | | |
| 184 | E6 | | --Cl | | R-енантиомер OR: -28,6° (589 нм, 0,53 мас./об. %, ДМФ, 20°C) |
| 185 | E13 | | --CF ₃ | | |
| 186 | E6 | | --Cl | | цис |
| 187 | E6 | | --CH ₃ | | |

Таблиця 1



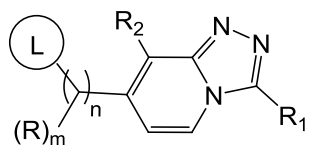
| | | | | | |
|-----|------|-----------------------------------|-------------------|--|--|
| 188 | E212 | | --CF ₃ | | |
| 189 | E13 | | --CF ₃ | | |
| 190 | E6 | | --Cl | | |
| 191 | E1 | --CH ₂ CF ₃ | --Cl | | S-енантиомер OR: 63,4° (589 нм, 0,54 мас./об. %, ДМФ, 20°C) |
| 192 | E1 | --CH ₂ CF ₃ | --Cl | | R-енантиомер |
| 193 | E13 | | --CF ₃ | | |
| 194 | E13 | | --CF ₃ | | |
| 195 | E13 | | --CF ₃ | | |
| 196 | E13 | | --CF ₃ | | |
| 197 | E13 | | --CF ₃ | | |
| 198 | E13 | | --CF ₃ | | |
| 199 | E13 | | --CF ₃ | | |

Таблица 1



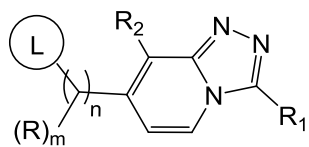
| | | | | | |
|-----|-------|--|-------------------|--|--|
| 200 | E200* | | --CF ₃ | | |
| 201 | E13 | | --CF ₃ | | |
| 202 | E13 | | --CF ₃ | | |
| 203 | E13 | | --CF ₃ | | |
| 204 | E204* | | --CH ₃ | | |
| 205 | E206 | | --CN | | |
| 206 | E206* | | --CN | | |
| 207 | E207* | | --Br | | |
| 208 | E6 | | --Cl | | цис-а OR: -93,1° (589 нм, 0,55 мас./об. %, MeOH, 20°C) |
| 209 | E13 | | --CF ₃ | | цис-а OR: -226° (589 нм, с 0,59 мас./об. %, MeOH, 20°C) |
| 210 | E6 | | --Cl | | |
| 211 | E6 | | --Cl | | цис-б OR: 112,5° (589 нм, 0,59 мас./об. %, MeOH, 20°C) |
| 212 | E13 | | --CF ₃ | | цис-б OR: 229° (589 нм, 0,58 мас./об. %, MeOH, 20°C) |

Таблица 1



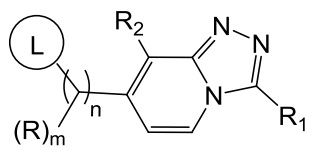
| | | | | | |
|-----|-------------------|--|-------------------|--|----------|
| 213 | E6 | | --Cl | | |
| 214 | E214*; E2986-A | | --CF ₃ | | ,1,8 HCl |
| 215 | E6 | | --Cl | | |
| 216 | E13 | | --CF ₃ | | |
| 217 | E6 | | --CF ₃ | | ,1HCl |
| 218 | E6 | | --Cl | | |
| 219 | E232 | | --CF ₃ | | |
| 220 | E232 | | --CF ₃ | | |
| 221 | E224 | | --CF ₃ | | |
| 222 | E6 | | --Cl | | |
| 223 | E6 | | --Cl | | ЦИС |
| 224 | E224* | | --CF ₃ | | |

Таблица 1



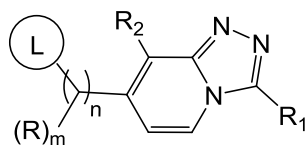
| | | | | | |
|-----|------|--|-------------------|--|--|
| 225 | E224 | | --Cl | | |
| 226 | E224 | | --Cl | | |
| 227 | E13 | | --CF ₃ | | |
| 228 | E6 | | --Cl | | |
| 229 | E224 | | --Cl | | |
| 230 | E224 | | --CF ₃ | | |
| 231 | E13 | | --CF ₃ | | |
| 232 | E224 | | --CF ₃ | | |
| 233 | E13 | | --CF ₃ | | |
| 234 | E224 | | --CF ₃ | | |
| 235 | E224 | | --Cl | | |
| 236 | E13 | | --CF ₃ | | |

Таблица 1



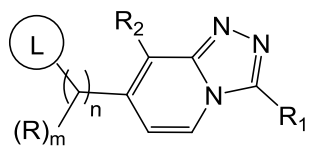
| | | | | | |
|-----|-------|--|-------------------|--|--|
| 237 | E224 | | --Cl | | |
| 238 | E13 | | --CF ₃ | | |
| 239 | E224 | | --Cl | | |
| 240 | E224 | | --Cl | | |
| 241 | E224 | | --Cl | | |
| 242 | E6 | | --Cl | | |
| 243 | E224 | | --CF ₃ | | |
| 244 | E244* | | --CF ₃ | | |
| 245 | E224 | | --CF ₃ | | |
| 246 | E224 | | --CF ₃ | | |
| 247 | E224 | | --CF ₃ | | |
| 248 | E224 | | --CF ₃ | | |
| 249 | E224 | | --CF ₃ | | |

Таблица 1



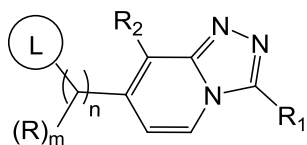
| | | | | | |
|-----|--------|--|-------------------|--|--|
| 250 | E250* | | --CF ₃ | | |
| 251 | E298-A | | --CF ₃ | | |
| 252 | E224 | | --CF ₃ | | |
| 253 | E224 | | --CF ₃ | | |
| 254 | E224 | | --CF ₃ | | |
| 255 | E224 | | --Cl | | |
| 256 | E224 | | --Cl | | |
| 257 | E224 | | --Cl | | |
| 258 | E224 | | --Cl | | |
| 259 | E224 | | --Cl | | |
| 260 | E198-A | | --CF ₃ | | |
| 261 | E224 | | --Cl | | |
| 262 | E224 | | --CF ₃ | | |

Таблица 1



| | | | | | |
|-----|--------|--|-------------------|--|-----------------|
| 263 | E298-A | | --CF ₃ | | |
| 264 | E224 | | --Cl | | |
| 265 | E298-A | | --CF ₃ | | |
| 266 | E298-A | | --CF ₃ | | рац-(2α,3α,3α)□ |
| 267 | E298-A | | --CF ₃ | | |
| 268 | E298-A | | --CF ₃ | | |
| 269 | E298-A | | --CF ₃ | | |
| 270 | E282 | | --Cl | | |
| 271 | E281 | | --Cl | | |
| 272 | E282 | | --Cl | | |
| 273 | E282 | | --Cl | | |
| 274 | E298-A | | --CF ₃ | | |

Таблиця 1



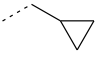
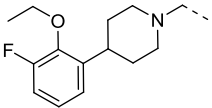
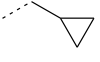
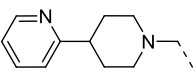
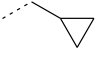
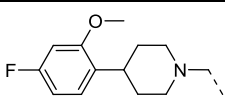
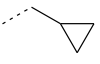
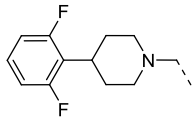
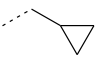
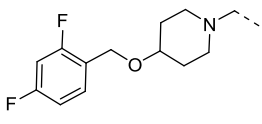
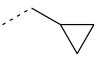
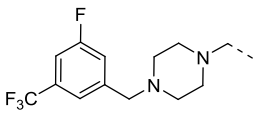
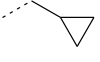
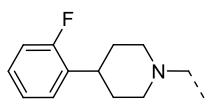
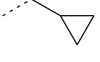
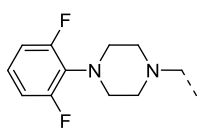
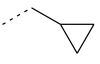
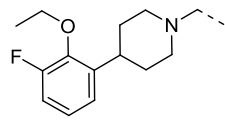
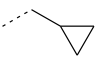
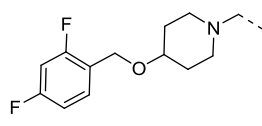
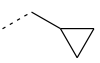
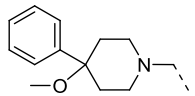
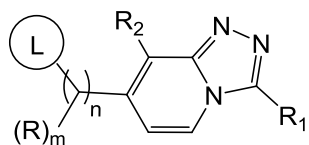
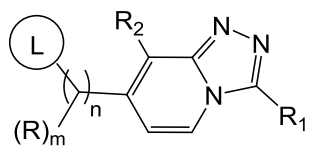
| | | | | | |
|-----|--------|---|-------------------|--|--|
| 275 | E298-A |  | --CF ₃ |  | |
| 276 | E298-A |  | --CF ₃ |  | |
| 277 | E298-A |  | --CF ₃ |  | |
| 278 | E298-A |  | --CF ₃ |  | |
| 279 | E298-A |  | --CF ₃ |  | |
| 280 | E6 |  | --Cl |  | |
| 281 | E282 |  | --Cl |  | |
| 282 | E282* |  | --Cl |  | |
| 283 | E282 |  | --Cl |  | |
| 284 | E282 |  | --Cl |  | |
| 285 | E282 |  | --Cl |  | |

Таблица 1



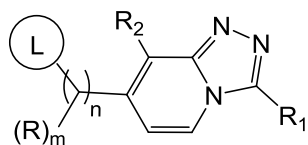
| | | | | | |
|-----|--------|-----------------------------------|-------------------|--|-----------------|
| 286 | E282 | | --Cl | | |
| 287 | E298-A | | --CF ₃ | | |
| 288 | E282 | | --Cl | | |
| 289 | E282 | | --Cl | | |
| 290 | E282 | | --Cl | | рац-(2α,3α,3α)□ |
| 291 | E1 | --CH ₂ CF ₃ | --Cl | | |
| 292 | E224 | | -Cl | | |
| 293 | E6 | | -Cl | | |
| 294 | E224 | | -Cl | | |
| 295 | E250 | | -Cl | | |
| 296 | E298-A | | --CF ₃ | | |
| 297 | E297* | | --CF ₃ | | 1,1HCl |
| 298 | E298* | | --CF ₃ | | |

Таблица 1



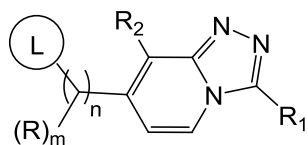
| | | | | | |
|-----|--------|--|------------------|--|--|
| 299 | E282 | | -Cl | | |
| 300 | E282 | | -Cl | | |
| 301 | E298-A | | -CF ₃ | | |
| 302 | E282 | | -Cl | | |
| 303 | E282 | | -Cl | | |
| 304 | E6 | | -Cl | | |
| 305 | E13 | | -CF ₃ | | |
| 306 | E13 | | -CF ₃ | | |
| 307 | E224 | | -Cl | | |
| 308 | E13 | | -CF ₃ | | |
| 309 | E6 | | -Cl | | |

Таблица 1



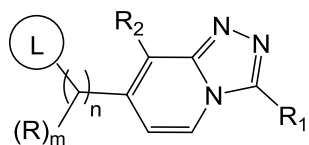
| | | | | | |
|-----|--------|------------------------------------|-------------------|--|--|
| 310 | E6 | | -Cl | | |
| 311 | E1 | --CH ₂ -CF ₃ | -Cl | | |
| 312 | E1 | --CH ₂ -CF ₃ | -Cl | | |
| 313 | E282 | | -Cl | | |
| 314 | E282 | | -Cl | | |
| 315 | E298-A | | -CF ₃ | | |
| 316 | E250 | | --CH ₃ | | |
| 317 | E250 | | --CH ₃ | | |
| 318 | E250 | | --CH ₃ | | |
| 319 | E250 | | -CF ₃ | | |
| 320 | E250 | | -CF ₃ | | |
| 321 | E250 | | -CF ₃ | | |
| 322 | E250 | | -CF ₃ | | |

Таблица 1



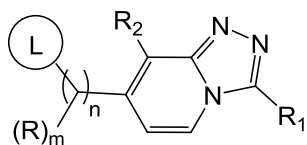
| | | | | | |
|-----|--------|--|-------------------|--|-----------------|
| 323 | E250 | | -CF ₃ | | |
| 324 | E250 | | -CF ₃ | | |
| 325 | E250 | | -CF ₃ | | |
| 326 | E250 | | -CF ₃ | | |
| 327 | E250 | | -CF ₃ | | |
| 328 | E250 | | -CF ₃ | | |
| 329 | E250 | | -CF ₃ | | |
| 330 | E250 | | -CF ₃ | | |
| 331 | E298-A | | --CF ₃ | | |
| 332 | E298-A | | --CF ₃ | | |
| 333 | E6 | | --Cl | | |
| 334 | E250 | | -CF ₃ | | рац-(2α,3α,3α)□ |

Таблица 1



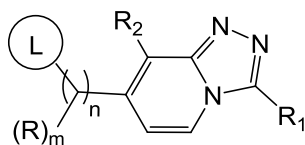
| | | | | | |
|-----|------|--|------------------|--|-----------------|
| 335 | E250 | | -CH ₃ | | рац-(2α,3α,3α)□ |
| 336 | E250 | | -CF ₃ | | |
| 337 | E250 | | -CF ₃ | | рац-(2α,3α,3α)□ |
| 338 | E250 | | -CF ₃ | | рац-(2α,3α,3α)□ |
| 339 | E250 | | -CF ₃ | | .HCl |
| 340 | E250 | | -CF ₃ | | .HCl |
| 341 | E250 | | -CF ₃ | | |
| 342 | E250 | | -CF ₃ | | |
| 343 | | | -CF ₃ | | .HCl |
| 344 | E250 | | -CF ₃ | | |
| 345 | E250 | | -CF ₃ | | рац-(2α,3α,3α)□ |
| 346 | E250 | | -CF ₃ | | |

Таблица 1



| | | | | | |
|-----|------|--|------------------|--|-----------------|
| 347 | E250 | | -CF ₃ | | |
| 348 | E250 | | -CH ₃ | | |
| 349 | E250 | | -CF ₃ | | |
| 350 | E250 | | -CF ₃ | | рац-(2α,3α,3α)□ |
| 351 | E250 | | -CF ₃ | | |
| 352 | E250 | | -CF ₃ | | |
| 353 | E250 | | -CF ₃ | | |
| 354 | E250 | | -CF ₃ | | |
| 355 | E250 | | -CF ₃ | | |
| 356 | E250 | | -CF ₃ | | |
| 357 | E250 | | -Cl | | |
| 358 | E207 | | -Br | | |

Таблиця 1



| | | | | | |
|-----|------|--|------------------|--|--|
| 359 | E250 | | -CF ₃ | | |
| 360 | E250 | | -CF ₃ | | |
| 361 | E250 | | -CF ₃ | | |
| 362 | E250 | | -CF ₃ | | |
| 363 | E250 | | -Cl | | |
| 364 | E250 | | -Cl | | |
| 365 | E250 | | -CF ₃ | | |
| 366 | E250 | | -CF ₃ | | |
| 367 | E250 | | -CF ₃ | | |
| 368 | E250 | | -Cl | | |

С. Аналітичний розділ

Точки плавлення

Величини є максимальними значеннями, та їх отримано з експериментальними похибками, які обумовлено цим аналітичним способом. Для ряду сполук точки плавлення визначали у відкритих капілярних трубках або на приладах Mettler FP62 або на Mettler FP81HT-FP90. Точки плавлення вимірювали із градієнтом температури 10 °С/хвил. Максимальна температура була 300 °С. Точку плавлення зчитували із цифрового дисплея.

Оптична ротація

Величини вимірювали на поляриметрі Perkin-Elmer 341 із натрієвою лампою як далі зазначено: $[\alpha]_D^{25}$ (г/100 мл, розчинник).

PXMC

Для характеристики PXMC сполук заявленого винаходу застосовували наступні способи.

Загальна процедура А (для МС-приладів Waters MS instruments)

Характеристики ВЕРХ визначали, застосовуючи систему HP 1100 (Agilent Technologies), яка містить насос (четвертинний або бінарний) з дегазатором, автоматичним відбірником проби, термостатом для колонки, DAD та колонкою, яку точно описано в наступних способах нижче. Потік із колонки відокремлено до МС-спектрометра. Детектор МС скомпоновано з витоком іонізації ES або подвійним витоком іонізації ESCI (ES, поєднаний з атмосферним тиском CI). Азот застосовували як газ для розпилювання. Температуру джерела підтримували при 140 °С. Збір даних здійснювали за програмою MassLynx-Openlynx software.

Загальна процедура В (для МС-приладу Agilent MS instrument (MSD))

Вимірювання ВЕРХ здійснювали, застосовуючи систему HP 1100 (Agilent Technologies), яка містить подвійний насос із дегазатором, автоматичний відбірник проби, термостат для колонки, DAD та колонку, яку точно описано в наступних способах нижче. Потік із колонки відокремлено до МС-спектрометра. Детектор МС скомпоновано з подвійним витоком іонізації ESCI (ES, поєднаний з атмосферним тиском CI). Азот застосовували як газ для розпилювання. Температуру джерела підтримували при 100 °С. Збір даних здійснювали за програмою Chemsation-Agilent Data Browser software.

Загальна процедура С (для МС-приладів Waters MS instruments (Acquity SQD))

Вимірювання UPLC (зверх-ефективна рідинна хроматографія) здійснювали, застосовуючи систему Acquity UPLC (Waters), яка містить пристрій для відбору проби, подвійний насос із дегазатором, термостат для чотирьох колонок, DAD та колонку, яку точно описано в наступних способах нижче. Потік із колонки застосовували без відокремлення до детектора МС. Детектор МС скомпоновано з подвійним витоком іонізації ESCI (ES, поєднаний з атмосферним тиском CI). Азот застосовували як газ для розпилювання. Температуру джерела підтримували при 140 °С. Збір даних здійснювали за програмою MassLynx-Openlynx software.

Спосіб 1

Додатково до загальної процедури В: реверсно-фазову ВЕРХ робили на картриджі XDB-C18 (1,8 мкм, 2,1 × 30 мм) від Agilent, при 60°C зі швидкістю потоку 1 мл/хвил., при 60°C. Застосовані параметри градієнту: 90 % А (0,5 г/л розчин NH₄Ac), 5 % В (CH₃CN), 5 % С (MeOH) до 50 % В та 50 % С за 6,5 хвил., до 100 % В при 7 хвил., та збалансовували до вихідних умов при 7,5 хвил. до 9,0 хвил. Об'єм ін'єкції 2 мкл. HRMS (детектор TOF) застосовували тільки в способі позитивної іонізації скануванням від 100 до 750 за 0,5 сек., застосовуючи тривалість утримування 0,1 сек. Капілярний голковий вольтаж дорівнював 2,5 кВ та піковий вольтаж дорівнював 20 В. Лейцин-енкефалін – стандартна речовина, яку застосовували для калібрування синхронізації маси.

Спосіб 2

Додатково до загальної процедури А: реверсно-фазову ВЕРХ робили на колонці Sunfire-C18 (2,5 мкм, 2,1 × 30 мм) від Waters, зі швидкістю потоку 1,0 мл/хвил., при 60°C. Застосовані параметри градієнту: 95 % А (0,5 г/л розчин NH₄Ac+5 % CH₃CN), 2,5 % В (CH₃CN), 2,5 % С (MeOH) до 50 % В, 50 % С за 6,5 хвил., підтримували до 7,0 хвил. та збалансовували до вихідних умов при 7,3 хвил. до 9,0 хвил. Об'єм ін'єкції 2 мкл. HRMS (детектор TOF) отримували скануванням від 100 до 750 у 0,5 сек., застосовуючи тривалість утримування 0,3 сек. Капілярний голковий вольтаж дорівнював 2,5 кВ для способу позитивної іонізації та 2,9 кВ для способу негативної іонізації. Піковий вольтаж дорівнював 20 В для способів позитивної та негативної іонізації. Лейцин-енкефалін – стандартна речовина, яку застосовували для калібрування синхронізації маси.

Спосіб 3

Додатково до загальної процедури А: реверсно-фазову ВЕРХ робили на колонці Sunfire-C18 (2,5 мкм, 2,1 × 30 мм) від Waters, зі швидкістю потоку 1,0 мл/хвил., при 60°C. Застосовані параметри градієнту: 95 % А (0,5 г/л розчин NH₄Ac+5 % CH₃CN), 5 % В (CH₃CN) до 100 % В у 6,5 хвил., підтримували до 7,0 хвил. та збалансовували до вихідних умов при 7,3 хвил. до 9,0 хвил. Об'єм ін'єкції 2 мкл. Дані HRMS (детектор TOF) отримували скануванням від 100 до 750 у 0,5 сек., застосовуючи тривалість утримування 0,3 сек. Капілярний голковий вольтаж дорівнював 2,5 кВ для способу позитивної іонізації та 2,9 кВ для способу негативної іонізації. Піковий вольтаж дорівнював 20 В для способів позитивної та негативної іонізації. Лейцин-енкефалін – стандартна речовина, яку застосовували для калібрування синхронізації маси.

