



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **106873** (13) **C2**
(51) МПК

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01)
C07D 491/052 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 25/20 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

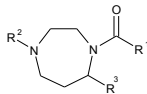
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21)	Номер заявки:	а 2010 15209	(72)	Винахідник(и): Бергман Джеффри М. (US), Бреслін Майкл Дж. (US), Коулман Пол Дж. (US), Кокс Крістофер Д. (US), Мерсер Сваті П. (US), Рокер Ентоні Дж. (US)
(22)	Дата подання заявки:	30.11.2007	(73)	Власник(и): МЕРК ШАРП ЕНД ДОМЕ КОРП., 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907, USA (US)
(24)	Дата, з якої є чинними права на винахід:	27.10.2014	(74)	Представник: Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31)	Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	60/872,393, 60/959,742	(56)	Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 03/041711 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC [GB]; BRANCH CLIVE LESLIE [GB]; JOHNSON CHRISTO), 22.05.2003 US 2006/258672 A1 (BARBOSA JOSEPH [US] ET AL.), 16.11.2006 EP 0794178 A (NIPPON CHEMIPHAR CO [JP]), 10.09.1997 WO 2005/023261 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; ALBERATI-GIANI DANIELA [CH]; JOLIDON SYNESE), 17.03.2005 WO 2004/080976 A (KUDOS PHARM LTD [GB]; MAYBRIDGE LTD [GB]), 23.09.2004 CAI J. ET AL.: "Antagonists of the orexin receptors" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol. 16, no. 5, May 2006 (2006-05), pages 631-646 WO 2007/126935 A (MERCK & CO INC [US]; BRASHEAR KAREN M. [US]; COLEMAN PAUL J. [US]; COX C), 08.11.2007 WO 2008/008518 A (MERCK & CO INC [US]; COX CHRISTOPHER D. [US]; BRESLIN MICHAEL J. [US]), 17.01.2008
(32)	Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	01.12.2006, 16.07.2007		
(33)	Код держави- учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US		
(41)	Публікація відомостей про заявку:	25.05.2011, Бюл.№ 10		
(46)	Публікація відомостей про видачу патенту:	27.10.2014, Бюл