Спосіб 4

Додатково до загальної процедури А: реверсно-фазову ВЕРХ робили на колонці Sunfire-C18 (2,5 мкм, 2,1 × 30 мм) від Waters, зі швидкістю потоку 1,0 мл/хвил., при 60°C без відокремлення

до детектору МС. Застосовані параметри градієнту: 95 % А (0,5 г/л розчин $\text{NH}_4\text{Ac}+5\% \text{CH}_3\text{CN}$), 5 % В (суміш $\text{CH}_3\text{CN} / \text{MeOH}$, 1/1), до 100 % В у 5,0 хвил., підтримували до 5,15 хвил. та збалансовували до вихідних умов при 5,30 хвил. до 7,0 хвил. Об'єм ін'єкції 2 мкл. Дані LRMS (одно-квадрупольний детектор SQD) отримували в способі позитивної іонізації скануванням від 100 до 1000 у 0,1 сек., застосовуючи внутрішньо-каналну затримку 0,08 сек. Капілярний голковий вольтаж дорівнював 3 кВ. Піковий вольтаж дорівнював 20 В та 50 В для способу позитивної іонізації та 30V для способу негативної іонізації.

Спосіб 5

Додатково до загальної процедури А: реверсно-фазову ВЕРХ робили на колонці Sunfire-C18 (2,5 мкм, 2,1 × 30 мм) від Waters, зі швидкістю потоку 1,0 мл/хвил., при 60°C без відокремлення до детектору МС. Застосовані параметри градієнту: 95 % А (0,5 г/л розчин $\text{NH}_4\text{Ac}+5\% \text{CH}_3\text{CN}$), 5 % В (суміш $\text{CH}_3\text{CN} / \text{MeOH}$, 1/1), до 100 % В при 6,5 хвил., підтримували до 7,0 хвил. та збалансовували до вихідних умов при 7,3 хвил. до 9,0 хвил. Об'єм ін'єкції 2 мкл. Дані LRMS (одно-квадрупольний детектор SQD) отримували скануванням від 100 до 1000 у 0,1 сек., застосовуючи внутрішньо-каналну затримку 0,08 сек. Капілярний голковий вольтаж дорівнював 3 кВ. Піковий вольтаж дорівнював 20 В для способу позитивної іонізації та 30 В для способу негативної іонізації.

Спосіб 6

Додатково до загальної процедури А: реверсно-фазову ВЕРХ робили на колонці XBridge-C18 (2,5 мкм, 2,1 × 30 мм) від Waters, зі швидкістю потоку 1,0 мл/хвил., при 60°C без відокремлення до детектору МС. Застосовані параметри градієнту: 95 % А (0,5 г/л розчин $\text{NH}_4\text{Ac}+5\% \text{CH}_3\text{CN}$), 5 % В (суміш $\text{CH}_3\text{CN} / \text{MeOH}$, 1/1), до 100 % В у 6,5 хвил., підтримували до 7,0 хвил. та збалансовували до вихідних умов при 7,3 хвил. до 9,0 хвил. Об'єм ін'єкції 2 мкл. Дані LRMS (одно-квадрупольний детектор SQD) отримували скануванням від 100 до 1000 у 0,1 сек., застосовуючи внутрішньо-каналну затримку 0,08 сек. Капілярний голковий вольтаж дорівнював 3 кВ. Піковий вольтаж дорівнював 20 В для способу позитивної іонізації та 30 В для способу негативної іонізації.

Спосіб 7

Додатково до загальної процедури В: реверсно-фазову ВЕРХ робили на колонці Eclipse Plus-C18 (3,5 мкм, 2,1 × 30 мм) від Agilent, зі швидкістю потоку 1,0 мл/хвил., при 60°C без відокремлення до детектору МС. Застосовані параметри градієнту: 95 % А (0,5 г/л розчин $\text{NH}_4\text{Ac}+5\% \text{CH}_3\text{CN}$), 5 % В (суміш $\text{CH}_3\text{CN} / \text{MeOH}$, 1/1), до 100 % В у 5,0 хвил., підтримували до 5,15 хвил. та збалансовували до вихідних умов при 5,30 хвил. до 7,0 хвил. Об'єм ін'єкції 2 мкл. Дані LRMS (одно-квадрупольний детектор SQD) отримували скануванням від 100 до 1000 у 0,1 сек., застосовуючи внутрішньо-каналну затримку 0,08 сек. Капілярний голковий вольтаж дорівнював 3 кВ. Піковий вольтаж дорівнював 20 В для способу позитивної іонізації та 30 В для способу негативної іонізації.

Спосіб 8

Додатково до загальної процедури В: реверсно-фазову ВЕРХ робили на колонці Eclipse Plus-C18 (3,5 мкм, 2,1 × 30 мм) від Agilent, зі швидкістю потоку 1,0 мл/хвил., при 60°C без відокремлення до детектору МС. Застосовані параметри градієнту: 95 % А (0,5 г/л розчин $\text{NH}_4\text{Ac}+5\% \text{CH}_3\text{CN}$), 5 % В (суміш $\text{CH}_3\text{CN} / \text{MeOH}$, 1/1), до 100 % В при 6,5 хвил., підтримували до 7,0 хвил. та збалансовували до вихідних умов при 7,3 хвил. до 9,0 хвил. Об'єм ін'єкції 2 мкл. Дані LRMS (одно-квадрупольний детектор SQD) отримували скануванням від 100 до 1000 у 0,1 сек., застосовуючи внутрішньо-каналну затримку 0,08 сек. Капілярний голковий вольтаж дорівнював 3 кВ. Піковий вольтаж дорівнював 20 В для способу позитивної іонізації та 30 В для способу негативної іонізації.

Спосіб 9

Додатково до загальної процедури В: реверсно-фазову ВЕРХ робили на колонці Eclipse Plus-C18 (3,5 мкм, 2,1 × 30 мм) від Agilent, зі швидкістю потоку 1,0 мл/хвил., при 60°C без відокремлення до детектору МС. Застосовані параметри градієнту: 95 % А (0,5 г/л розчин амоній ацетату + 5 % CH_3CN), 5 % В (CH_3CN), до 100 % В при 6,5 хвил., підтримували до 7,0 хвил. та збалансовували до вихідних умов при 7,3 хвил. до 9,0 хвил. Об'єм ін'єкції 2 мкл. Дані мас-спектру низького розділення (одно-квадрупольний детектор SQD) отримували скануванням від 100 до 1000 у 0,1 сек., застосовуючи внутрішньо-каналну затримку 0,08 сек. Капілярний голковий вольтаж дорівнював 3 кВ. Піковий вольтаж дорівнював 20 В для способу позитивної іонізації та 30 В для способу негативної іонізації.

Спосіб 10

Додатково до загальної процедури С: реверсно-фазову UPLC робили на колонці BEH-C18 (1,7 мкм, 2,1 × 50 мм) від Waters, зі швидкістю потоку 0,8 мл/хвил., при 60°C без відокремлення

до детектору МС. Застосовані параметри градієнту: 95 % А (0,5 г/л розчин NH_4Ac +5 % CH_3CN), 5 % В (суміш CH_3CN / MeOH , 1/1), до 20 % А, 80 % В у 6,3 хвил., до 100 % В у 6,85 хвил., підтримували до 7,50 хвил. та збалансовували до вихідних умов при 7,75 хвил. до 9,0 хвил. Об'єм ін'єкції 0,5 мкл. Дані LRMS (одно-квадрупольний детектор SQD) отримували скануванням від 100 до 1000 у 0,1 сек., застосовуючи внутрішньо-каналъну затримку 0,08 сек. Капілярний голковий вольтаж дорівнював 3 кВ. Піковий вольтаж дорівнював 20 В для способу позитивної іонізації та 30 В для способу негативної іонізації.

Спосіб 11

Додатково до загальної процедури С: реверсно-фазову UPLC робили на колонці BEH-C18 (1,7 мкм, 2,1 × 50 мм) від Waters, зі швидкістю потоку 0,8 мл/хвил., при 60°C без відокремлення до детектору МС. Застосовані параметри градієнту: 95 % А (0,5 г/л розчин NH_4Ac +5 % CH_3CN), 5 % В (суміш CH_3CN / MeOH , 1/1), до 20 % А, 80 % В у 4,9 хвил., до 100 % В у 5,3 хвил., підтримували до 5,8 хвил. та збалансовували до вихідних умов при 6,0 хвил. до 7,0 хвил. Об'єм ін'єкції 0,5 мкл. Дані LRMS (одно-квадрупольний детектор SQD) отримували скануванням від 100 до 1000 у 0,1 сек., застосовуючи внутрішньо-каналъну затримку 0,08 сек. Капілярний голковий вольтаж дорівнював 3 кВ. Піковий вольтаж дорівнював 20 В для способу позитивної іонізації та 30 В для способу негативної іонізації.

Спосіб 12

Додатково до загальної процедури С: реверсно-фазову UPLC робили на колонці BEH-C18 (1,7 мкм, 2,1 × 50 мм) від Waters, зі швидкістю потоку 1,0 мл/хвил., при 50°C без відокремлення до детектору МС. Застосовані параметри градієнту: 95 % А (0,5 г/л розчин амоній ацетату + 5 % CH_3CN), 5 % В (CH_3CN), до 40 % А, 60 % В у 4,4 хвил., – 5 % А, 95 % В у 5,6 хвил., підтримували до 5,8 хвил. та збалансовували до вихідних умов при 6,0 хвил. до 7,0 хвил. Об'єм ін'єкції 0,5 мкл. Мас-спектр низького розділення (одно-квадрупольний детектор SQD) отримували скануванням від 100 до 1000 у 0,1 сек., застосовуючи внутрішньо-каналъну затримку 0,08 сек. Капілярний голковий вольтаж дорівнював 3 кВ. Піковий вольтаж дорівнював 25 В для способу позитивної іонізації та 30 В для способу негативної іонізації.

Спосіб 13

Додатково до загальної процедури С: реверсно-фазову UPLC робили на колонці BEH-C18 (1,7 мкм, 2,1 × 50 мм) від Waters, зі швидкістю потоку 1,0 мл/хвил., при 50°C без відокремлення до детектору МС. Застосовані параметри градієнту: 95 % А (0,5 г/л розчин амоній ацетату + 5 % ацетонітрил), 5 % В (ацетонітрил), до 40 % А, 60 % В у 2,8 хвил., – 5 % А, 95 % В у 3,6 хвил., підтримували до 3,8 хвил. та збалансовували до вихідних умов при 4,0 хвил. до 5,0 хвил. Об'єм ін'єкції 0,5 мкл. Мас-спектр низького розділення (одно-квадрупольний детектор SQD) отримували скануванням від 100 до 1000 у 0,1 сек., застосовуючи внутрішньо-каналъну затримку 0,08 сек. Капілярний голковий вольтаж дорівнював 3 кВ. Піковий вольтаж дорівнював 25 В для способу позитивної іонізації та 30 В для способу негативної іонізації.

Спосіб 14

Додатково до загальної процедури С: реверсно-фазову UPLC робили на колонці BEH-C18 (1,7 мкм, 2,1 × 50 мм) від Waters, зі швидкістю потоку 1,0 мл/хвил., при 50°C без відокремлення до детектору МС. Застосовані параметри градієнту: 95 % А (0,5 г/л розчин амоній ацетату + 5 % ацетонітрил), 5 % В (ацетонітрил), до 40 % А, 60 % В у 6,0 хвил., – 5 % А, 95 % В у 7,6 хвил., підтримували до 7,80 хвил. та збалансовували до вихідних умов при 8,0 хвил. до 9,0 хвил. Об'єм ін'єкції 0,5 мкл. Мас-спектр низького розділення (одно-квадрупольний детектор SQD) отримували скануванням від 100 до 1000 у 0,1 сек., застосовуючи внутрішньо-каналъну затримку 0,08 сек. Капілярний голковий вольтаж дорівнював 3 кВ. Піковий вольтаж дорівнював 25 В для способу позитивної іонізації та 30 В для способу негативної іонізації.

Спосіб 15

Додатково до загальної процедури С: реверсно-фазову UPLC робили на колонці BEH-C18 (1,7 мкм, 2,1 × 50 мм) від Waters, зі швидкістю потоку 1,0 мл/хвил., при 50°C без відокремлення до детектору МС. Застосовані параметри градієнту: 95 % А (0,5 г/л розчин амоній ацетату + 5 % ацетонітрил), 5 % В (ацетонітрил), до 40 % А, 60 % В у 3,8 хвил., – 5 % А, 95 % В у 4,6 хвил., підтримували до 5,0 хвил. Об'єм ін'єкції 2 мкл. Мас-спектр низького розділення (одно-квадрупольний детектор SQD) отримували скануванням від 100 до 1000 у 0,1 сек., застосовуючи внутрішньо-каналъну затримку 0,08 сек. Капілярний голковий вольтаж дорівнював 3 кВ. Піковий вольтаж дорівнював 25 В для способу позитивної іонізації та 30 В для способу негативної іонізації.

Спосіб 16

Додатково до загальної процедури С: реверсно-фазову UPLC робили на колонці BEH-C18 (1,7 мкм, 2,1 × 50 мм) від Waters, зі швидкістю потоку 1,0 мл/хвил., при 50°C без відокремлення

до детектору МС. Застосовані параметри градієнту: 95 % А (0,5 г/л розчин амоній ацетату + 5 % ацетонітрил), 5 % В (ацетонітрил), до 40 % А, 60 % В у 7,0 хвил., – 5 % А, 95 % В у 8,6 хвил., підтримували до 9,0 хвил. Об'єм ін'єкції 2 мкл. Мас-спектр низького розділення (одно-квадрольний детектор SQD) отримували скануванням від 100 до 1000 у 0,1 сек., застосовуючи внутрішньо-каналну затримку 0,08 сек. Капілярний голковий вольтаж дорівнював 3 кВ. Піковий вольтаж дорівнював 25 В для способу позитивної іонізації та 30 В для способу негативної іонізації.

Загальна процедура D

Вимірювання ВЕРХ здійснювали, застосовуючи систему Alliance HT 2790 (Waters), яка містить четвертинний насос з дегазатором, автоматичний відбірник проби, термостатовану колонку (при 40 °С, якщо не вказано інакше), DAD та колонку, яку точно описано в наступних способах нижче. Потік з колонки відокремлено до МС-спектрометра. Детектор МС скомпоновано з джерелом іонізації ES. Мас-спектр отримували скануванням від 100 до 1000 у 1 сек., застосовуючи тривалість утримування 0,1 сек. Капілярний голковий вольтаж дорівнював 3 кВ та джерело температури тримали при 140 °С. Азот застосовували як газ для розпилювання. Збір даних здійснювали за інформаційною системою Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Спосіб 17

Додатково до загальної процедури D: Нагрівач колонки тримали при 45 °С. Реверсно-фазову ВЕРХ робили на колонці Atlantis C18 (3,5 мкм, 4,6 × 100 мм) зі швидкістю потоку 1,6 мл/хвил. Для перебігу застосовували дві мобільні фази (мобільна фаза А: 70 % MeOH+30 % H₂O; мобільна фаза В: 0,1 % мурашина кислота у H₂O/MeOH 95/5), умова градієнту – від 100 % В до 5 % В+95 % А у 9 хвил. та дотримання цих умов протягом 3 хвил. Застосовували об'єм ін'єкції 10 мкл. Піковий вольтаж дорівнював 10 В для способу позитивної іонізації та 20 В для способу негативної іонізації.

Спосіб 18

Додатково до загальної процедури D: реверсно-фазову ВЕРХ робили на колонці Xterra MC C18 (3,5 мкм, 4,6 × 100 мм) зі швидкістю потоку 1,6 мл/хвил. Застосовували три мобільні фази (мобільна фаза А: 95 % 25 мМ амоніацетат + 5 % ацетонітрил; мобільна фаза В: ацетонітрил; мобільна фаза С: метанол) для перебігу умови градієнту від 100 % А до 1 % А, 49 % В та 50 % С за 6,5 хвил., – 1 % А та 99 % В у 1 хвил. та дотримання цих умов протягом 1 хвил. та врівноважували зі 100 % протягом 1,5 хвил. Застосовували об'єм ін'єкції 10 мкл. Піковий вольтаж дорівнював 10 В для способу позитивної іонізації та 20 В для способу негативної іонізації.

Загальна процедура E

Вимірювання РХ здійснювали, застосовуючи систему Acquity UPLC (Waters), яка містить подвійний насос, оператор зразку, термостатовану колонку (при 55 °С), DAD та колонку, яку точно описано в наступних способах нижче. Потік з колонки відокремлено до МС-спектрометра. Детектор МС скомпоновано з джерелом іонізації ES. МС отримували скануванням від 100 до 1000 у 0,18 сек., застосовуючи тривалість утримування 0,02 сек. Капілярний голковий вольтаж дорівнював 3,5 кВ та джерело температури тримали при 140 °С. Азот застосовували як газ для розпилювання. Збір даних здійснювали за інформаційною системою Waters-Micromass MassLynx-Openlynx. Спосіб 19

Додатково до загальної процедури E: реверсно-фазову UPLC робили на колонці, шунтованій гідридом етилсульфоксану/діоксидом силіцію (БЕН) C18 (1,7 мкм, 2,1 × 50 мм; Waters Acquity) зі швидкістю потоку 0,8 мл/хвил. Дві мобільні фази (мобільна фаза А: 0,1 % мурашина кислота у H₂O/MeOH 95/5; мобільна фаза В: MeOH) застосовували для перебігу умови градієнту – від 95 % А та 5 % В до 5 % А та 95 % В у 1,3 хвил. та втримання протягом 0,2 хвил. Застосовували об'єм ін'єкції 0,5 мкл.

Піковий вольтаж дорівнював 10 В для способу позитивної іонізації та 20 В для способу негативної іонізації.

Результати аналітичних вимірювань показано в таблиці 2.

Таблиця 2

Фізико-хімічні дані деяких сполук, час утримання (R_t) у хвил., максимум $[M+H]^+$
(протонована молекула), спосіб РХМС та т.пл. (точка плавлення у °C).
(не.визн. = не визначали)

| Сп. No. | т.пл. (°C) | $[M+H]^+$ | R_t (хвил.) | РХМС Спосіб |
|---------|------------|-----------|---------------|-------------|
| 1 | 181,8 | 381 | 4,43 | 6 |
| 2 | не.визн. | 419 | 8,48 | 17 |
| 3 | >300 | 413 | 8,27 | 17 |
| 4 | не.визн. | 403 | 3,96 | 11 |
| 5 | не.визн. | 371 | 4,27 | 2 |
| 6 | 194,5 | 395 | 4,27 | 5 |
| 7 | не.визн. | 425 | 4,12 | 2 |
| 8 | >300 | 423 | 3,53 | 3 |
| 9 | не.визн. | 369 | 4,00 | 3 |
| 10 | не.визн. | 332 | 3,46 | 2 |
| 11 | 300 | 403 | 3,71 | 5 |
| 12 | не.визн. | 477 | 4,21 | 11 |
| 13 | не.визн. | 358 | 3,88 | 1 |
| 14 | не.визн. | 358 | 3,94 | 1 |
| 15 | 276,7 | 435 | 2,43 | 12 |
| 16 | 269,1 | 423 | 3,03 | 12 |
| 17 | >300 | 429 | 3,17 | 12 |
| 18 | 153,7 | 437 | 3,92 | 9 |
| 19 | не.визн. | 318 | 3,21 | 1 |
| 20 | 300 | 386 | 3,82 | 1 |
| 21 | не.визн. | 380 | 3,85 | 2 |
| 22 | 228,6 | 395 | 4,64 | 2 |
| 23 | не.визн. | 394 | 4,14 | 2 |
| 24 | не.визн. | 348 | 3,62 | 2 |
| 25 | 227,7 | 341 | 4,34 | 2 |
| 26 | 194,1 | 367 | 3,69 | 11 |
| 27 | не.визн. | 434 | 4,19 | 2 |
| 28 | >300 | 346 | 3,03 | 11 |
| 29 | >300 | 344 | 2,87 | 11 |
| 30 | 186,1 | 409 | 3,79 | 11 |
| 31 | 237,5 | 412 | 3,32 | 11 |
| 32 | не.визн. | 424 | 4,27 | 6 |
| 33 | не.визн. | 368 | 3,90 | 6 |
| 34 | не.визн. | 372 | 4,40 | 2 |
| 35 | >300 | 360 | 3,18 | 11 |
| 36 | не.визн. | 387 | 4,09 | 5 |
| 37 | не.визн. | 469 | 4,88 | 5 |
| 38 | 203,3 | 429 | 3,74 | 11 |
| 39 | >300 | 435 | 4,05 | 11 |
| 40 | не.визн. | 376 | 2,99 | 11 |
| 41 | 176,5 | 403 | 3,83 | 11 |
| 42 | не.визн. | 385 | 8,08 | 17 |
| 43 | не.визн. | 401 | 4,78 | 5 |
| 44 | 219 | 433 | 3,32 | 11 |
| 45 | не.визн. | 433 | 3,13 | 11 |
| 46 | >300 | 415 | 4,03 | 4 |
| 47 | не.визн. | 368 | 2,66 | 11 |
| 48 | не.визн. | 398 | 3,58 | 11 |
| 49 | 231,1 | 395 | 1,55 | 11 |
| 50 | 236,1 | 395 | 1,93 | 11 |

Таблиця 2

Фізико-хімічні дані деяких сполук, час утримання (R_t) у хвил., максимум $[M+H]^+$
(протонована молекула), спосіб РХМС та т.пл. (точка плавлення у °C).
(не.визн. = не визначали)

| Сп. No. | т.пл. (°C) | $[M+H]^+$ | R_t (хвил.) | РХМС Спосіб |
|---------|------------|-----------|---------------|-------------|
| 51 | не.визн. | 434 | 3,98 | 2 |
| 52 | 249,3 | 505 | 3,96 | 4 |
| 53 | не.визн. | 401 | 4,10 | 9 |
| 54 | не.визн. | 404 | 2,96 | 11 |
| 55 | не.визн. | 415 | 4,72 | 2 |
| 56 | 230,7 | 396 | 3,51 | 5 |
| 57 | не.визн. | 406 | 3,48 | 7 |
| 58 | >300 | 461 | 3,48 | 7 |
| 59 | не.визн. | 426 | 3,60 | 7 |
| 60 | не.визн. | 469 | 3,60 | 7 |
| 61 | 259 | 443 | 3,87 | 7 |
| 62 | не.визн. | 486 | 3,63 | 7 |
| 63 | 232,2 | 398 | 3,15 | 8 |
| 64 | не.визн. | 404 | 3,38 | 8 |
| 65 | не.визн. | 443 | 3,70 | 11 |
| 66 | не.визн. | 375 | 4,40 | 2 |
| 67 | не.визн. | 389 | 4,65 | 2 |
| 68 | не.визн. | 432 | 3,65 | 11 |
| 69 | не.визн. | 401 | 3,04 | 11 |
| 70 | не.визн. | 493 | 4,12 | 11 |
| 71 | 230,7 | 409 | 3,95 | 3 |
| 72 | не.визн. | 430 | 3,80 | 11 |
| 73 | не.визн. | 461 | 3,36 | 7 |
| 74 | не.визн. | 360 | 3,5 | 3 |
| 75 | >300 | 399 | 3,28 | 12 |
| 76 | >300 | 402 | 3,03 | 12 |
| 77 | не.визн. | 429 | 3,15 | 12 |
| 78 | 231,1 | 402 | 1,7 | 13 |
| 79 | 207,9 | 445 | 3,33 | 12 |
| 80 | 131 | 449 | 3,98 | 9 |
| 81 | >300 | 393 | 3,61 | 9 |
| 82 | не.визн. | 401 | 3,3 | 12 |
| 83 | не.визн. | 419 | 3,34 | 12 |
| 84 | не.визн. | 437 | 3,4 | 12 |
| 85 | не.визн. | 437 | 3,51 | 12 |
| 86 | не.визн. | 437 | 3,37 | 12 |
| 87 | >300 | 417 | 3,13 | 12 |
| 88 | 255,7 | 383 | 2,89 | 12 |
| 89 | 231,7 | 403 | 2,85 | 12 |
| 90 | не.визн. | 434 | 2,46 | 12 |
| 91 | не.визн. | 432 | 2,69 | 12 |
| 92 | не.визн. | 433 | 2,45 | 12 |
| 93 | 235,8 | 383 | 4,26 | 2 |
| 94 | не.визн. | 439 | 3,16 | 12 |
| 95 | 247,2 | 392 | 2,96 | 12 |
| 96 | 144,4 | 422 | 2,83 | 12 |
| 97 | >300 | 432 | 3,1 | 12 |
| 98 | 269,1 | 423 | 3,03 | 12 |
| 99 | >300 | 368 | 2,79 | 12 |
| 100 | 260,2 | 424 | 3,36 | 12 |
| 101 | 249,5 | 396 | 2,84 | 12 |

Таблиця 2

Фізико-хімічні дані деяких сполук, час утримання (R_t) у хвил., максимум $[M+H]^+$
(протонована молекула), спосіб РХМС та т.пл. (точка плавлення у °C).
(не.визн. = не визначали)

| Сп. No. | т.пл. (°C) | $[M+H]^+$ | R_t (хвил.) | РХМС Спосіб |
|---------|--------------|-----------|---------------|-------------|
| 102 | 252,4 | 369 | 2,6 | 12 |
| 103 | >300 | 400 | 3,18 | 12 |
| 104 | 235,4 | 423 | 8,5 | 17 |
| 105 | >300 | 396 | 3,29 | 12 |
| 106 | 209,43229,43 | 401 | 1,41 | 19 |
| 107 | 229,43 | 411 | 6,13 | 18 |
| 108 | не.визн. | 413 | 1,42 | 19 |
| 109 | не.визн. | 447 | 1,43 | 19 |
| 110 | 239,9 | 435 | 1,43 | 19 |
| 111 | не.визн. | 433 | 2,23 | 12 |
| 112 | 207,7 | 457 | 8,47 | 17 |
| 113 | 208,72 | 445 | 8,38 | 17 |
| 114 | 175,7 | 412 | 2,67 | 12 |
| 115 | 183,8 | 457 | 3,4 | 12 |
| 116 | 232,1 | 453 | 3,49 | 12 |
| 117 | 250,4 | 453 | 3,48 | 12 |
| 118 | >300 | 373 | 4,2 | 2 |
| 119 | не.визн. | 430 | 2,11 | 12 |
| 120 | 232,1 | 426 | 2,98 | 12 |
| 121 | 218,4 | 428 | 3,36 | 12 |
| 122 | 145,7 | 419 | 3,62 | 12 |
| 123 | 300 | 415 | 4,99 | 2 |
| 124 | не.визн. | 418 | 4,19 | 2 |
| 125 | не.визн. | 396 | 3,29 | 2 |
| 126 | 188,3 | 400 | 3,09 | 2 |
| 127 | 128,3 | 403 | 4,7 | 2 |
| 128 | 172,5 | 416 | 3,16 | 12 |
| 129 | 202,1 | 432 | 3,12 | 12 |
| 130 | >300 | 359 | 2,66 | 12 |
| 131 | 234 | 416 | 3,22 | 12 |
| 132 | 144,3 | 422 | 4,09 | 2 |
| 133 | >300 | 381 | 3,48 | 12 |
| 134 | 164,2 | 436 | 3,23 | 12 |
| 135 | 125,7 | 385 | 3,48 | 12 |
| 136 | 221,4 | 405 | 3,41 | 12 |
| 137 | не.визн. | 373 | 2,92 | 12 |
| 138 | не.визн. | 424 | 1,73 | 12 |
| 139 | не.визн. | 451 | 2,54 | 13 |
| 140 | не.визн. | 399 | 4,36 | 14 |
| 141 | 195,56 | 423 | 1,31 | 19 |
| 142 | не.визн. | 453 | 6,05 | 18 |
| 143 | 223,95 | 419 | 8,39 | 17 |
| 144 | 100,7 | 453 | 3,55 | 12 |
| 145 | >300 | 347 | 3,45 | 12 |
| 146 | >300 | 381 | 3,56 | 12 |
| 147 | не.визн. | 465 | 8,44 | 17 |
| 148 | >300 | 416 | 2,72 | 12 |
| 149 | 229,27 | 409 | 7,24 | 17 |
| 150 | не.визн. | 436 | 2,97 | 12 |
| 151 | 127,4 | 415 | 3,59 | 12 |
| 152 | 166,7 | 403 | 2,85 | 12 |

Таблиця 2

Фізико-хімічні дані деяких сполук, час утримання (R_t) у хвил., максимум $[M+H]^+$
(протонована молекула), спосіб РХМС та т.пл. (точка плавлення у $^{\circ}$ C).
(не.визн. = не визначали)

| Сп. No. | т.пл. ($^{\circ}$ C) | $[M+H]^+$ | R_t (хвил.) | РХМС Спосіб |
|---------|-----------------------|-----------|---------------|-------------|
| 153 | >300 | 438 | 3,22 | 12 |
| 154 | >300 | 403 | 3,58 | 12 |
| 155 | 137,6 | 420 | 3,13 | 12 |
| 156 | >300 | 389 | 2,27 | 12 |
| 157 | 162,6 | 408 | 2,99 | 12 |
| 158 | 178,9 | 466 | 2,62 | 12 |
| 159 | >300 | 373 | 3,81 | 12 |
| 160 | >300 | 429 | 4,01 | 12 |
| 161 | >300 | 396 | 2,24 | 12 |
| 162 | 112,3 | 450 | 3,5 | 12 |
| 163 | >300 | 450 | 3,41 | 12 |
| 164 | не.визн. | 424 | 3,17 | 12 |
| 165 | 185,5 | 432 | 2,18 | 12 |
| 166 | 137,5 | 464 | 2,39 | 13 |
| 167 | не.визн. | 418 | 2,15 | 12 |
| 168 | 166,2 | 381 | 4,52 | 14 |
| 169 | 182,3 | 415 | 3,64 | 12 |
| 170 | 160,8 | 384 | 1,46 | 13 |
| 171 | >300 | 361 | 2,66 | 13 |
| 172 | 144 | 398 | 2 | 12 |
| 173 | 268,8 | 353 | 2,11 | 13 |
| 174 | 178,3 | 387 | 2,18 | 13 |
| 175 | 180,4 | 416 | 2,16 | 13 |
| 176 | 164,1 | 400 | 2,19 | 13 |
| 177 | 235,5 | 417 | 2,69 | 13 |
| 178 | 238,8 | 382 | 2,03 | 13 |
| 179 | 147,5 | 418 | 2,16 | 13 |
| 180 | 84,2 | 452 | 2,51 | 13 |
| 181 | 281,2 | 418 | 2,4 | 13 |
| 182 | 147,5 | 452 | 2,5 | 13 |
| 183 | >300 | 434 | 2,3 | 13 |
| 184 | 269,7 | 418 | 2,41 | 13 |
| 185 | >300 | 415 | 2,63 | 13 |
| 186 | >300 | 430 | 2,31 | 13 |
| 187 | 193,3 | 415 | 2,46 | 13 |
| 188 | не.визн. | 478 | 2,59 | 13 |
| 189 | >300 | 406 | 2,03 | 13 |
| 190 | >300 | 372 | 1,93 | 13 |
| 191 | 218,2 | 446 | 2,48 | 13 |
| 192 | не.визн. | 446 | 2,48 | 13 |
| 193 | 160,2 | 433 | 2,64 | 13 |
| 194 | 148,4 | 433 | 2,59 | 13 |
| 195 | >300 | 437 | 2,55 | 13 |
| 196 | >300 | 438 | 2,32 | 13 |
| 197 | 137,4 | 433 | 2,58 | 13 |
| 198 | 201,9 | 402 | 1,58 | 13 |
| 199 | 199 | 416 | 1,68 | 13 |
| 200 | >300 | 475 | 2,69 | 13 |
| 201 | >300 | 478 | 2,64 | 13 |
| 202 | >300 | 492 | 2,85 | 13 |
| 203 | >300 | 452 | 2,37 | 13 |

Таблиця 2

Фізико-хімічні дані деяких сполук, час утримання (R_t) у хвил., максимум $[M+H]^+$
(протонована молекула), спосіб РХМС та т.пл. (точка плавлення у °C).
(не.визн. = не визначали)

| Сп. No. | т.пл. (°C) | $[M+H]^+$ | R_t (хвил.) | РХМС Спосіб |
|---------|------------|-----------|---------------|-------------|
| 204 | 283,5 | 383 | 2,4 | 13 |
| 205 | не.визн. | 380 | 2,16 | 13 |
| 206 | не.визн. | 381 | 2,24 | 13 |
| 207 | 281,5 | 411 | 2,4 | 13 |
| 208 | 187,5 | 381 | 9,18 | 17 |
| 209 | 182,5 | 415 | 9,01 | 17 |
| 210 | 184,5 | 444 | 3,59 | 12 |
| 211 | 186,7 | 381 | 1,35 | 19 |
| 212 | 181 | 415 | 9,02 | 17 |
| 213 | >300 | 458 | 2,08 | 13 |
| 214 | 255,4 | 415 | 2,75 | 13 |
| 215 | не.визн. | 418 | 2,01 | 13 |
| 216 | не.визн. | 430 | 2,11 | 13 |
| 217 | не.визн. | 430 | 2,11 | 13 |
| 218 | не.визн. | 450 | 2,37 | 13 |
| 219 | 128 | 483 | 2,75 | 13 |
| 220 | 191,4 | 471 | 2,79 | 13 |
| 221 | 170,5 | 447 | 2,84 | 13 |
| 222 | не.визн. | 396 | 1,91 | 13 |
| 223 | 188,4 | 442 | 2,26 | 13 |
| 224 | 141,5 | 452 | 3,16 | 15 |
| 225 | 188 | 449 | 3,14 | 15 |
| 226 | 124,3 | 413 | 3,13 | 15 |
| 227 | не.визн. | 452 | 2,72 | 15 |
| 228 | 189 | 396 | 2,02 | 15 |
| 229 | >300 | 388 | 2,02 | 15 |
| 230 | не.визн. | 430 | 1,77 | 15 |
| 231 | 147,8 | 492 | 2,7 | 15 |
| 232 | 241,9 | 492 | 3,28 | 15 |
| 233 | не.визн. | 466 | 9,38 | 17 |
| 234 | 153,4 | 451 | 3,58 | 15 |
| 235 | 201,3 | 417 | 3,16 | 15 |
| 236 | не.визн. | 438 | 1,11 | 19 |
| 237 | 258,7 | 437 | 3,07 | 15 |
| 238 | >300 | 444 | 2,26 | 15 |
| 239 | 163,7 | 440 | 3,35 | 15 |
| 240 | 259,3 | 418 | 2,76 | 15 |
| 241 | 203,9 | 373 | 2,54 | 15 |
| 242 | 206,3 | 410 | 2,07 | 15 |
| 243 | >300 | 474 | 3,66 | 15 |
| 244 | 142,3 | 429 | 3,61 | 15 |
| 245 | 259,7 | 445 | 3,47 | 15 |
| 246 | 186,2 | 446 | 2,86 | 15 |
| 247 | не.визн. | 474 | 5,4 | 16 |
| 248 | 181,4 | 447 | 3,63 | 15 |
| 249 | 94,5 | 447 | 3,57 | 15 |
| 250 | 179,2 | 433 | 3,26 | 15 |
| 251 | 150.,4 | 417 | 2,39 | 15 |
| 252 | >300 | 418 | 2,23 | 15 |
| 253 | 167,2 | 427 | 3,23 | 15 |
| 254 | 209 | 432 | 2,8 | 15 |

Таблиця 2

Фізико-хімічні дані деяких сполук, час утримання (R_t) у хвил., максимум $[M+H]^+$
(протонована молекула), спосіб РХМС та т.пл. (точка плавлення у °C).
(не.визн. = не визначали)

| Сп. No. | т.пл. (°C) | $[M+H]^+$ | R_t (хвил.) | РХМС Спосіб |
|---------|------------|-----------|---------------|-------------|
| 255 | 182,1 | 395 | 3,17 | 15 |
| 256 | 288,1 | 384 | 1,81 | 15 |
| 257 | 120,4 | 413 | 3,15 | 15 |
| 258 | 251,8 | 393 | 2,86 | 15 |
| 259 | 216 | 420 | 3,06 | 15 |
| 260 | >300 | 439 | 3,56 | 15 |
| 261 | 129,4 | 413 | 3,2 | 15 |
| 262 | 199,2 | 454 | 3,43 | 15 |
| 263 | 174,4 | 464 | 2,93 | 15 |
| 264 | 157,6 | 412 | 2,45 | 15 |
| 265 | 175,5 | 478 | 3,55 | 15 |
| 266 | >300 | 413 | 3,5 | 15 |
| 267 | 197,1 | 446 | 2,93 | 15 |
| 268 | 143,1 | 445 | 3,16 | 15 |
| 269 | 182,7 | 452 | 3,32 | 15 |
| 270 | 275,1 | 412 | 2,5 | 15 |
| 271 | 175,5169,7 | 405 | 3,13 | 15 |
| 272 | 169,7 | 430 | 2,55 | 15 |
| 273 | 155,7 | 444 | 3,18 | 15 |
| 274 | 151 | 433 | 3,49 | 15 |
| 275 | 157,7 | 477 | 3,72 | 15 |
| 276 | 143,2 | 416 | 2,36 | 15 |
| 277 | 162 | 463 | 3,54 | 15 |
| 278 | 186,2 | 451 | 3,55 | 15 |
| 279 | 126 | 481 | 3,32 | 15 |
| 280 | 161 | 468 | 3,16 | 15 |
| 281 | 179,4 | 399 | 3,06 | 15 |
| 282 | 180,4 | 418 | 2,94 | 15 |
| 283 | 185,1 | 443 | 3,3 | 15 |
| 284 | 147,6 | 447 | 2,89 | 15 |
| 285 | 153,3 | 411 | 2,71 | 15 |
| 286 | 190,7 | 383 | 1,45 | 15 |
| 287 | не.визн. | 449 | 3,76 | 15 |
| 288 | 175 | 382 | 1,88 | 15 |
| 289 | 295,7 | 429 | 3,1 | 15 |
| 290 | 174,6 | 379 | 3,2 | 15 |
| 291 | 144,6 | 441 | 3,18 | 15 |
| 292 | 176,6 | 398 | 2,31 | 15 |
| 293 | не.визн. | 413 | 3,7 | 12 |
| 294 | 150,4 | 411 | 2,99 | 15 |
| 295 | 182,1 | 417 | 2,64 | 15 |
| 296 | 174,4 | 464 | 2,93 | 15 |
| 297 | не.визн. | 401 | 3,48 | 12 |
| 298 | 144,6 | 415 | 3,46 | 15 |
| 299 | 132,1 | 440 | 2,95 | 15 |
| 300 | 199 | 417 | 3,14 | 15 |
| 301 | не.визн. | 464 | 3,19 | 15 |
| 302 | не.визн. | 430 | 2,8 | 15 |
| 303 | 189,2 | 415 | 3,32 | 15 |
| 304 | 165 | 518 | 3,51 | 15 |
| 305 | не.визн. | 502 | 3,32 | 15 |

Таблиця 2

Фізико-хімічні дані деяких сполук, час утримання (R_t) у хвил., максимум $[M+H]^+$
(протонована молекула), спосіб РХМС та т.пл. (точка плавлення у °C).
(не.визн. = не визначали)

| Сп. No. | т.пл. (°C) | $[M+H]^+$ | R_t (хвил.) | РХМС Спосіб |
|---------|------------|-----------|---------------|-------------|
| 306 | не.визн. | 427 | 3,65 | 15 |
| 307 | 154,5 | 399 | 0,87 | 19 |
| 308 | 229,2 | 416 | 1,83 | 12 |
| 309 | 177,2 | 439 | 3,36 | 12 |
| 310 | 255,1 | 423 | 3,38 | 12 |
| 311 | 119,9 | 441 | 3,24 | 15 |
| 312 | 122,8 | 441 | 3,18 | 15 |
| 313 | 150,9 | 433 | 2,89 | 15 |
| 314 | 261,3 | 383 | 1,98 | 15 |
| 315 | не.визн. | 467 | 3,28 | 15 |
| 316 | 166,8 | 361 | 2,77 | 15 |
| 317 | 126,4 | 398 | 2,71 | 15 |
| 318 | 154,4 | 397 | 3,02 | 15 |
| 3199 | 138,4 | 389 | 3,15 | 15 |
| 320 | 185,3 | 426 | 2,85 | 15 |
| 321 | 172,4 | 425 | 3,3 | 15 |
| 322 | 152,9 | 403 | 3,4 | 15 |
| 323 | 145,9 | 440 | 3,09 | 15 |
| 324 | 152,2 | 439 | 3,52 | 15 |
| 325 | 133,7 | 417 | 3,66 | 15 |
| 326 | 145,8 | 454 | 3,36 | 15 |
| 327 | 147,1 | 453 | 3,77 | 15 |
| 328 | не.визн. | 417 | 4,38 | 7 |
| 329 | 142 | 454 | 4,15 | 7 |
| 330 | 131 | 453 | 4,46 | 7 |
| 331 | не.визн. | 417 | 1,9 | 15 |
| 332 | не.визн. | 463 | 3,53 | 15 |
| 333 | 256,4 | 414 | 2,6 | 15 |
| 334 | >300 | 387 | 3,22 | 15 |
| 335 | >300 | 359 | 3,14 | 15 |
| 336 | 155,6 | 407 | 3,15 | 15 |
| 337 | 209,5 | 401 | 3,45 | 15 |
| 338 | 146 | 415 | 3,7 | 15 |
| 339 | не.визн. | 455 | 3,54 | 15 |
| 340 | 162,9 | 456 | 3,09 | 15 |
| 341 | не.визн. | 491 | 3,88 | 15 |
| 342 | 161,9 | 452 | 3,17 | 15 |
| 343 | >300 | 419 | 3,41 | 15 |
| 344 | 139,8 | 435 | 4,32 | 2 |
| 345 | 138,6 | 415 | 4,49 | 2 |
| 346 | 150,2 | 421 | 3,19 | 15 |
| 347 | не.визн. | 435 | 4,36 | 2 |
| 348 | не.визн. | 379 | 3,56 | 15 |
| 349 | не.визн. | 437 | 4,14 | 2 |
| 350 | 123,8 | 417 | 3,43 | 15 |
| 351 | >300 | 452 | 3,27 | 15 |
| 352 | 210,8 | 452 | 3,19 | 15 |
| 353 | 156,3 | 452 | 3,15 | 15 |
| 354 | 205,5 | 480 | 3,71 | 15 |
| 355 | не.визн. | 468 | 4,39 | 1 |
| 356 | не.визн. | 468 | 4,39 | 1 |

Таблиця 2

Фізико-хімічні дані деяких сполук, час утримання (R_t) у хвил., максимум $[M+H]^+$
(протонована молекула), спосіб РХМС та т.пл. (точка плавлення у °C).
(не.визн. = не визначали)

| Сп. No. | т.пл. (°C) | $[M+H]^+$ | R_t (хвил.) | РХМС Спосіб |
|---------|------------|-----------|---------------|-------------|
| 357 | 151,2 | 450 | 4,07 | 7 |
| 359 | 130 | 453 | 2,92 | 15 |
| 360 | 140,8 | 435 | 2,62 | 15 |
| 361 | 131,8 | 451 | 3,04 | 15 |
| 362 | 126 | 481 | 3,32 | 15 |
| 363 | 183,5 | 419 | 4,19 | 8 |
| 364 | 172,4 | 401 | 2,2 | 15 |
| 365 | 142,6 | 466 | 3,36 | 15 |
| 366 | 161,6 | 468 | 4,31 | 7 |
| 367 | 177,6 | 466 | 4,25 | 7 |
| 368 | 182,1 | 417 | 2,64 | 15 |

Ядерний магнітний резонанс (ЯМР)

Спектр 1H ЯМР сполук реєстрували на спектрометрі Bruker 360, на Bruker DPX-400 або на Bruker AV-500 зі стандартною послідовністю імпульсів, в режимі при 360 МГц, 400 МГц та 500 МГц, відповідно. Хімічні зсуви (δ) надано в частинах на мільйон (млн $^{-1}$) спадають від тетраметилсилану (TMS), який застосовували як внутрішній стандарт.

Сп. No. 1: 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ млн $^{-1}$ 0,30-0,40 (m, 2 H), 0,59-0,67 (m, 2 H), 1,15-1,25 (m, 1 H), 1,79 (qd, J=12,1, 3,5 Гц, 2 H), 1,86 (br d, J=10,7 Гц, 2 H), 2,29 (td, J=11,6, 2,3 Гц, 2 H), 2,55 (tt, J=11,8, 3,9 Гц, 1 H), 2,97 (br d, J=11,3 Гц, 2 H), 3,08 (d, J=6,6 Гц, 2 H), 3,73 (сек., 2 H), 7,18 (d, J=6,9 Гц, 1 H), 7,19-7,22 (m, 1 H), 7,22-7,28 (m, 2 H), 7,28-7,34 (m, 2 H), 7,88 (d, J=7,2 Гц, 1 H).

Сп. No. 2: 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ млн $^{-1}$ 0,27-0,41 (m, 2 H), 0,57-0,70 (m, 2 H), 1,11-1,22 (m, 1 H), 2,08-2,19 (m, 2 H), 2,20-2,31 (m, 1 H), 2,36 (td, J=13,2, 5,1 Гц, 1 H), 3,06 (d, J=6,5 Гц, 2 H), 3,33-3,43 (m, 2 H), 3,43-3,55 (m, 2 H), 6,83 (d, J=7,6 Гц, 1 H), 7,31-7,37 (m, 1 H), 7,38-7,48 (m, 4 H), 7,98 (d, J=7,6 Гц, 1 H).

Сп. No. 3: 1H ЯМР (360 МГц, $CDCl_3$) δ млн $^{-1}$ 2,11-2,22 (m, 2 H), 2,30 (td, J=13,2, 4,8 Гц, 1 H), 2,41 (td, J=13,3, 4,9 Гц, 1 H), 3,39 (td, J=12,2, 2,0 Гц, 2 H), 3,53-3,64 (m, 2 H), 4,04 (q, J=9,9 Гц, 2 H), 6,90 (d, J=7,3 Гц, 1 H), 7,31-7,38 (m, 1 H), 7,38-7,50 (m, 4 H), 7,91 (d, J=7,7 Гц, 1 H).

Сп. No. 4: 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ млн $^{-1}$ 0,97 (t, J=7,3 Гц, 3 H), 1,42-1,53 (m, 2 H), 1,78-1,87 (m, 2 H), 1,87-2,02 (m, 4 H), 2,65-2,78 (m, 1 H), 2,99-3,08 (m, 2 H), 3,12-3,24 (m, 2 H), 3,61 (br d, J=12,5 Гц, 2 H), 6,76 (d, J=7,6 Гц, 1 H), 7,20-7,30 (m, 3 H), 7,30-7,39 (m, 2 H), 7,81 (d, J=7,9 Гц, 1 H).

Сп. No. 5: 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ млн $^{-1}$ 1,20 (t, J=7,1 Гц, 3 H), 1,93-2,07 (m, 4 H), 2,65-2,79 (m, 1 H), 2,96-3,10 (m, 2 H), 3,54 (q, J=6,9 Гц, 2 H), 3,75 (br d, J=12,5 Гц, 2 H), 5,02 (сек., 2 H), 6,78 (d, J=7,6 Гц, 1 H), 7,21-7,31 (m, 3 H), 7,32-7,38 (m, 2 H), 8,10 (d, J=7,4 Гц, 1 H).

Сп. No. 6: 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ млн $^{-1}$ 0,31-0,36 (m, 2 H), 0,58-0,66 (m, 2 H), 1,14-1,21 (m, 1 H), 1,90 (br d, J=12,1 Гц, 2 H), 2,20 (td, J=13,0, 4,6 Гц, 2 H), 3,06 (d, J=6,6 Гц, 2 H), 3,33 (td, J=12,1, 2,0 Гц, 2 H), 3,48-3,57 (m, 2 H), 5,13 (сек., 2 H), 6,81 (d, J=7,5 Гц, 1 H), 7,20-7,28 (m, 2 H), 7,29-7,36 (m, 2 H), 7,86 (d, J=7,5 Гц, 1 H).

Сп. No. 7: 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ млн $^{-1}$ 0,27-0,37 (m, 2 H), 0,56-0,66 (m, 2 H), 1,12-1,21 (m, 1 H), 1,72 (сек., 6 H), 1,91 (br d, J=11,3 Гц, 2 H), 2,01 (сек., 1 H), 2,00-2,10 (m, 2 H), 2,98-3,08 (m, 2 H), 3,04 (d, J=6,94 Гц, 2 H), 3,70 (br d, J=11,6 Гц, 2 H), 3,80-3,91 (m, 1 H), 6,78 (d, J=7,5 Гц, 1 H), 7,14-7,20 (m, 1 H), 7,26-7,32 (m, 1 H), 7,42 (dd, J=7,9, 1,0 Гц, 1 H), 7,46 (dd, J=7,8, 0,9 Гц, 1 H), 7,86 (d, J=7,5 Гц, 1 H).

Сп. No. 8: 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ млн $^{-1}$ 1,91 (br d, J=12,3 Гц, 2 H), 2,20 (td, J=13,0, 4,7 Гц, 2 H), 3,38 (td, J=12,1, 1,8 Гц, 2 H), 3,51-3,65 (m, 2 H), 4,03 (q, J=9,7 Гц, 2 H), 5,14 (сек., 2 H), 6,89 (d, J=7,4 Гц, 1 H), 7,18-7,27 (m, 2 H), 7,29-7,37 (m, 2 H), 7,88 (d, J=7,6 Гц, 1 H).

Сп. No. 9: 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ млн $^{-1}$ 1,00 (d, J=6,5 Гц, 6 H), 1,73-1,88 (m, 2 H), 1,96 (br d, J=10,6 Гц, 2 H), 2,09-2,21 (m, 1 H), 2,87 (tt, J=12,1, 3,5 Гц, 1 H), 3,01 (d, J=7,2 Гц, 2 H), 3,22-3,32 (m, 2 H), 4,04 (br d, J=12,5 Гц, 2 H), 7,19-7,26 (m, 1 H), 7,27-7,39 (m, 5 H), 8,68 (d, J=7,6 Гц, 1 H).

Сп. No. 10: 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ млн $^{-1}$ 1,31 (t, J=7,5 Гц, 3 H), 1,77 (qd, J=12,6, 3,8 Гц, 2 H), 1,95 (br d, J=11,3 Гц, 2 H), 2,86-2,95 (m, 1 H), 3,00 (q, J=7,5 Гц, 2 H), 3,34-3,42 (m, 2 H), 4,32 (br d, J=13,3 Гц, 2 H), 6,96 (d, J=7,8 Гц, 1 H), 7,19-7,25 (m, 1 H), 7,26-7,37 (m, 4 H), 8,34 (d, J=8,1 Гц, 1 H).

H).

Сп. No. 11: ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 1,84-1,99 (m, 2 H), 2,08 (dd, J=12,4, 1,4 Гц, 2 H), 2,42-2,57 (m, 4 H), 2,86 (tt, J=12,1, 3,6 Гц, 2 H), 3,40 (td, J=12,8, 1,9 Гц, 2 H), 3,63-3,72 (m, 4 H), 4,01 (сек., 2 H), 4,33 (br d, J=13,3 Гц, 2 H), 6,60 (d, J=8,1 Гц, 1 H), 7,22-7,27 (m, 3 H), 7,30-7,37 (m, 2 H), 8,28 (d, J=7,8 Гц, 1 H).

Сп. No. 12: ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 1,52-1,67 (m, 2 H), 1,69-1,86 (m, 4 H), 1,96 (br d, J=10,9 Гц, 2 H), 2,10-2,23 (m, 2 H), 2,85-2,98 (m, 3 H), 3,33-3,46 (m, 3 H), 3,99 (сек., 2 H), 4,34 (br d, J=13,4 Гц, 2 H), 7,02 (d, J=7,9 Гц, 1 H), 7,15-7,20 (m, 2 H), 7,20-7,25 (m, 2 H), 7,25-7,37 (m, 6 H), 8,45 (d, J=7,9 Гц, 1 H).

Сп. No. 13: ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 0,27-0,37 (m, 2 H), 0,56-0,69 (m, 2 H), 1,08-1,18 (m, 1 H), 1,85-1,98 (m, 2 H), 2,07 (br d, J=11,6 Гц, 2 H), 2,85 (tt, J=12,1, 3,5 Гц, 1 H), 3,00 (d, J=6,6 Гц, 2 H), 3,39 (td, J=12,8, 1,9 Гц, 2 H), 4,31 (br d, J=13,3 Гц, 2 H), 6,61 (d, J=7,8 Гц, 1 H), 7,22-7,27 (m, 3 H), 7,30-7,38 (m, 2 H), 7,85 (d, J=7,8 Гц, 1 H).

Сп. No. 14: ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 1,84-1,96 (m, 2 H), 2,06 (dd, J=13,1, 1,3 Гц, 2 H), 2,08-2,14 (m, 1 H), 2,14-2,26 (m, 1 H), 2,46-2,56 (m, 2 H), 2,57-2,68 (m, 2 H), 2,84 (tt, J=12,1, 3,6 Гц, 1 H), 3,38 (td, J=12,8, 1,9 Гц, 2 H), 3,72-3,82 (m, 1 H), 4,30 (br d, J=13,3 Гц, 2 H), 6,58 (d, J=7,8 Гц, 1 H), 7,21-7,27 (m, 3 H), 7,30-7,37 (m, 2 H), 7,67 (d, J=7,8 Гц, 1 H).

Сп. No. 15: ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 0,24-0,34 (m, 2 H), 0,53-0,64 (m, 2 H), 1,07-1,19 (m, 1 H), 2,38-2,48 (m, 2 H), 2,64 (d, J=12,7 Гц, 2 H), 2,91 (t, J=11,8 Гц, 2 H), 3,02 (d, J=6,6 Гц, 2 H), 3,51 (br. d, J=12,1 Гц, 2 H), 6,57 (d, J=7,5 Гц, 1 H), 7,36-7,42 (m, 1 H), 7,46 (t, J=7,7 Гц, 2 H), 7,49-7,53 (m, 2 H), 7,76 (d, J=7,2 Гц, 1 H).

Сп. No. 16: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 1,93 (br d, J=13,4 Гц, 2 H), 2,14-2,26 (m, 2 H), 3,02 (td, J=12,1, 2,3 Гц, 2 H), 3,61-3,70 (m, 2 H), 4,04 (q, J=9,9 Гц, 2 H), 4,48 (сек., 2 H), 6,84 (d, J=8,1 Гц, 1 H), 6,85 (d, J=7,4 Гц, 1 H), 6,94 (td, J=7,4, 0,9 Гц, 1 H), 7,19 (td, J=7,7, 1,3 Гц, 1 H), 7,24 (dd, J=7,4, 0,9 Гц, 1 H), 7,91 (d, J=7,4 Гц, 1 H).

Сп. No. 17: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 0,27-0,40 (m, 2 H), 0,56-0,69 (m, 2 H), 1,09-1,22 (m, 1 H), 1,89 (br d, J=13,6 Гц, 2 H), 2,14 (td, J=12,5, 3,7 Гц, 2 H), 3,06 (d, J=6,7 Гц, 2 H), 3,12 (br t, J=12,4 Гц, 2 H), 3,51 (br d, J=12,9 Гц, 2 H), 4,47 (сек., 2 H), 6,77 (d, J=7,6 Гц, 1 H), 6,84 (d, J=7,9 Гц, 1 H), 6,93 (td, J=7,5, 0,8 Гц, 1 H), 7,15-7,23 (m, 1 H), 7,20 (d, J=7,4 Гц, 1 H), 7,96 (d, J=7,6 Гц, 1 H).

Сп. No. 18: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 1,19 (d, J=6,0 Гц, 6 H), 2,08-2,19 (m, 2 H), 2,20-2,31 (m, 1 H), 2,36 (td, J=13,2, 5,1 Гц, 1 H), 3,39-3,46 (m, 2 H), 3,46-3,57 (m, 2 H), 3,70 (spt, J=6,1 Гц, 1 H), 5,03 (сек., 2 H), 6,84 (d, J=7,6 Гц, 1 H), 7,32-7,37 (m, 1 H), 7,39-7,47 (m, 4 H), 8,26 (d, J=7,9 Гц, 1 H).

Сп. No. 43: ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 0,28-0,39 (m, 2 H), 0,57-0,72 (m, 2 H), 1,06-1,22 (m, 1 H), 1,78-2,11 (m, 4 H), 2,72 (tt, J=11,5, 4,4 Гц, 1 H), 3,04 (d, J=6,6 Гц, 2 H), 3,18 (td, J=12,1, 2,0 Гц, 2 H), 3,62 (br. d, J=12,4 Гц, 2 H), 6,76 (d, J=7,5 Гц, 1 H), 7,21-7,28 (m, 3 H), 7,34 (t, J=7,7 Гц, 2 H), 7,92 (d, J=7,8 Гц, 1 H).

Сп. No. 297: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ млн $^{-1}$ 0,25-0,45 (m, 2 H), 0,45-0,70 (m, 2 H), 1,11-1,31 (m, 1 H), 1,76 (qd, J=12,5, 3,2 Гц, 2 H), 1,93 (br. d, J=11,1 Гц, 2 H), 2,91 (tt, J=11,8, 3,2 Гц, 1 H), 3,06 (d, J=6,7 Гц, 2 H), 3,46 (br. t, J=12,4 Гц, 2 H), 3,57 (br. сек., 1 H), 3,89 (br. d, J=12,7 Гц, 2 H), 7,18-7,24 (m, 1 H), 7,24-7,29 (m, 2 H), 7,29-7,36 (m, 2 H), 7,42 (d, J=7,9 Гц, 1 H), 8,66 (d, J=8,1 Гц, 1 H).

Сп. No. 100: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ млн $^{-1}$ 1,11 (сек., 6 H), 3,18 (сек., 2 H), 3,22-3,30 (m, 2 H), 3,30-3,40 (m, 2 H), 4,47 (q, J=10,8 Гц, 2 H), 7,06-7,24 (m, 4 H), 7,30 (d, J=7,4 Гц, 1 H), 7,31 (t, J=7,7 Гц, 1 H), 8,57 (d, J=7,4 Гц, 1 H).

Сп. No. 112: ^1H ЯМР (360 МГц, DMCO-d_6) δ млн $^{-1}$ 0,14-0,40 (m, 2 H), 0,40-0,66 (m, 2 H), 1,08-1,30 (m, 1 H), 1,48 (сек., 6 H), 1,67 (br. d, J=12,4 Гц, 2 H), 2,10 (td, J=12,3, 5,5 Гц, 2 H), 3,01 (d, J=6,6 Гц, 2 H), 3,39-3,54 (m, 4 H), 7,05 (d, J=8,1 Гц, 1 H), 7,18-7,44 (m, 4 H), 8,48 (d, J=7,7 Гц, 1 H).

Сп. No. 119: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 0,26-0,40 (m, 2 H), 0,51-0,70 (m, 2 H), 1,10-1,20 (m, 1 H), 1,93 (br. d, J=13,4 Гц, 2 H), 2,05-2,23 (m, 2 H), 3,06 (d, J=6,7 Гц, 2 H), 3,11 (t, J=11,3 Гц, 2 H), 3,48 (br. d, J=12,9 Гц, 2 H), 4,50 (сек., 2 H), 6,78 (d, J=7,6 Гц, 1 H), 6,88 (dd, J=7,2, 5,1 Гц, 1 H), 7,52 (dd, J=7,2, 1,4 Гц, 1 H), 7,99 (d, J=7,6 Гц, 1 H), 8,08 (dd, J=5,1, 1,4 Гц, 1 H).

Сп. No. 121: ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 0,24-0,38 (m, 2 H), 0,52-0,68 (m, 2 H), 0,95 (сек., 4 H), 1,05-1,21 (m, 1 H), 3,03 (d, J=6,6 Гц, 2 H), 3,20 (t, J=4,6 Гц, 2 H), 3,23 (br. сек., 2 H), 3,86 (t, J=4,6 Гц, 2 H), 6,69 (d, J=7,5 Гц, 1 H), 6,83 (t, J=7,2 Гц, 1 H), 7,05 (d, J=7,8 Гц, 2 H), 7,20-7,33 (m, 2 H), 7,91 (d, J=7,8 Гц, 1 H).

Сп. No. 123: ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 0,03-0,15 (m, 2 H), 0,42-0,52 (m, 2 H), 0,67-0,86 (m, 1 H), 1,77 (q, J=7,2 Гц, 2 H), 1,92 (qd, J=12,7, 3,8 Гц, 2 H), 1,94-2,01 (m, 2 H), 2,72 (tt, J=11,6, 4,0 Гц, 1 H), 3,14 (t, J=7,5 Гц, 2 H), 3,18 (ddd, J=12,1, 11,6, 2,0 Гц, 2 H), 3,61 (br. d, J=12,7 Гц, 2 H),

6,76 (d, J=7,8 Гц, 1 H), 7,21-7,27 (m, 3 H), 7,31-7,38 (m, 2 H), 7,86 (d, J=7,8 Гц, 1 H).

Сп. No. 139: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 1,55 (сек., 6 H), 1,72-1,95 (m, 2 H), 2,22 (td, J=12,9, 4,7 Гц, 2 H), 3,44 (td, J=12,4, 2,4 Гц, 2 H), 3,52-3,61 (m, 2 H), 4,02 (q, J=9,7 Гц, 2 H), 6,90 (d, J=7,4 Гц, 1 H), 7,10-7,22 (m, 2 H), 7,29-7,36 (m, 2 H), 7,87 (d, J=7,6 Гц, 1 H).

5 Сп. No. 145: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 0,26-0,43 (m, 2 H), 0,49-0,66 (m, 2 H), 1,12-1,24 (m, 1 H), 1,86-2,09 (m, 4 H), 2,60 (сек., 3 H), 2,61-2,73 (m, 1 H), 2,86-2,99 (m, 2 H), 3,05 (d, J=6,5 Гц, 2 H), 3,23-3,40 (m, 2 H), 6,79 (d, J=7,6 Гц, 1 H), 7,21-7,27 (m, 1 H), 7,27-7,32 (m, 2 H), 7,32-7,39 (m, 2 H), 7,81 (d, J=7,2 Гц, 1 H).

10 Сп. No. 147: ^1H ЯМР (360 МГц, DMCO-d_6) δ млн $^{-1}$ 0,14-0,40 (m, 2 H), 0,41-0,66 (m, 2 H), 1,01-1,31 (m, 1 H), 1,78 (br. d, J=13,2 Гц, 2 H), 2,34 (td, J=13,5, 5,1 Гц, 2 H), 3,03 (d, J=7,0 Гц, 2 H), 3,44 (br. t, J=12,4 Гц, 2 H), 3,48-3,58 (m, 2 H), 7,10 (d, J=7,7 Гц, 1 H), 7,55-7,64 (m, 1 H), 7,64-7,71 (m, 2 H), 7,71-7,78 (m, 1 H), 8,55 (d, J=7,7 Гц, 1 H).

15 Сп. No. 148: ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 0,23-0,37 (m, 2 H), 0,53-0,66 (m, 2 H), 1,05-1,18 (m, 1 H), 1,63 (сек., 3 H), 1,91 (ddd, J=13,2, 9,3, 3,5 Гц, 2 H), 2,41-2,55 (m, 2 H), 3,01 (d, J=6,6 Гц, 2 H), 3,21 (ddd, J=12,1, 9,2, 2,9 Гц, 2 H), 3,33-3,45 (m, 2 H), 6,69 (d, J=7,8 Гц, 1 H), 7,15 (ddd, J=7,5, 4,9, 0,9 Гц, 1 H), 7,33 (d, J=8,1 Гц, 1 H), 7,68 (td, J=7,7, 1,9 Гц, 1 H), 7,84 (d, J=7,8 Гц, 1 H), 8,60 (dd, J=4,6, 0,9 Гц, 1 H).

20 Сп. No. 153: ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 1,89 (qd, J=12,7, 3,2 Гц, 2 H), 1,92-2,01 (m, 2 H), 2,70 (tt, J=11,6, 4,0 Гц, 1 H), 3,16 (br. t, J=11,1 Гц, 2 H), 3,60 (br. d, J=12,7 Гц, 2 H), 4,65 (сек., 2 H), 6,69 (d, J=7,8 Гц, 1 H), 7,18 (dd, J=6,9, 5,2 Гц, 1 H), 7,21-7,27 (m, 3 H), 7,30-7,35 (m, 2 H), 7,36 (d, J=7,8 Гц, 1 H), 7,63 (td, J=7,7, 1,7 Гц, 1 H), 8,33 (d, J=7,8 Гц, 1 H), 8,51 (d, J=4,3 Гц, 1 H).

25 Сп. No. 171: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 0,24-0,44 (m, 2 H), 0,50-0,68 (m, 2 H), 1,10-1,30 (m, 1 H), 1,43 (t, J=7,5 Гц, 3 H), 1,84-2,08 (m, 4 H), 2,57-2,73 (m, 1 H), 2,83-2,99 (m, 2 H), 3,04 (br. d, J=6,7 Гц, 2 H), 3,13 (q, J=7,5 Гц, 2 H), 3,21 (d, J=12,0 Гц, 2 H), 6,81 (d, J=7,4 Гц, 1 H), 7,20-7,28 (m, 1 H), 7,28-7,32 (m, 2 H), 7,32-7,40 (m, 2 H), 7,81 (d, J=7,4 Гц, 1 H).

30 Сп. No. 159: ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 0,22-0,38 (m, 2 H), 0,52-0,66 (m, 2 H), 1,03-1,10 (m, 2 H), 1,14-1,24 (m, 1 H), 1,66-1,80 (m, 2 H), 1,90-2,04 (m, 4 H), 2,34 (tt, J=8,7, 5,5 Гц, 1 H), 2,59-2,75 (m, 1 H), 2,90-2,97 (m, 2 H), 2,99 (d, J=6,6 Гц, 2 H), 3,52 (br. d, J=11,8 Гц, 2 H), 6,76 (d, J=7,5 Гц, 1 H), 7,24 (t, J=7,2 Гц, 1 H), 7,27-7,31 (m, 2 H), 7,31-7,38 (m, 2 H), 7,72 (d, J=7,2 Гц, 1 H).

35 Сп. No. 182: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 0,26-0,45 (m, 2 H), 0,54-0,71 (m, 2 H), 1,07-1,20 (m, 1 H), 1,22 (d, J=6,5 Гц, 3 H), 3,06 (d, J=6,7 Гц, 2 H), 3,15-3,29 (m, 2 H), 3,30-3,41 (m, 2 H), 3,47 (dd, J=11,3, 3,0 Гц, 1 H), 3,49-3,58 (m, 1 H), 3,97-4,08 (m, 1 H), 6,29 (tt, J=8,8, 2,2 Гц, 1 H), 6,32-6,44 (m, 2 H), 6,78 (d, J=7,6 Гц, 1 H), 8,01 (d, J=7,6 Гц, 1 H).

Сп. No. 200: ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 0,27-0,39 (m, 2 H), 0,55-0,67 (m, 2 H), 1,09-1,19 (m, 1 H), 1,52 (сек., 6 H), 1,77 (d, J=12,4 Гц, 2 H), 2,12 (td, J=12,9, 4,5 Гц, 2 H), 3,05 (d, J=6,9 Гц, 2 H), 3,39 (br. d, J=12,1 Гц, 2 H), 3,54 (t, J=12,0 Гц, 2 H), 6,81 (dd, J=8,4, 2,0 Гц, 1 H), 6,82 (d, J=7,2 Гц, 1 H), 7,00 (td, J=8,5, 2,3 Гц, 1 H), 7,09 (dd, J=8,2, 4,8 Гц, 1 H), 7,94 (d, J=7,8 Гц, 1 H).

40 Сп. No. 204: ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 0,25-0,40 (m, 2 H), 0,47-0,66 (m, 2 H), 1,15-1,25 (m, 1 H), 1,84 (br. d, J=12,4 Гц, 2 H), 2,01 (qd, J=12,5, 3,8 Гц, 2 H), 2,68 (сек., 3 H), 2,84 (br. t, J=11,1 Гц, 2 H), 3,04 (tt, J=12,1, 3,8 Гц, 1 H), 3,06 (d, J=6,6 Гц, 2 H), 3,50 (br. d, J=11,6 Гц, 2 H), 6,79-6,88 (m, 2 H), 6,85 (d, J=7,2 Гц, 1 H), 6,93-7,03 (m, 1 H), 7,84 (d, J=7,2 Гц, 1 H).

Сп. No. 206: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 1,86-2,04 (m, 2 H), 2,05-2,15 (m, 2 H), 2,87 (tt, J=12,1, 3,8 Гц, 1 H), 3,40 (td, J=12,7, 2,3 Гц, 2 H), 4,26-4,41 (m, 2 H), 6,72 (d, J=7,9 Гц, 1 H), 7,22-7,28 (m, 3 H), 7,30-7,39 (m, 2 H), 8,10-8,17 (m, 2 H), 8,38 (d, J=7,6 Гц, 1 H), 8,72-8,79 (m, 2 H).

45 Сп. No. 207: ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 0,23-0,39 (m, 2 H), 0,47-0,67 (m, 2 H), 1,11-1,22 (m, 1 H), 1,92-2,11 (m, 4 H), 2,64-2,77 (m, 1 H), 2,99 (td, J=11,3, 3,5 Гц, 2 H), 3,06 (d, J=6,6 Гц, 2 H), 3,69 (br. d, J=11,8 Гц, 2 H), 6,75 (d, J=7,2 Гц, 1 H), 7,22-7,27 (m, 1 H), 7,28-7,32 (m, 2 H), 7,32-7,39 (m, 2 H), 7,89 (d, J=7,2 Гц, 1 H).

50 Сп. No. 224: ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 0,27-0,41 (m, 2 H), 0,56-0,70 (m, 2 H), 1,14-1,24 (m, 1 H), 2,69 (br. t, J=4,6 Гц, 4 H), 3,07 (br. t, J=4,0 Гц, 4 H), 3,10 (d, J=6,9 Гц, 2 H), 3,81 (d, J=1,2 Гц, 2 H), 6,72-6,85 (m, 2 H), 6,86-6,95 (m, 1 H), 7,40 (d, J=7,2 Гц, 1 H), 8,06 (d, J=7,2 Гц, 1 H).

55 Сп. No. 244: ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 0,25-0,41 (m, 2 H), 0,58-0,71 (m, 2 H), 1,15-1,24 (m, 1 H), 1,36 (d, J=6,4 Гц, 3 H), 1,54-1,67 (m, 1 H), 1,68-1,76 (m, 1 H), 1,77-1,89 (m, 1 H), 1,90-2,02 (m, 1 H), 2,07 (br. t, J=11,1 Гц, 1 H), 2,18 (td, J=11,4, 2,3 Гц, 1 H), 2,54 (tt, J=12,1, 3,8 Гц, 1 H), 2,59-2,69 (m, 1 H), 2,98-3,20 (m, 2 H), 3,33-3,46 (m, 1 H), 3,83-3,96 (m, 1 H), 7,17-7,22 (m, 1 H), 7,22 (d, J=7,2 Гц, 2 H), 7,31 (t, J=7,7 Гц, 2 H), 7,49 (d, J=7,2 Гц, 1 H), 8,06 (d, J=7,5 Гц, 1 H).

60 Сп. No. 250: ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 0,31-0,41 (m, 2 H), 0,59-0,69 (m, 2 H), 1,14-1,24 (m, 1 H), 2,02 (br. t, J=11,7 Гц, 2 H), 2,05-2,13 (m, 1 H), 2,17 (td, J=13,2, 4,8 Гц, 1 H), 2,65 (br. t, J=11,0 Гц, 2 H), 2,71-2,81 (m, 2 H), 3,11 (d, J=6,9 Гц, 2 H), 3,82 (d, J=1,4 Гц, 2 H), 7,29-7,34 (m, 1 H), 7,36-7,46 (m, 4 H), 7,39 (d, J=7,2 Гц, 1 H), 8,06 (d, J=7,2 Гц, 1 H).

Сп. No. 282: ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 0,27-0,41 (m, 2 H), 0,56-0,69 (m, 2 H), 1,14-1,25 (m, 1 H), 2,59-2,72 (m, 4 H), 3,09 (d, $J=6,6$ Гц, 2 H), 3,24 (br. сек., 4 H), 3,77 (сек., 2 H), 6,75-6,89 (m, 2 H), 6,88-6,99 (m, 1 H), 7,18 (d, $J=7,2$ Гц, 1 H), 7,89 (d, $J=7,2$ Гц, 1 H).

Сп. No. 298: ^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ млн $^{-1}$ 0,27-0,40 (m, 1 H), 0,45-0,62 (m, 2 H), 1,14-1,34 (m, 1 H), 1,94 (br. d, $J=13,3$ Гц, 2 H), 2,15-2,34 (m, 2 H), 2,81-2,95 (m, 1 H), 3,12 (d, $J=6,9$ Гц, 2 H), 3,16-3,33 (m, 2 H), 3,54 (br. d, $J=11,6$ Гц, 2 H), 4,61 (br. сек., 2 H), 7,17-7,29 (m, 3 H), 7,34 (t, $J=7,5$ Гц, 2 H), 7,88 (d, $J=7,2$ Гц, 1 H), 8,93 (d, $J=7,2$ Гц, 1 H), 11,22 (br. сек., 1 H).

Д. Фармакологічні приклади

Сполуки, запропоновані згідно із заявленим винаходом, є позитивними алостеричними модуляторами mGluR2. Виявлено, що ці сполуки підсилюють відгуки глутамату зв'язуванням до алостеричної області, відмінної від області зв'язування глутамату. Відгук mGluR2 на концентрацію глутамату підсилено у присутності сполук формули (I). Очікують, що сполуки формули (I) суттєво впливають на mGluR2 завдяки їх здатності підсилювати функцію рецептору. Поведінку позитивних алостеричних модуляторів тестували при mGluR2, застосовуючи спосіб аналізу зв'язування [^{35}S]GTP γ S, описаний нижче та придатний для ідентифікації таких сполук, та конкретніше – сполук формули (I), показаних в таблиці 3.

Аналіз зв'язування [^{35}S]GTP γ S

Аналіз зв'язування [^{35}S]GTP γ S базовано на функціональному мембранному аналізі, який застосовували для дослідження функції спряженого з G-білком рецептора (GPCR), за допомогою чого вимірювали інкорпорування нездатної до гідролізу форми GTP, [^{35}S]GTP γ S (гуанозин 5'-тріфосфат, мічений гама-випромінювальною ^{35}S). Субодниця G-білку α каталізує обмін гуанозин 5'-дифосфату (GDP) гуанозин трифосфатом (GTP) та при активації агоністом GPCR [^{35}S]GTP γ S стає уведеною та не може бути розщепленою для продовження обмінного циклу (Harper (1998) Current Protocols in Pharmacology 2,6,1-10, John Wiley & Sons, Inc.). Кількість уведеного радіоактивного [^{35}S]GTP γ S є безпосередньою мірою активності G-білку, та, отже, можна визначити активність агоністу. Показано, що рецептори MGLuR2 переважно сполучені з G α i-білком, це – переважне сполучення для цього способу, та, отже, це широко застосовували для дослідження активації рецепторів MGLuR2 у лініях рекомбінантної клітини та в тканинах. Тут ми описуємо застосування аналізу зв'язування [^{35}S]GTP γ S, застосовуючи мембрани від клітин, трансфектованих з рецептору mGluR2 людини та адаптованих від Schaffhauser et al. ((2003) Molecular Pharmacology 4:798-810) для виявлення здатностей сполук цього винаходу до позитивного алостеричного модулювання (PAM).

Отримання мембрани

СНО-клітини протягом 24 год. культивували для попереднього злиття та стимулювання 5 мМ бутиратом перед промиванням у PBS, і тоді збирали скоблінням у буфер гомогенізації (50 мМ буфер Tris-HCl, pH 7,4, 4 °C). Лізати клітин коротко гомогенізували, застосовуючи гомогенізатор ультра-туракс. Гомогенат центрифугували при 16,000 оберт./хвил. (Sorvall RC-5C плюс ротор SS-34) протягом 10 хвил., та надосад відкидали. Осад знов суспендували в 5 мМ Tris-HCl, pH 7,4 та знов центрифугували (18,000 оберт./хвил., 20 хвил., 4 °C). Кінцевий осад знов суспендували в 50 мМ Tris-HCl, pH 7,4 та зберігали при -80 °C у придатних аликвотах перед застосуванням. Концентрацію білку визначали способом Брадфорда (Bio-Rad, USA) з альбуміном бичачої сироватки як стандартом.

Аналіз зв'язування [^{35}S]GTP γ S

Вимірювання активності позитивного алостеричного модулятора mGluR2 сполук тесту здійснювали наступним чином. Сполуки тесту та глутамат розбавляли у буфері для аналізу, який містить 10 мМ кислоти HEPES, 10 мМ солі HEPES, pH 7,4, 100 мМ NaCl, 3 мМ MgCl_2 та 10 мкМ GDP. Мембранам людини, які містять рецептор mGlu2, давали відтяти та їх розбавляли у буфері для аналізу, доповненому 14 мкг/мл сапоніну. Мембрани попередньо інкубували зі сполукою як такою або разом з запропонованою ($\sim\text{EK}_{20}$) концентрацією глутамату (аналіз PAM) протягом 30 хвил. при 30 °C. Після додавання [^{35}S]GTP γ S (f.c. 0,1 нМ) мікропланшети коротко струшували і далі інкубували, щоб дозволити уведення [^{35}S]GTP γ S на активацію (30 хвил., 30 °C). Суміш кінцевого аналізу містила 7 мкг мембран білку в 10 мМ кислоті HEPES, 10 мМ солі HEPES, pH 7,4, 100 мМ NaCl, 3 мМ MgCl_2 , 10 мкМ GDP та 10 мкг/мл сапоніну. Загальний реакційний об'єм дорівнював 200 мкл. Реакції зупиняли швидким фільтруванням через фільтрувальні пластини Unifilter-96 GF/B (Packard, Meriden, CT), застосовуючи 96-комірковий збирач Packard filtermate harvester. Фільтри промивали 6 разів охолодженим льодом 10 мМ $\text{NaH}_2\text{PO}_4/10$ мМ Na_2HPO_4 , pH 7,4. Фільтри тоді сушили на повітрі, та до кожної комірки додавали 40 мкл рідкого сцинтиляційного коктейлю (Microscint-O). Пов'язану з мембраною радіоактивність підраховували у Microplate Scintillation та Luminescence Counter від Packard.

Дані аналізу

Криві концентрація-відгук типових сполук заявленого винаходу, отримані у присутності EK_{20} агоністу глутамату mGluR2 для визначення позитивного алостеричного модулювання (РАМ), генерували, застосовуючи інтерфейсну програму Lexis (розроблену при J&J). Дані розраховували як % відгуку глутамату контролю, заданого як максимальний відгук, який генеровано на додавання глутамату як такого. Сигмоподібні криві концентрація-відгук, зображені як ці проценти стосовно логарифма концентрації сполуки тесту, аналізували, застосовуючи нелінійний регресивний аналіз. Концентрацію, яка надає напівмаксимальну дію розраховували як EK_{50} .

Вказані нижче величини pEK_{50} розраховували як $-\log EK_{50}$, коли EK_{50} експресовано в М. У вказаній нижче таблиці 3 приведено фармакологічні дані, отримані для вибраних сполук.

Моторика (відео-спостереження)

Прилади та загальна процедура

На добу експериментів щурів переносили в процедурну кімнату. Їх розміщували окремо та дозволяли перед тестуванням акліматизуватися, принаймні, половину години. Хоча дослідження проводили протягом світлого періоду (від 8:00 – 16:00 год.), процедурну кімнату слабо освітлювали (3 – 30 люксів) для покращення відео-спостереження. Місцеве освітлення застосовували для процедур ін'єкцій. Протягом кожного експерименту, окремого щура розміщували в камеру "відкрите поле" (сірий циліндр з ПВХ висотою 40 см та діаметром 22,5 см). Кожну камеру розміщували під інфрачервоним LED-боксом (8 × 8 LEDs)-lit (білий квадратний ПВХ-бoks 40 × 40 см²; висотою 12,5 см). Кожного щура розміщували в центр камери та дозволяли вільно там перебувати протягом 30 хвил. Після кожного дослідження камеру чистили вологою та сухою тканиною для протирання. Трубочастий апарат для знімання в інфрачервоному опроміненні та джерело білого світла (на арені: 4-7 люксів) монтували до стелі вище камери спостереження для реєстрації та уведення в комп'ютер даних щодо активності. Поведінку тварини реєстрували та аналізували, застосовуючи систему Noldus Ethovision XT Video Tracking System (Version 3,1; Noldus, Wageningen, The Netherlands). Розраховували загальну дистанцію пересування (см). Тоді дані експортували до систем управління даними для подальшого аналізу та повідомлення.

Індукована фенциклідіном (PCP) гіперлокомоція у щурів

Сполуку тесту або розчинник призначали при попередньо визначеному часі перед вимірюванням (стандартні: 30 хвил.) самцям NMRI-щурів, яким робили ін'єкцію фенциклідину (PCP; 5 мг/кг, підшкірно.) за 30 хвил. до вимірювання. Активність вимірювали за період 30 хвил. Діапазон критерію для індукованого ліками інгібування гіперлокомоції: < 5500 підрахунків (похибка в контролях 3,9 %; n=154). Результати показано в таблиці 4а нижче.

Індукована d-амфетаміном гіперлокомоція в щурів

Сполуку тесту або розчинник призначали самцям NMRI-щурів при попередньо визначеному часі перед вимірюванням (стандартні: 30 хвил.), щурам робили ін'єкцію d-амфетаміну (5 мг/кг, підшкірно.) за 30 хвил. до вимірювання. Активність вимірювали за період 30 хвил. Діапазон критерію для індукованого ліками інгібування гіперлокомоції: < 5500 підрахунків (похибка в контролях 4,1 %; n=410). Індукована d-амфетаміном гіперлокомоція інгібована сполукою 43 (ED_{50} : 37 мг/кг підшкірно.).

Тест відгуку умовно-рефлекторного уникнення (CAR)

Апаратура

Апаратура складалась з внутрішнього боксу, оточеного зовнішнім боксом. Внутрішній бокс складався з чотирьох комірок з прозорого синтетичного матеріалу (довжина × ширина × висота: 30 × 30 × 30 см), відкритої верхньої частини та ґратчастого дна, зробленого з 15 пар сталевих прутків (діаметр 2 мм; відстань між прутками 6 мм). Непарні та парні прутки з'єднано з джерелом змінного струму (1,0 мА; Coulbourn Instruments Solid State Shocker/Distributor), яке можна вимикати вимикачем. Зовнішній бокс складався з того ж самого матеріалу (довжина × ширина × висота: 40 × 40 × 36 см), також з відкритої верхньої частини, з відстанню 5 см між внутрішнім та зовнішнім боксом з усіх боків. Для зменшення кількості зовнішніх подразників три комірки зовнішнього боксу зробили непрозорими. Передню комірку залишили прозорою, щоб оглядати тварин протягом тестування. Верхня грань зовнішнього та внутрішнього боксу була для щурів ціллю для стрибків на передні та задні лапи, відповідно.

Умовний рефлекс ухилення та відбір тварин

Після прибуття в лабораторію на дослідну добу самців щурів Wiga Wistar (230±30 г) розміщували в окремі клітки, забезпечені підстилкою. Щури отримували 5 тренінгів з інтервалами по 15 хвил. через 1 годину, протягом якої у щурів виробляли умовний рефлекс ухилення щодо електрошоку: щура розміщували на не електрифікованій ґратчастій підлозі та решітку електрифікували 10 сек., пізніше – не більше 30 сек., якщо щур не вискакував з боксу.

Тільки тих щурів, які показали коректну реакцію ухилення в усіх останніх 3 тренінгах, вводили в подальші експерименти, і вони отримували сполуку тесту або розчинник безпосередньо після останнього тренінгу.

Експериментальні розділи

Щурів тестували 3 рази, тобто при 60, 90 та 120 хвил. після ін'єкції сполуки тесту або розчиннику. Зареєстрували латентність для запобігання. Середній відгук ухилення, отриманий за три експерименти для кожного щура, застосовували для подальших розрахунків. Середню латентність ухилення > 8 сек. вибирали як критерій усе-або-нічого для індукованого ліками інгібування ухилення (що відбувалось тільки у 1,5 % розчиннику, яким попередньо обробляли щурів контролю; n=66). Результати цього тесту показано нижче в таблиці 4b.

Інверсія індукованої мемантином активації мозку у щурів

Існує гіпотеза, що гіпофункцію рецептору NMD залучено до шизофренії. Були виявлені субанестетичні дози кетаміну антагоністу NMDA для стимулювання змін у поведінці в здорових добровольців, сприйнятті та пізнанні, подібних позитивним, негативним та когнітивним симптомам шизофренії.

Для дослідження активації мозку звичайно застосовували авторадіографічну оцінку поглинання міченої [^{14}C]-2-дезоксиглюкози ([^{14}C]2DG). Мозковий кровоток у людей підсилено у конкретних ділянках мозку після застосування субанестетичної дози кетаміну. Індуковані кетаміном зміни у поглинанні 2DG вважають моделлю для дослідження дій антипсихотичних ліків. При оцінці різних антагоністів NMDA ми обґрунтували більш сильну активацію мозку, індуковану мемантином з більш динамічним вікном для тестування ліків. Ми знайшли, що обґрунтування нашого вибору для застосування мемантину, є у відповідності до моделі кетаміну, нетипового антипсихотичного нейролептика клозапіна зворотного мемантина, індукованого метаболізмом глюкози мозку, тоді як типовий антипсихотичний галоперидол був неактивним у цьому тесті. У тій самій моделі ми знайшли, що агоніст mGlu2/3 LY404039 інгібував індуковане мемантином зростання поглинання 2DG у мозку щура.

Спосіб

Самцям щурів (C57BL/6, маса 24-28 г, які голодували протягом ночі; n=10 тварин на групу) давали наповнювач або сполуку тесту (підшкірно.) у випадковому порядку (t=0 хвил.). Мемантин (20 мг/кг, підшкірно.) вводили ін'єкцією через 30 хвил. (t=30 хвил.). При t=45 хвил. призначали інтраперитонеально [^{14}C]2DG (0,16 мCi/г) а потім – 45 хвил. періоду поглинання. Тварин обезголовлювали (t=90 хвил.), вимірювали рівні глюкози плазми, мозок видаляли, швидко заморожували та зберігали при -20 °C до розтину. Зрізи мозку піддавали разом з попередньо каліброваним [^{14}C]стандартом експонували на плівці, які проявляли після чотирьох діб експозиції. Визначали локальну тканинну [^{14}C]концентрацію (нCi/мг еквівалент тканини -TEQ-) у кожній цікавій області.

Дані статистично аналізували, застосовуючи двохфакторний аналіз ANOVA, супроводжуваний пост-спеціальними тестами (відгук на мемантин стосовно інверсії сполукою). Результати, показані нижче в таблиці 5, представлені як найнижча активна доза (L.A.D.), потрібна щоб задіяти статистично важливе (p<0,05) зменшення поглинання 2DG у гіпокампі в порівнянні з відгуком на мемантин.

Електроенцефалографічне дослідження стану спати/не спати (SW-EEG) у щурів

Аналізи SW-EEG є високочутливим зчитуванням головної функціональної активності сполуки, які можуть надавати додаткове розуміння можливості терапевтичного застосування (тобто через класифікаційний "фінгерпринтинг" ліків). Було показано систематичне застосування агоністу рецептору mGlu2/3 та PAM для селективного стримувати швидкого сну (REM) у щура. Внутрішні зусилля підтвердили, що ця дія є опосередкованою рецептором mGlu2, тобто вона відсутня в щурів mGlu2 KO. Аномалії сну часто є пов'язаними з розладами ЦНС; по суті, потенціальне застосування модуляторів mGlu2 також могло мати перевагу в лікуванні розладів ЦНС, в яких є наявними відхилення від норми сну (REM). Конкретніше, комбінація стійкого зменшення випадку REM та зростання латентності REM є одною з головних ознак типової структури відбитку пальців SW найбільш клінічно активних антидепресантів.

Ми досліджували дії перорального застосування сполук згідно із винаходом на організацію SW у щурів. Для співставлення також оцінювали агоністів рецептору mGlu2/3 LY404039 та LY354740.

Знайдено, що сполуки залежно від дози зменшують сон REM у щурів (найнижча активна доза дорівнювали 3 або 10 мг/кг перорально). Подібно для порівняння показало, що сильне дозування LY354740 зменшило сон REM (найнижча активна доза дорівнювали 3 мг/кг, підшкірно.); також знайдено, що сполука LY404039 якісно вражає сон REM (3 мг/кг, перорально).

Субхронічне лікування з LY354740 (дозування один раз на добу протягом 7 діб) (1, 3, 10

мг/кг, підшкірно.) призводить до толерантності (після 3 доби дія на сон REM починала знижуватися, з утратою активності дози 3 та 10 мг/кг), тоді як подібний режим лікування (3, 10 та 30 мг/кг, перорально) не зменшую дії сполуки 43.

Таблиця 3

Фармакологічні дані
для сполук згідно із винаходом

| Сп.No. | GTPyS-hR2 PAM pEK ₅₀ |
|--------|------------------------------------|
| 1 | 6,68 |
| 2 | 7,41 |
| 3 | 6,94 |
| 4 | 7,62 |
| 5 | 6,88 [‡] |
| 6 | 6,89 [‡] |
| 7 | 7,4 |
| 8 | 7,01 [‡] |
| 9 | 6,57 |
| 10 | 6,16 |
| 11 | 5,12 [‡] |
| 12 | 7,33 |
| 13 | 7,13 |
| 14 | 6,37 |
| 15 | 6,75 |
| 16 | 6,75 |
| 17 | 7,45 |
| 18 | 7,16 |
| 19 | n.c. |
| 20 | 7,25 |
| 21 | 6,61 |
| 22 | 7,26 |
| 23 | 6,98 |
| 24 | 6,33 [‡] |
| 25 | 6,42 |
| 26 | 6,99 |
| 27 | 7,51 |
| 28 | 6,53 |
| 29 | n.c. |
| 30 | 6,95 |
| 31 | 6,27 |
| 32 | 7,03 |
| 33 | 5,15 [‡] |
| 34 | 7,35 |
| 35 | 5,91 |
| 36 | 5,95 [‡] |
| 37 | 6,51 |
| 38 | 7,74 |
| 39 | 7,52 |
| 40 | 6,67 |
| 41 | 7,21 |
| 42 | 6,83 |
| 43 | 7,79 |
| 44 | 6,02 |
| 45 | 6,07 [‡] |
| 46 | 8,03 |
| 47 | n.c. |

Таблиця 3

Фармакологічні дані
для сполук згідно із винаходом

| Сп.No. | GTPγS-hR2 РАМ pEK ₅₀ |
|--------|------------------------------------|
| 48 | 6,9 [±] |
| 49 | n.c. |
| 50 | n.c. |
| 51 | 8,35 [±] |
| 52 | 6,98 [±] |
| 53 | 6,07 |
| 54 | 6,95 |
| 55 | 8,22 |
| 56 | 6,02 [±] |
| 57 | 8,16 [±] |
| 58 | 6,23 |
| 59 | 7,17 |
| 60 | 6,33 |
| 61 | 7,98 |
| 62 | 6,41 |
| 63 | 6,08 |
| 64 | 6,65 |
| 65 | 8,41 |
| 66 | 6,94 |
| 67 | 7,36 |
| 68 | 7,55 |
| 69 | n.t. |
| 70 | n.t. |
| 71 | 6,65 [±] |
| 72 | 7,06 |
| 73 | 6,13 |
| 74 | 6,85 |
| 75 | 7,05 |
| 76 | 6,93 |
| 77 | 7,68 [±] |
| 78 | 6,83 |
| 79 | 7,28 |
| 80 | 7,27 |
| 81 | 6,85 |
| 82 | 7,51 |
| 83 | 7,64 |
| 84 | 7,86 |
| 85 | 8,06 |
| 86 | 7,95 |
| 87 | 6,94 |
| 88 | 6,18 |
| 89 | 6,46 [±] |
| 90 | 6,61 |
| 91 | 7,27 |
| 92 | 6,87 |
| 93 | 6,53 |
| 94 | n.c. |
| 95 | 5,93 [±] |
| 96 | 5,88 |
| 97 | 6,3 |
| 98 | 6,75 |

Таблиця 3

Фармакологічні дані
для сполук згідно із винаходом

| Сп.No. | GTPγS-hR2 РАМ рЕК ₅₀ |
|--------|------------------------------------|
| 99 | 6,03 |
| 100 | 6,51 |
| 101 | 6,24 |
| 102 | 6,5 |
| 103 | 5,63 [‡] |
| 104 | 7,7 |
| 105 | 6,17 [‡] |
| 106 | 6,45 |
| 107 | 7,22 |
| 108 | 6,91 [‡] |
| 109 | 7,29 |
| 110 | 6,86 |
| 111 | 6,26 |
| 112 | 8,19 |
| 113 | 7,59 |
| 114 | 6,33 |
| 115 | n.c. |
| 116 | n.c. |
| 117 | 6,68 |
| 118 | 6,83 |
| 119 | 5,76 |
| 120 | 6,31 |
| 121 | 6,63 |
| 122 | 7,3 |
| 123 | 7,39 |
| 124 | 6,98 |
| 125 | n.c. |
| 126 | n.c. |
| 127 | 6,42 |
| 128 | 6,73 |
| 129 | 6,92 |
| 130 | 6,4 |
| 131 | 7,34 |
| 132 | 6,68 |
| 133 | 7,05 |
| 134 | 7,17 |
| 135 | 6,77 |
| 136 | 7,69 [‡] |
| 137 | 6,87 |
| 138 | n.c. |
| 139 | 8,36 |
| 140 | 6,55 |
| 141 | 6,95 |
| 142 | 6,55 [‡] |
| 143 | n.c. |
| 144 | 6,25 |
| 145 | 6,38 |
| 146 | 7,02 |
| 147 | 6,61 |
| 148 | 6,44 |
| 149 | 6,5 [‡] |

Таблиця 3

Фармакологічні дані
для сполук згідно із винаходом

| Сп.No. | GTPγS-hR2 РАМ рЕК ₅₀ |
|--------|------------------------------------|
| 150 | 6,97 [±] |
| 151 | 7,48 |
| 152 | 6,78 |
| 153 | 6,71 |
| 154 | 7,13 |
| 155 | 6,83 [±] |
| 156 | n.c. |
| 157 | 6,18 |
| 158 | 6,14 |
| 159 | 6,69 |
| 160 | 6,73 |
| 161 | 5,68 [±] |
| 162 | 6,93 |
| 163 | 6,97 [±] |
| 164 | 6,46 |
| 165 | 6,41 |
| 166 | 7,22 |
| 167 | 6,47 [±] |
| 168 | 7,22 |
| 169 | 7,77 [±] |
| 170 | 5,84 [±] |
| 171 | 6,6 |
| 172 | n.c. |
| 173 | 6,32 [±] |
| 174 | 5,91 [±] |
| 175 | 6,33 |
| 176 | 6,3 |
| 177 | 7,67 |
| 178 | n.c. |
| 179 | 5,79 [±] |
| 180 | 7,23 |
| 181 | n.c. |
| 182 | 7,03 |
| 183 | 7,08 |
| 184 | 6,81 |
| 185 | 8,26 |
| 186 | 7,27 |
| 187 | 6,19 |
| 188 | 8 [±] |
| 189 | 6,4 |
| 190 | 6,5 |
| 191 | 6,76 |
| 192 | 6,63 |
| 193 | 8,26 |
| 194 | 7,69 |
| 195 | 7,98 |
| 196 | 7,06 |
| 197 | 7,82 [±] |
| 198 | 6,29 [±] |
| 199 | 6,8 |
| 200 | 8,45 |

Таблиця 3

Фармакологічні дані
для сполук згідно із винаходом

| Сп.No. | GTPγS-hR2 PAM pE _{K50} |
|--------|------------------------------------|
| 201 | 6,9 |
| 202 | 7,86 [±] |
| 203 | 6,73 |
| 204 | 5,87 [±] |
| 205 | 6,61 [±] |
| 206 | n.c. |
| 207 | 7,45 |
| 208 | 7,06 |
| 209 | 7,52 [±] |
| 210 | 6,5 |
| 211 | 7,44 |
| 212 | 8,08 |
| 213 | 6,03 [±] |
| 214 | 7,68 |
| 215 | 5,6 [±] |
| 216 | 6,68 |
| 217 | n.t. |
| 218 | 6,05 [±] |
| 219 | 7,24 [±] |
| 220 | 7,37 |
| 221 | 7,55 |
| 222 | n.c. |
| 223 | 6,03 [±] |
| 224 | 7,06 |
| 225 | 6,8 [±] |
| 226 | 6,4 |
| 227 | 6,31 [±] |
| 228 | n.c. |
| 229 | n.c. |
| 230 | 5,61 [±] |
| 231 | n.c. |
| 232 | 7,64 |
| 233 | 7,23 |
| 234 | 7,83 [±] |
| 235 | n.c. |
| 236 | n.t. |
| 237 | n.c. |
| 238 | 6,08 [±] |
| 239 | 6,97 |
| 240 | 6,41 [±] |
| 241 | 5,75 [±] |
| 242 | 5,86 |
| 243 | 7,91 |
| 244 | 7,62 [±] |
| 245 | 7,41 |
| 246 | 6,79 |
| 247 | 6,72 |
| 248 | 7,55 |
| 249 | 7,48 [±] |
| 250 | 6,93 |
| 251 | n.c. |

Таблиця 3

Фармакологічні дані
для сполук згідно із винаходом

| Сп.No. | GTPγS-hR2 РАМ рЕК ₅₀ |
|--------|------------------------------------|
| 252 | n.c. |
| 253 | 6,87 |
| 254 | 6,63 |
| 255 | 6,78 [‡] |
| 256 | n.c. |
| 257 | 6,74 |
| 258 | 6,11 [‡] |
| 259 | 6,67 [‡] |
| 260 | 7,47 |
| 261 | 6,84 [‡] |
| 262 | 7,27 [‡] |
| 263 | 6,95 |
| 264 | 5,71 [‡] |
| 265 | 7,56 |
| 266 | 7,88 [‡] |
| 267 | 6,41 |
| 268 | 7,59 [‡] |
| 269 | 7,59 |
| 270 | 5,58 [‡] |
| 271 | 7,24 [‡] |
| 272 | 6,01 |
| 273 | 7,33 |
| 274 | 7,83 [‡] |
| 275 | 7,71 |
| 276 | 6,78 [‡] |
| 277 | 7,72 |
| 278 | 8,01 |
| 279 | 7,24 [‡] |
| 280 | 5,95 [‡] |
| 281 | 7,06 |
| 282 | 6,69 [‡] |
| 283 | 7,26 |
| 284 | 6,5 |
| 285 | 6,77 |
| 286 | n.c. |
| 287 | 7,87 [‡] |
| 288 | n.c. |
| 289 | 6,87 |
| 290 | 7,13 |
| 291 | 6,83 |
| 292 | 5,84 [‡] |
| 293 | 6,31 [‡] |
| 294 | 6,59 |
| 295 | 6,32 [‡] |
| 296 | 6,95 |
| 297 | 7,61 [‡] |
| 298 | 7,77 |
| 299 | 5,97 [‡] |
| 300 | 7,24 |
| 301 | 7,45 [‡] |
| 302 | 6,55 |

Таблиця 3

Фармакологічні дані
для сполук згідно із винаходом

| Сп.No. | GTPγS-hR2 РАМ рЕК ₅₀ |
|--------|------------------------------------|
| 303 | 7,3 |
| 304 | 6,12 |
| 305 | n.t. |
| 306 | n.t. |
| 307 | 6,37 |
| 308 | n.c. |
| 309 | n.c. |
| 310 | n.t. |
| 311 | 7,05 |
| 312 | 6,82 |
| 313 | 6,44 [‡] |
| 314 | 6,31 [‡] |
| 315 | 7,24 |
| 316 | 5,83 [‡] |
| 317 | n.c. |
| 318 | 6,21 |
| 319 | 6,84 |
| 320 | 6,02 |
| 321 | 6,96 |
| 322 | 7,29 |
| 323 | 6,61 [‡] |
| 324 | 7,27 |
| 325 | 7,55 |
| 326 | 6,92 |
| 327 | 7,71 [‡] |
| 328 | n.t. |
| 329 | n.t. |
| 330 | n.t. |
| 331 | n.c. |
| 332 | n.t. |
| 333 | 6,33 [‡] |
| 334 | n.c. |
| 335 | 6,42 [‡] |
| 336 | 6,08 [‡] |
| 337 | 7,23 [‡] |
| 338 | 7,42 [‡] |
| 339 | 7,15 [‡] |
| 340 | 6,57 [‡] |
| 341 | 7,9 [‡] |
| 342 | 7,35 [‡] |
| 343 | n.c. |
| 344 | 6,64 [‡] |
| 345 | 7,39 [‡] |
| 346 | 6,5 [‡] |
| 347 | n.t. |
| 348 | n.t. |
| 349 | n.t. |
| 350 | 7,11 [‡] |
| 351 | 7,46 [‡] |
| 352 | 7,71 [‡] |
| 353 | 7,24 [‡] |

Таблиця 3

Фармакологічні дані
для сполук згідно із винаходом

| Сп.No. | GTPγS-hR2 РАМ рЕК ₅₀ |
|--------|------------------------------------|
| 354 | 8,25 [‡] |
| 355 | n.t. |
| 356 | n.t. |
| 357 | n.t. |
| 359 | 7 [‡] |
| 360 | 6,44 [‡] |
| 361 | 7,25 [‡] |
| 362 | 7,24 [‡] |
| 363 | 5,96 [‡] |
| 364 | n.c. |
| 365 | 6,77 [‡] |
| 366 | 6,98 [‡] |
| 367 | 7,23 [‡] |
| 368 | 6,32 [‡] |

n.t. означає не тестували

n.c. означає, що ЕК₅₀ не обчислювали

‡ означає тестували один раз

- 5 Величини ЕК₅₀ не обчислювали тоді, коли крива концентрація-відгук не досягала пологого рівня. За визначенням величина ЕК₅₀ сполуки – концентрація, потрібна для досягнення 50 % максимального відгуку.

Усі сполуки тестували у присутності агоністу mGluR2, глутамату при заздалегідь визначеній концентрації ЕК₂₀, для визначення позитивного алостеричного модулювання (GTPγS-РАМ).

- 10 Величини рЕК₅₀ розраховували, принаймні, з 10 концентрацій експерименту концентрація-відгук. Якщо робили більше експериментів, надавали середню величину рЕК₅₀ з похибкою <0,5.

Таблиця 4а. Фармакологічні дані сполуки винаходу для тесту індукованої (РСР) гіперлокомоції в щурів.

ED₅₀ – доза (мг/кг маси тіла), при якій показали результат 50 % тестованих тварин; Inh. означає інгібування.

15

Таблиця 4а

| Сп. No. | Щури |
|---------|--------------------------|
| | ED ₅₀ (мг/кг) |
| | РСР-Inh. |
| 30 | 5 ^{a)} |
| 3 | 15,2 |
| 43 | 5,4 |
| 44 | >40 |
| 66 | 17,4 |
| 76 | 3,1 |
| 78 | ≥10 |
| 17 | 15,2 |
| 15 | >10 |
| 97 | 6,3 ^{a)} |
| 98 | >40 |
| 112 | 2,0 |
| 151 | 12,6 ^{a)} |
| 298 | 5,0 ^{a)} |
| 221 | 12,6 ^{a)} |
| 224 | 2,0 ^{a)} |
| 226 | 7,9 ^{a)} |

Таблиця 4а

| Сп. No. | Щури |
|---------|--------------------------|
| | ED ₅₀ (мг/кг) |
| Сп. No. | PCP-Inh. |
| 240 | 12,6 ^{a)} |
| 244 | 5,0 ^{a)} |
| 250 | > 10 |
| 307 | 1,25 ^{a)} |
| 278 | 1,25 ^{a)} |
| 281 | 3,2 ^{a)} |
| 286 | 20 ^{a)} |
| 288 | 12,6 ^{a)} |
| 303 | 20 ^{a)} |
| 300 | 12,6 ^{a)} |
| 311 | 3,2 ^{a)} |
| 319 | 20 ^{a)} |
| 320 | 3,2 ^{a)} |
| 323 | 1,25 ^{a)} |
| 325 | 7,9 ^{a)} |
| 322 | 7,9 ^{a)} |
| 326 | 3,1 ^{a)} |
| 316 | 12,6 ^{a)} |
| 317 | 5,0 ^{a)} |

^{a)} Оцінені величини ED₅₀ (n=3 на дозу; 4-кратний інтервал між дозами)

Таблиця 4b. Фармакологічні дані для сполук винаходу в тесті CAR у щурів.

ED₅₀ – доза (мг/кг маси тіла), при якій 50 % тестованих тварин показали результат. Inh. означає інгібування; * означає сполуку, призначену перорально.

Таблиця 4b

| Сп. No. | Щури |
|---------|--------------------------|
| | ED ₅₀ (мг/кг) |
| Сп. No. | CAR-Inh. |
| 3 | 14,1 ^{*a)} |
| | 10,7 |
| 43 | 16,3* |
| | 2,35 |
| 76 | ≥40* |
| 15 | ≥40* |
| 97 | 32 ^{*b)} |
| | 16 ^{b)} |
| 298 | 5,0 ^{b)} |
| 224 | 5,0 ^{b)} |

^{a)} Оцінені ED₅₀ величин (нерегулярна доза-відгук)

^{b)} Оцінені ED₅₀ величини (n=3 на дозу; 4-кратний інтервал між дозами)

10 Сполуки 30, 3, 43, 66, 76, 17, 97, 112, 151, 298, 221, 224, 226, 240, 307, 278, 281, 286, 288, 298, 303, 300, 311, 319, 320, 323, 325, 326, 316 та 317 інгібували індуковану PCP гіперлокомоцію у щурів, сполука 43 також активна проти індукованої d-амфетаміном гіперлокомоції у щурів, та сполуки 3, 43, 97, 224 та 298 також інгібували умовний рефлекс-відгук ухилення у щурів, що свідчить про їх можливий антипсихотичний потенціал.

15 Таблиця 5. Фармакологічні дані для сполуки згідно із винаходом в інверсії індукованої мемантином активації мозку у щурів.

Таблиця 5

Щури

| Сп. No. | L.A.D. (мг/кг, підшкірно.) |
|---------|-------------------------------|
| 3 | $\leq 2,5$ |
| 43 | $\leq 2,5$ |
| 97 | ≤ 10 |
| 98 | ≤ 10 |
| 112 | $\leq 2,5$ |
| 151 | 10 |

\leq означає, що сполука була активною при вказаному рівні дози та не було тестування при нижчих дозах.

- 5 Спостережена інверсія при індукованому мемантиної поглинанні 2DG вказує, що mGlu2 PAMs можуть мати подібні антипсихотичним властивості.

Е. Приклади композиції

"Активний інгредієнт", який застосовували у всіх цих прикладах стосується кінцевої сполуки формули (I), її фармацевтично прийнятних солей, сольватів та їх стереохімічно ізомерних форм.

- 10 Типовими прикладами рецептів для композиції винаходу є наступні:

1. Таблетки

| | |
|-------------------------|-----------|
| Активний інгредієнт | 5 – 50 мг |
| Дикальцій фосфат | 20 мг |
| Лактоза | 30 мг |
| Тальк | 10 мг |
| Магній стеарат | 5 мг |
| Картопляний крохмаль до | 200 мг |

У цьому прикладі активний інгредієнт можна заміщувати тією ж кількістю будь-якої зі сполук згідно із заявленим винаходом, конкретніше, тією ж кількістю будь-якої з ілюстрованих сполук.

- 15 2. Суспензія

Водну суспензію отримували для перорального застосування, отже кожний 1 мл містить 1 – 5 мг одної з активних сполук, 50 мг натрій карбоксиметилцелюлози, 1 мг натрій бензоату, 500 мг сорбіту та води до 1 мл.

3. Для ін'єкції

- 20 Парентеральну композицію отримували перемішуванням 1,5 % за масою активного інгредієнту винаходу у 10 % за об'ємом пропіленгліколю у воді.

4. Мазь

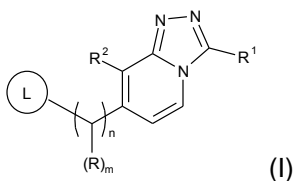
| | |
|---------------------|-------------|
| Активний інгредієнт | 5 - 1000 мг |
| Стеариновий спирт | 3 г |
| Ланолін | 5 г |
| Біла нафта | 15 г |
| Вода до | 100 г |

У цьому прикладі активний інгредієнт можна заміщувати тією ж кількістю будь-якої зі сполук згідно із заявленим винаходом, конкретніше, тією ж кількістю будь-якої з ілюстрованих сполук.

- 25 Розумні варіації не слід розглядати як вихід за межі винаходу. Отже, слід розуміти, що описаний винахід може бути зміненим багатьма шляхами спеціалістом у рівні техніки.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 30 1. Сполука формули (I)



або її стереохімічно ізомерна форма,
де

n дорівнює 0, 1 та 2;

m дорівнює 0, 1 та 2;

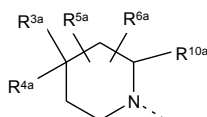
5 R вибрано з наступного: метил або трифлуорометил;

R¹ вибрано з наступного: гідроген; C₁₋₆алкіл; (C₁₋₃алкілокси)C₁₋₃алкіл; [(C₁₋₃алкілокси)C₁₋₃алкілокси]C₁₋₃алкіл; C₁₋₃алкіл, заміщений одним або більше незалежно вибраними галогензамісниками; незаміщений феніл; незаміщений бензил; бензил, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, C₁₋₃алкіл, C₁₋₃алкілоксил, C₁₋₃алкілоксиC₁₋₃алкіл, гідроксіC₁₋₃алкіл, ціано, гідроксил, аміно, C(=O)R', C(=O)OR', C(=O)NR'R'', моно- або ді(C₁₋₃алкіл)аміно, морфолініл, (C₃₋₇циклоалкіл)C₁₋₃алкілоксил, трифлуорометил та трифлуорометоксил, де R' та R'' незалежно вибрано з наступного: гідроген та C₁₋₆алкіл; (бензилокси)C₁₋₃алкіл; незаміщений C₃₋₇циклоалкіл; C₃₋₇циклоалкіл, заміщений C₁₋₃алкілом, заміщеним одним або більше незалежно вибраними галогензамісниками; (C₃₋₇циклоалкіл)C₁₋₃алкіл; [(C₃₋₇циклоалкіл)C₁₋₃алкілокси]C₁₋₃алкіл; (C₃₋₇циклоалкіл)C₁₋₃алкілоксил; 4-(2,3,4,5-тетрагідробензо[f][1,4]оксазепін)метил; Het¹; Het¹C₁₋₃алкіл; Het² та Het²C₁₋₃алкіл;

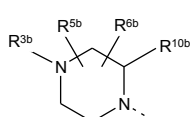
R² вибрано з наступного: ціано; галоген; C₁₋₃алкіл, заміщений одним або більше незалежно вибраними галогензамісниками; C₁₋₃алкілоксил, заміщений одним або більше незалежно вибраними галогензамісниками; C₁₋₃алкіл; C₃₋₇циклоалкіл та (C₃₋₇циклоалкіл)C₁₋₃алкіл;



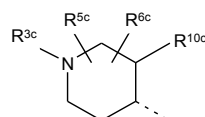
20 - N-вмісний гетероцикл, вибраний з наступної вказаної нижче групи: (L-a), (L-b), (L-c), (L-d), (L-e), (L-f), (L-g) та (L-h):



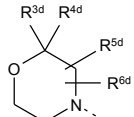
(L-a)



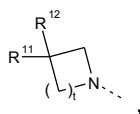
(L-b)



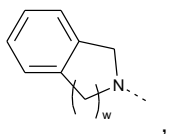
(L-c)



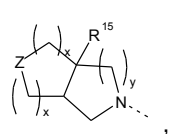
(L-d)



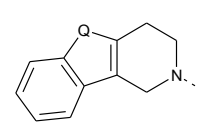
(L-e)



(L-f)



(L-g)



(L-h)

де

R^{3a} вибрано з наступного: C₁₋₃алкіл; C₁₋₃алкіл, заміщений одним або більше незалежно вибраними галогензамісниками; незаміщений C₃₋₇циклоалкіл; C₃₋₇циклоалкіл, заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з C₁₋₃алкілу, C₁₋₃алкіл, заміщений одним або більше незалежно вибраними галогензамісниками або гідроксилом; незаміщений феніл; феніл, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, C₁₋₃алкіл, гідроксіC₁₋₃алкіл, C₁₋₃алкіл, заміщений одним або більше незалежно вибраними галогензамісниками, ціано, гідроксил, аміно, карбоксил, C₁₋₃алкілоксиC₁₋₃алкіл, C₁₋₃алкілоксил, C₁₋₃алкілоксил, заміщений одним або більше незалежно вибраними галогензамісниками, C₁₋₃алкілкарбоніл, моно- та ді(C₁₋₃алкіл)аміно та морфолініл; незаміщений (феніл)C₁₋₃алкіл; (феніл)C₁₋₃алкіл, де кожна фенільна та C₁₋₃алкільна частина замісника може бути незалежно заміщеною 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, C₁₋₃алкіл, гідроксіC₁₋₃алкіл, C₁₋₃алкіл, заміщений одним або більше незалежно вибраними галогензамісниками, ціано, гідроксил, аміно, карбоксил, C₁₋₃алкілоксиC₁₋₃алкіл, C₁₋₃алкілоксил, C₁₋₃алкоксил, заміщений одним або більше незалежно вибраними галогензамісниками, C₁₋₃алкілкарбоніл, моно- або ді(C₁₋₃алкіл)аміно, морфолініл та (C₃₋₇циклоалкіл)C₁₋₃алкілоксил; незаміщений фенілоксил; фенілоксил, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, C₁₋₃алкіл, C₁₋₃алкіл, заміщений одним або більше незалежно вибраними галогензамісниками, C₁₋₃алкілоксил, та C₁₋₃алкілоксил, заміщений одним або більше незалежно вибраними галогензамісниками; незаміщений фенілокси(C₁₋₃алкіл)оксил; незаміщений (фенілC₁₋₃алкіл)оксил; феніл(C₁₋₃алкіл)оксил, де фенільна частина замісника заміщена 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, C₁₋₃алкіл, C₁₋₃алкіл, заміщений одним або більше незалежно вибраними галогензамісниками, C₁₋₃алкілоксил та C₁₋₃алкілоксил, заміщений одним або більше незалежно вибраними галогензамісниками; незаміщений фенілоксиC₁₋₃алкіл; (фенілокси)C₁₋₃алкіл, заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, C₁₋₃алкіл, C₁₋₃алкіл, заміщений одним або більше незалежно вибраними

галогензамісниками, C_{1-3} алкілоксил та C_{1-3} алкілоксил, заміщений одним або більше незалежно вибраними галогензамісниками; незаміщений феніламіно; феніламіно, заміщений 1 або 2 незалежно вибраними галогензамісниками; (феніл C_{1-3} алкіл)аміно; (феніламіно)(C_{1-3} алкіл); (C_{3-7} циклоалкіл) C_{1-3} алкіл; [феніл C_{3-7} циклоалкіл)] C_{1-3} алкіл; Het¹; Het²; Het²оксил; Het²метилоксил; Het³ та феніл з двома суміжними замісниками, які разом утворюють двовалентний радикал формули

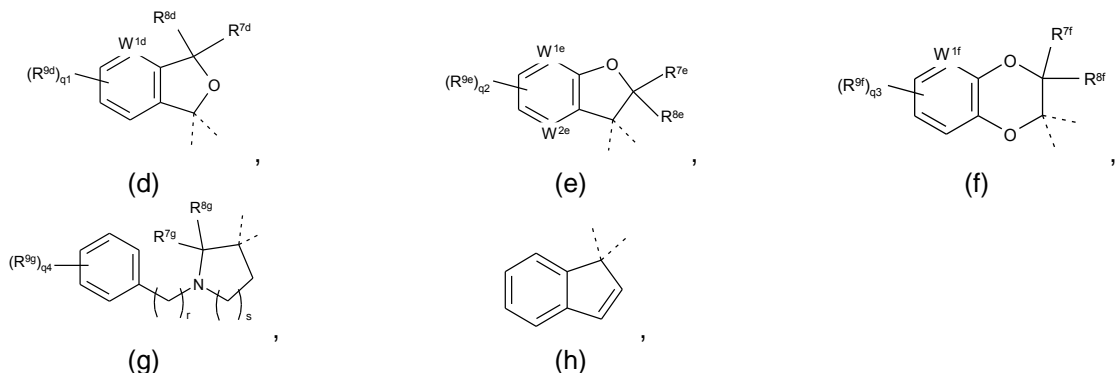
-N=CH-NH-, (a)

-CH=CH-NH- (b) або

-O-CH₂-CH₂-NH- (c);

10 R^{4a} вибрано з наступного: гідроген; галоген; трифлуорометил; трифлуорометоксил; гідроксил; C_{1-3} алкіл; C_{1-3} алкілоксил; гідроксі C_{1-3} алкіл; гідроксі C_{1-3} алкілоксил; флуоро C_{1-3} алкіл; флуоро C_{1-3} алкілоксил; ціано; незаміщений феніл та феніл, заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, C_{1-3} алкілоксил, гідроксі C_{1-3} алкіл, трифлуорометил та трифлуорометоксил;

15 або CR^{3a}R^{4a} утворює радикал формули (d), (e), (f), (g) або (h):



де

кожне W^{1d}, W^{1e}, W^{2e} та W^{1f} незалежно вибрано з CH та N;

20 кожне R^{7d}, R^{7e}, R^{7f}, R^{7g}, R^{8d}, R^{8e}, R^{8f}, R^{8g} незалежно вибрано з наступного: гідроген, метил та флуор; або кожне CR^{7d}R^{8d}, CR^{7e}R^{8e}, CR^{7f}R^{8f}, CR^{7g}R^{8g} утворює групу карбонілу;

кожне R^{9d}, R^{9e}, R^{9f} та R^{9g} - флуор;

кожне q1, q2, q3 або q4 незалежно дорівнює 0, 1 та 2;

г дорівнює 0 або 1;

25 s дорівнює 0 або 1;

кожне R^{3b} та R^{3c} вибрано з наступного: C_{1-3} алкіл; C_{1-3} алкіл, заміщений одним або більше незалежно вибраними галогензамісниками; незаміщений феніл; феніл, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, C_{1-3} алкіл, гідроксі C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкіл, заміщений одним або більше незалежно вибраними галогензамісниками, ціано, гідроксил, аміно, карбоксил, C_{1-3} алкілоксил C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкілоксил, C_{1-3} алкілоксил, заміщений одним або більше незалежно вибраними галогензамісниками, C_{1-3} алкілкарбоніл, моно- та ді(C_{1-3} алкіл)аміно та морфолініл; незаміщений (феніл) C_{1-3} алкіл; (феніл) C_{1-3} алкіл, де кожна фенільна та C_{1-3} алкільна частина замісника може бути незалежно заміщеною 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, C_{1-3} алкіл, гідроксі C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкіл, заміщений одним або більше незалежно вибраними галогензамісниками, ціано, гідроксил, аміно, карбоксил, C_{1-3} алкілоксил C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкілоксил, C_{1-3} алкоксил, заміщений одним або більше незалежно вибраними галогензамісниками, C_{1-3} алкілкарбоніл, моно- або ді(C_{1-3} алкіл)аміно, морфолініл, C_{3-7} циклоалкіл, (C_{3-7} циклоалкіл) C_{1-3} алкіл та (C_{3-7} циклоалкіл) C_{1-3} алкілоксил; незаміщений (фенілоксил) C_{1-3} алкіл; (фенілоксил) C_{1-3} алкіл, заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкіл, заміщений одним або більше незалежно вибраними галогензамісниками, C_{1-3} алкілоксил та C_{1-3} алкілоксил, заміщений одним або більше незалежно вибраними галогензамісниками; (феніламіно)(C_{1-3} алкіл); феніл з двома суміжними замісниками, які разом утворюють двовалентний радикал формули (a), (b) або (c), які визначено раніше; Het¹; Het²; Het³; незаміщений C_{3-7} циклоалкіл; C_{3-7} циклоалкіл, заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з наступного: C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкіл, заміщений одним або більше незалежно вибраними галогензамісниками або гідроксилом; (C_{3-7} циклоалкіл) C_{1-3} алкіл та [феніл(C_{3-7} циклоалкіл)] C_{1-3} алкіл;

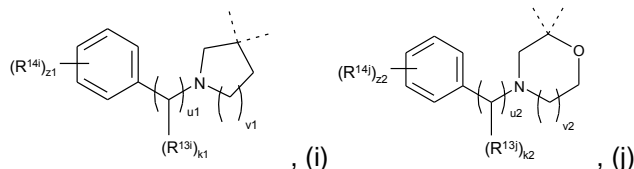
R^{3d} та R^{4d} кожне незалежно вибрано з наступного: гідроген та C_{1-3} алкіл;

кожне R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} та R^{6d} незалежно вибрано з наступного: гідроген та C_{1-3} алкіл; або кожні пари $R^{5a}R^{6a}$, $R^{5b}R^{6b}$, $R^{5c}R^{6c}$, $R^{5d}R^{6d}$ є замісниками на тому ж самому атомі карбону, та кожне $CR^{5a}R^{6a}$, $CR^{5b}R^{6b}$, $CR^{5c}R^{6c}$, $CR^{5d}R^{6d}$ утворює $(C=O)$ або C_{3-7} циклоалкіліденрадикал;

5 кожне R^{10a} , R^{10b} та R^{10c} вибрано з наступного: H, C_{1-3} алкіл та C_{1-3} алкілоксил;
де в (L-e),

коли t дорівнює 1 або 2, R^{11} - гідроген, та R^{12} вибрано з наступних замісників: феніл, фенілоксил та феніламіно, кожний з яких необов'язково може бути заміщеним 1 або 2 галогензамісниками; або

10 коли t дорівнює 1 або 3, тоді $CR^{11}R^{12}$ утворює радикал формули (i) або формули (j)



де

кожне R^{13i} та R^{13j} незалежно вибрано з наступного: метил та трифлуорометил;

кожне R^{14i} або R^{14j} - флуор;

15 кожне u_1 та u_2 незалежно - 0, 1 або 2;

v_1 дорівнює 0, 1 та 2;

v_2 вибрано з 1 та 2;

кожне z_1 та z_2 незалежно дорівнює 0, 1 та 2;

кожне k_1 та k_2 незалежно дорівнює 0, 1 та 2;

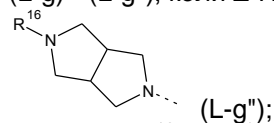
20 де в (L-f) w дорівнює 1 або 2;

де в (L-g)

$Z - CR^{16}R^{17}$, та R^{15} - гідроген, коли кожне x дорівнює 0 та y дорівнює 1; або

$Z - CR^{16}R^{17}$, та R^{15} вибрано з наступного: гідроген, метил та феніл, коли кожне x дорівнює 0 та y дорівнює 2; або

25 (L-g) - (L-g''), коли $Z-NR^{16}$



де кожне R^{16} та R^{17} незалежно вибрано з наступного: гідроген; незаміщений феніл та феніл, заміщений 1, 2 або 3 галогензамісниками;

де в (L-h)

30 Q є O або $N-R^{18}$, де R^{18} вибрано з наступного: гідроген та C_{1-3} алкіл;

де

кожне Het^1 - насичений гетероциклічний радикал, вибраний з наступного: піролідиніл; піперидиніл; піперазиніл та морфолініл; кожне з яких необов'язково може бути заміщеним 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з наступного: C_{1-6} алкіл, галоген, C_{1-3} алкіл, заміщений

35 одним або більше незалежно вибраними галогензамісниками, незаміщений феніл або феніл, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, трифлуорометил та трифлуорометоксил; та

кожне Het^2 - ароматичний гетероциклічний радикал, вибраний з наступного: піридиніл та піримідиніл; кожне з яких незаміщено або заміщено 1 або 2 замісниками, вибраними з наступного: галоген; C_{1-3} алкіл; C_{1-3} алкілоксил та C_{1-3} алкіл, заміщений одним або більше незалежно вибраними галогензамісниками;

кожне Het^3 - гетероциклічний радикал, вибраний з наступного: 1,3-тіазоліл, необов'язково заміщений C_{1-3} алкілом; незаміщений бензофураніл; незаміщений 3,4-дигідро-2H-хроменіл та незаміщений 1H-індоліл;

45 кожний галоген вибрано з наступного: флуор, хлор, бром та йод;

або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

2. Сполука формули (I) за п. 1 або її стереохімічно ізомерна форма, де

n дорівнює 0 та 1;

m дорівнює 0 та 1;

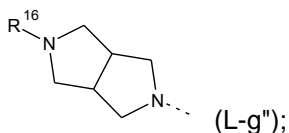
50 R - метил;

R^1 вибрано з наступного: C_{1-6} алкіл; $(C_{1-3}$ алкілоксил) C_{1-3} алкіл; $[(C_{1-3}$ алкілоксил) C_{1-3} алкілоксил] C_{1-3} алкіл; C_{1-3} алкіл, заміщений одним або більше галогензамісниками; незаміщений феніл; (бензилоксил) C_{1-3} алкіл; незаміщений C_{3-7} циклоалкіл; C_{3-7} циклоалкіл, заміщений C_{1-3} алкілом, заміщеним одним

або більше галогензамісниками; (C₃₋₇-циклоалкіл)C₁₋₃алкіл; [(C₃₋₇-циклоалкіл)C₁₋₃алкілоксил]C₁₋₃алкіл; (C₃₋₇-циклоалкіл)C₁₋₃алкілоксил; Het¹C₁₋₃алкіл; Het² та Het²C₁₋₃алкіл;
R² вибрано з наступного: ціано; галоген; C₁₋₃алкіл, заміщений одним або більше галогензамісниками; C₁₋₃алкіл та C₃₋₇-циклоалкіл;



- 5 - N-вмісний гетероцикл, вибраний з наступної вказаної нижче групи: (L-a), (L-b), (L-c), (L-d), (L-e), (L-f), (L-g) та (L-h); де
R^{3a} вибрано з наступного: C₁₋₃алкіл, заміщений одним або більше галогензамісниками; незаміщений феніл; феніл, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, гідроксид C₁₋₃алкіл, C₁₋₃алкіл, заміщений одним або більше галогензамісниками, гідроксил та C₁₋₃алкілоксил; фенілоксил, заміщений 1 або 2 незалежно вибраними галогензамісниками; феніл(C₁₋₃алкіл)оксил, де фенільна частина замісника заміщена 1, 2, або 3 незалежно вибраними галогензамісниками; (фенілоксид)C₁₋₃алкіл, де фенільна частина замісника заміщена 1 або 2 галогензамісниками; незаміщений феніламіно; феніламіно, заміщений 1 або 2 галогензамісниками; (фенілC₁₋₃алкіл)аміно; Het¹; Het²; Het²оксил; Het²метилоксил та Het³;
15 R^{4a} вибрано з наступного: гідроген; галоген; трифлуорометил; C₁₋₃алкіл; C₁₋₃алкілоксил та незаміщений феніл;
або CR^{3a}R^{4a} утворює радикал формули (d), (e), (f), (g) або (h); де
кожне W^{1d}, W^{1e}, W^{2e} та W^{1f} незалежно вибрано з CH та N;
20 кожне R^{7d}, R^{7e}, R^{7f}, R^{7g}, R^{8d}, R^{8e}, R^{8f}, R^{8g} незалежно вибрано з наступного: гідроген, метил та флуор; або кожне CR^{7d}R^{8d}, CR^{7g}R^{8g} утворює групу карбонілу;
кожне R^{9d}, R^{9e}, R^{9f} та R^{9g} - флуор;
кожне q₁, q₂, q₃ або q₄ незалежно дорівнює 0, 1 та 2;
r дорівнює 0 або 1;
25 s дорівнює 0 або 1;
кожне R^{3b} та R^{3c} вибрано з наступного: C₁₋₃алкіл, заміщений одним або більше галогензамісниками; незаміщений феніл; феніл, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, C₁₋₃алкілоксил та C₁₋₃алкіл, заміщений одним або більше галогензамісниками; незаміщений (феніл)C₁₋₃алкіл; (феніл)C₁₋₃алкіл, де фенільна та C₁₋₃алкільна частина замісника можуть незалежно заміщуватися 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, C₁₋₃алкіл, C₁₋₃алкіл, заміщений одним або більше галогензамісниками, та (C₃₋₇-циклоалкіл)C₁₋₃алкілоксил; Het²; Het³; C₃₋₇-циклоалкіл, заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з наступного: C₁₋₃алкіл, C₁₋₃алкіл, заміщений одним або більше галогензамісниками, та гідроксил; та [феніл(C₃₋₇-циклоалкіл)]C₁₋₃алкіл;
30 кожне R^{3d} та R^{4d} незалежно вибрано з наступного: гідроген та C₁₋₃алкіл;
кожне R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} та R^{6d} незалежно вибрано з наступного: гідроген та C₁₋₃алкіл; або CR^{5b}R^{6b} утворює (C=O) або C₃₋₇-циклоалкіліденрадикал;
кожне R^{10a}, R^{10b} та R^{10c} - H;
35 де в (L-e),
коли t дорівнює 1 або 2, R¹¹ - гідроген, та R¹² вибрано з наступних замісників: феніл, фенілоксил та феніламіно, кожний з яких необов'язково може бути заміщеним 1 або 2 галогензамісниками; або
коли t дорівнює 1, тоді CR¹¹R¹² утворює радикал формули (i); де
R¹⁴ⁱ - флуор;
45 u₁ дорівнює 0 або 1;
v₁ є 2;
z₁ вибрано з 1 та 2;
k₁ дорівнює 0; або
коли t дорівнює 3, тоді CR¹¹R¹² утворює радикал формули (i); де
50 R¹⁴ⁱ - флуор;
u₁ дорівнює 0 або 1;
v₁ дорівнює 0;
z₁ вибрано з 1 та 2;
k₁ дорівнює 0;
55 де в (L-f) w дорівнює 1 або 2;
де в (L-g)
Z - CR¹⁶R¹⁷, та R¹⁵ - гідроген, коли кожне x дорівнює 0 та y дорівнює 1; або
Z - CR¹⁶R¹⁷, та R¹⁵ - феніл, коли кожне x дорівнює 0 та y дорівнює 2; або
(L-g) - (L-g"), коли Z-NR¹⁶



де R^{16} та R^{17} кожне незалежно вибрано з наступного: гідроген; незаміщений феніл та феніл, заміщений 1, 2 або 3 галогензамісниками;

де в (L-h) Q є O;

5 кожне Het¹ - насичений гетероциклічний радикал, вибраний з наступного: піролідиніл; піперидиніл; піперазиніл та морфолініл; кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1 або 2 замісниками незалежно вибраними з наступного: флуор, C₁₋₃алкіл, заміщений одним або більше галогензамісниками, та незаміщений феніл; та

10 кожне Het² - ароматичний гетероциклічний радикал, вибраний з наступного: піридиніл та піримідиніл; кожне з яких незаміщено або заміщено 1 або 2 замісниками, вибраними з наступного: галоген; C₁₋₃алкіл та C₁₋₃алкілоксил;

кожне Het³ - гетероциклічний радикал, вибраний з наступного: 1,3-тіазоліл, необов'язково заміщений C₁₋₃алкілом; незаміщений бензофураніл; незаміщений 3,4-дигідро-2H-хроменіл та незаміщений 1H-індоліл;

15 кожний галоген вибрано з наступного: флуор, хлор та бром; або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

3. Сполука за п. 1 або її стереохімічно ізомерна форма, де

n вибрано з 0 або 1;

m дорівнює 0 або 1;

20 R - метил;

R¹ вибрано з наступного: C₁₋₆алкіл; C₁₋₃алкіл, заміщений одним або більше незалежно вибраними галогензамісниками; та (C₃₋₇циклоалкіл)C₁₋₃алкіл;

R² вибрано з наступного: галоген, C₁₋₃алкіл та C₁₋₃алкіл, заміщений одним або більше незалежно вибраними галогензамісниками;



25 вибрано з наступного: (L-a) та (L-b); де

R^{3a} вибрано з наступного: незаміщений феніл; феніл, заміщений 1 або 2 незалежно вибраними галогензамісниками; піридиніл та піримідиніл;

R^{4a} вибрано з наступного: гідроген; галоген та C₁₋₃алкіл;

або CR^{3a}R^{4a} утворює радикал формули (d); де

30 W^{1d} - CH;

R^{7d} та R^{8d} обидва - метили;

R^{9d} - флуор;

q1 дорівнює 1;

R^{3b} - феніл, заміщений 1 або 2 галогензамісниками;

35 R^{5a}, R^{5b}, R^{6a} та R^{6b} - гідроген; та

R^{10a} та R^{10b} - гідроген;

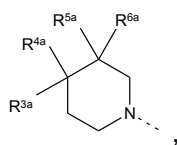
галоген - флуор або хлор;

або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

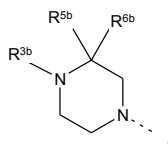
4. Сполука за п. 1 або її стереохімічно ізомерна форма, де



40 - N-вмісний гетероцикл, вибраний з групи:



(L-a')



(L-b')

R¹ вибрано з наступного: гідроген; C₁₋₆алкіл; (C₁₋₃алкілокси)C₁₋₃алкіл; [(C₁₋₃алкілокси)C₁₋₃алкілокси]C₁₋₃алкіл; моно-, ди- або тригалогенC₁₋₃алкіл; незаміщений бензил; бензил, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, C₁₋₃алкіл, C₁₋₃алкілоксил, C₁₋₃алкілоксиC₁₋₃алкіл, гідроксиC₁₋₃алкіл, ціано, гідроксил, аміно, C(=O)R', C(=O)OR', C(=O)NR'R'', моно- або ді(C₁₋₃алкіл)аміно, морфолініл, (C₃₋₇циклоалкіл)C₁₋₃алкілоксил, трифлуорометил та трифлуорометоксил, де R' та R'' незалежно вибрано з наступного: гідроген та C₁₋₆алкіл;

(бензилоксі C_{1-3} алкіл; незаміщений C_{3-7} циклоалкіл; C_{3-7} циклоалкіл, заміщений тригалоген C_{1-3} алкілом; (C_{3-7} циклоалкіл) C_{1-3} алкіл; 4-(2,3,4,5-тетрагідробензо[f][1,4]оксазепін)метил; Het¹; Het¹ C_{1-3} алкіл; Het² та Het² C_{1-3} алкіл;

R^2 вибрано з наступного: ціано; галоген; моно-, ди- або тригалоген C_{1-3} алкіл; моно-, ди- та тригалоген C_{1-3} алкілоксил; C_{1-3} алкіл; C_{3-7} циклоалкіл та (C_{3-7} циклоалкіл) C_{1-3} алкіл;

R^{3a} вибрано з наступного: незаміщений феніл; феніл, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, C_{1-3} алкіл, гідроксі C_{1-3} алкіл, моно-, ди- та тригалоген C_{1-3} алкіл, ціано, гідроксил, аміно, карбоксил, C_{1-3} алкілоксі C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкілоксил, моно-, ди- або тригалоген C_{1-3} алкілоксил, C_{1-3} алкілкарбоніл, моно- та ді(C_{1-3} алкіл)аміно та морфолініл; незаміщений бензил; бензил, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, C_{1-3} алкіл, гідроксі C_{1-3} алкіл, моно-, ди- або тригалоген C_{1-3} алкіл, ціано, гідроксил, аміно, карбоксил, C_{1-3} алкілоксі C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкілоксил, моно-, ди- та тригалоген C_{1-3} алкілоксил, C_{1-3} алкілкарбоніл, моно- або ді(C_{1-3} алкіл)аміно, морфолініл та (C_{3-7} циклоалкіл) C_{1-3} алкілоксил; феніл з двома суміжними замісниками, які разом утворюють

двовалентний радикал формули
-N=CH-NH-, (a)
-CH=CH-NH- (b) або
-O-CH₂-CH₂-NH- (c);

морфолініл; піридиніл; піримідиніл; піридинілоксил, заміщений 1 або 2 C_{1-3} алкілами; незаміщений C_{3-7} циклоалкіл або C_{3-7} циклоалкіл, заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з наступного: C_{1-3} алкіл, тригалоген C_{1-3} алкіл або гідроксил;

R^{3b} вибрано з наступного: незаміщений феніл; феніл, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, C_{1-3} алкіл, гідроксі C_{1-3} алкіл, моно-, ди- та тригалоген C_{1-3} алкіл, ціано, гідроксил, аміно, карбоксил, C_{1-3} алкілоксі C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкілоксил, моно-, ди- або тригалоген C_{1-3} алкілоксил, C_{1-3} алкілкарбоніл, моно- та ді(C_{1-3} алкіл)аміно та морфолініл; незаміщений бензил; бензил, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, C_{1-3} алкіл, гідроксі C_{1-3} алкіл, моно-, ди- або тригалоген C_{1-3} алкіл, ціано, гідроксил, аміно, карбоксил, C_{1-3} алкілоксі C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкілоксил, моно-, ди- та тригалоген C_{1-3} алкілоксил, C_{1-3} алкілкарбоніл, моно- або ді(C_{1-3} алкіл)аміно, морфолініл та (C_{3-7} циклоалкіл) C_{1-3} алкілоксил; феніл з двома суміжними замісниками, які разом утворюють

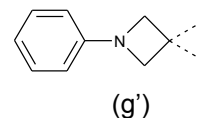
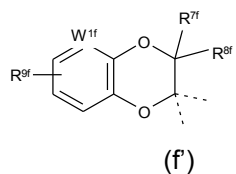
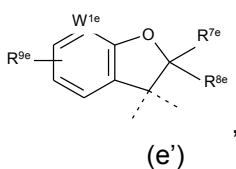
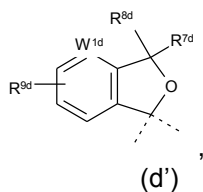
двовалентний радикал формули
-N=CH-NH-, (a)
-CH=CH-NH- (b) або
-O-CH₂-CH₂-NH- (c);

піридиніл; піримідиніл; незаміщений C_{3-7} циклоалкіл або C_{3-7} циклоалкіл, заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з наступного: C_{1-3} алкіл, тригалоген C_{1-3} алкіл або гідроксил;

R^{4a} вибрано з наступного: гідроген; галоген; трифлуорометил; трифлуорометоксил; гідроксил; C_{1-3} алкіл; C_{1-3} алкілоксил; гідроксі C_{1-3} алкіл; гідроксил C_{1-3} алкілоксил; флуоро C_{1-3} алкіл; флуоро C_{1-3} алкілоксил; ціано; незаміщений феніл або феніл, заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, C_{1-3} алкілоксил, гідроксі C_{1-3} алкіл, трифлуорометил та трифлуорометоксил;

або

R^{3a} -C- R^{4a} разом утворюють радикал формули (d') або (e'), або (f'), або (g'):



де

W^{1d} , W^{1e} та W^{1f} - кожне вибрано з наступного: CH або N;

R^{7d} , R^{7e} , R^{7f} , R^{8d} , R^{8e} та R^{8f} кожне незалежно вибрано з наступного: гідроген, метил або флуор;

R^{9d} , R^{9e} та R^{9f} - кожне вибрано з наступного: гідроген або флуор;

R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} та R^{6b} кожне незалежно вибрано з наступного: гідроген та C_{1-3} алкіл, або $CR^{5a}R^{6a}$ та $CR^{5b}R^{6b}$ разом утворюють радикал C_{3-7} циклоалкілу;

n дорівнює 0 або 1;

де

кожне Het¹ - насичений гетероциклічний радикал, вибраний із наступного: піролідиніл; піперидиніл; піперазиніл та морфолініл; кожне з яких необов'язково може бути заміщеним 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з наступного: C₁₋₆алкіл, моно-, ди- або тригалогенC₁₋₃алкіл, незаміщений феніл та феніл, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, трифлуорометил та трифлуорометоксил; та кожне Het² - ароматичний гетероциклічний радикал, вибраний з наступного: незаміщений піридиніл та піримідиніл; або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

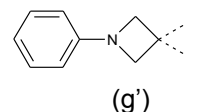
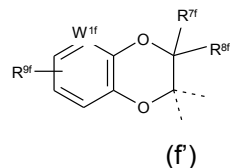
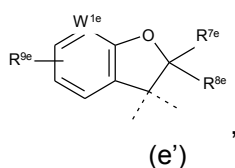
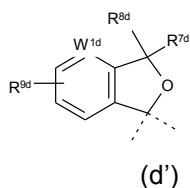
5. Сполука за п. 4 або її стереохімічно ізомерна форма, де

R¹ вибрано з наступного: C₁₋₆алкіл; (C₁₋₃алкілоксі)C₁₋₃алкіл; [(C₁₋₃алкілоксі)C₁₋₃алкілоксі]C₁₋₃алкіл; моно-, ди- або тригалогенC₁₋₃алкіл; (бензилоксі)C₁₋₃алкіл; незаміщений C₃₋₇циклоалкіл; C₃₋₇циклоалкіл, заміщений тригалогенC₁₋₃алкілом; (C₃₋₇циклоалкіл)C₁₋₃алкіл; 4-(2,3,4,5-тетрагідробензо[*f*][1,4]оксазепін)метил; Het¹ та Het¹C₁₋₃алкіл; R² вибрано з наступного: ціано; галоген або тригалогенC₁₋₃алкіл;

R^{3a} та R^{3b} - кожне вибрано з наступного: незаміщений феніл; феніл, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, гідроксіC₁₋₃алкіл, моно-, ди- та тригалогенC₁₋₃алкіл, гідроксил та C₁₋₃алкілоксил; незаміщений бензил; бензил, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, моно-, ди- або тригалогенC₁₋₃алкіл та (C₃₋₇циклоалкіл)C₁₋₃алкілоксил; піридиніл; піримідиніл; C₃₋₇циклоалкіл, заміщений 1 або 2 замісниками, вибраними з наступного: C₁₋₃алкіл, тригалогенC₁₋₃алкіл або гідроксил;

R^{4a} вибрано з наступного: гідроген; галоген; трифлуорометил; незаміщений феніл або феніл, заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, C₁₋₃алкілоксил, гідроксіC₁₋₃алкіл, трифлуорометил та трифлуорометоксил; або

R^{3a}-C-R^{4a} разом утворюють радикал формули (d') або (e'), або (f'), або (g'):



де

W^{1d}, W^{1e} та W^{1f} - кожне вибрано з наступного: CH або N;

n дорівнює 0 або 1;

R^{5a}, R^{5b}, R^{6a} та R^{6b} кожне незалежно вибрано з наступного: гідроген або C₁₋₃алкіл;

R^{7d}, R^{7e}, R^{7f}, R^{8d}, R^{8e}, R^{8f}, R^{9d}, R^{9e}, R^{9f} та Het¹ такі, як визначено в п. 4;

або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

6. Сполука за п. 1, яку вибрано з групи, що містить:

8-хлоро-7-(4-флуоро-4-феніл-1-піперидиніл)-3-(2,2,2-трифлуороетил)-1,2,4-триазоло-[4,3-а]піридин;

3-(циклопропілметил)-7-(4-феніл-1-піперидиніл)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло-[4,3-а]піридин;

3-(циклопропілметил)-7-(4-феніл-1-піперидиніл)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло-[4,3-а]піридин, 1,1 HCl;

1'-[3-(циклопропілметил)-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-5-флуоро-3,3-диметилспіро[ізобензофуран-1(3H),4'-піперидин],

3-(циклопропілметил)-7-[(4-феніл-1-піперидиніл)метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин, 1,8 HCl,

3-(циклопропілметил)-7-[(4-феніл-1-піперидиніл)метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,

3-(циклопропілметил)-7-[[4-(2,4-дифлуорофеніл)-1-піперазиніл]метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,

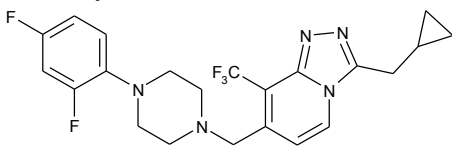
8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[[4-(2,4-дифлуорофеніл)-1-піперазиніл]метил]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,

3-(циклопропілметил)-7-[[4-(4-флуорофеніл)-4-метил-1-піперидиніл]метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин та

3-(циклопропілметил)-7-[(4-флуоро-4-феніл-1-піперидиніл)метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,

або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

7. Сполука за п. 1, якою є

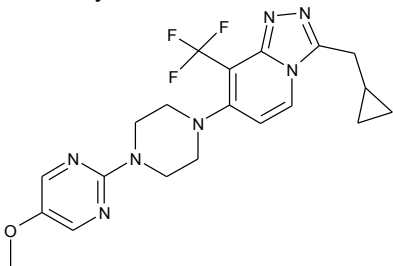


5

3-(циклопропілметил)-7-[[4-(2,4-дифлуорофеніл)-1-піперазиніл]метил]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,

або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

8. Сполука за п. 1, якою є

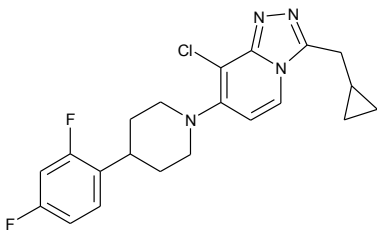


10

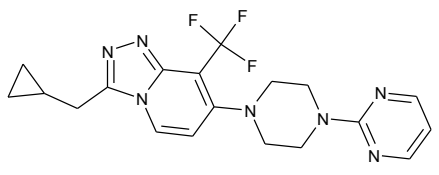
3-(циклопропілметил)-7-[4-(5-метокси-2-піримідиніл)-1-піперазиніл]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин,

або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

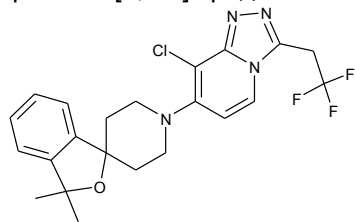
9. Сполука за п. 1, яку вибрано з:



8-хлоро-3-(циклопропілметил)-7-[4-(2,4-дифлуорофеніл)-1-піперазиніл]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин



3-(циклопропілметил)-7-[4-(2-піримідиніл)-1-піперазиніл]-8-(трифлуорометил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин



1'-[8-хлоро-3-(2,2,2-трифлуороетил)-1,2,4-триазоло-[4,3-а]піридин-7-іл]-3,3-диметил-спіро[ізобензофуран-1(3Н),4'-піперидин]

або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

15

10. Фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким із пп. 1-9 та фармацевтично прийнятний носій або наповнювач.

11. Сполука за будь-яким із пп. 1-9 для застосування як медикаменту.

20

12. Сполука за будь-яким із пп. 1-9 або фармацевтична композиція за п. 10 для застосування в лікуванні або попередженні розладу центральної нервової системи, вибраного з наступного: розлади із занепокоєнням, психотичні розлади, розлади особистості, обумовлені речовиною розлади, розлади харчування, розлади настрою, мігрень, епілепсія або конвульсивні розлади, розлади дитячого віку, пізнавальні розлади, нейродегенерація, нейротоксичність та ішемія.

25

13. Сполука за будь-яким із пп. 1-9 для застосування в лікуванні або попередженні розладу центральної нервової системи, вибраного з наступного: занепокоєння, шизофренія, мігрень, депресія, епілепсія, поведінкові та психологічні симптоми слабоумства, глибокий депресивний розлад, резистентна депресія після лікування, біполярна депресія, генералізований розлад із

занепокоєнням, стресовий розлад після травми, біполярна манія, зловживання алкоголем або наркотиками та змішані занепокоєння та депресія.

14. Сполука за будь-яким із пп. 1-9 у комбінації з ортостеричним агоністом mGluR2 для застосування в лікуванні або попередженні розладу, вказаного в п. 12 або 13.

5 15. Спосіб отримання фармацевтичної композиції за п. 10, за яким ретельно змішують фармацевтично прийнятний носій з терапевтично ефективною кількістю сполуки за будь-яким із пп. 1-9.

16. Продукт, який містить

(a) сполуку за будь-яким із пп. 1-9; та

10 (b) ортостеричний агоніст mGluR2,

як сумісний препарат для одночасного, роздільного або послідовного застосування в лікуванні або попередженні розладу центральної нервової системи, вибраного з наступного: розлади із занепокоєнням, психотичні розлади, розлади особистості, обумовлені речовиною розлади, розлади харчування, розлади настрою, мігрень, епілепсія або конвульсивні розлади, розлади дитячого віку, пізнавальні розлади, нейродегенерація, нейротоксичність та ішемія.

15 17. Спосіб лікування або попередження розладу центральної нервової системи, вибраного з наступного: розлади із занепокоєнням, психотичні розлади, розлади особистості, обумовлені речовиною розлади, розлади харчування, розлади настрою, мігрень, епілепсія або конвульсивні розлади, розлади дитячого віку, пізнавальні розлади, нейродегенерація, нейротоксичність та ішемія, за яким суб'єкту, який цього потребує, вводять сполуку за будь-яким із пп. 1-9 або

20 фармацевтичну композицію за п. 10.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

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

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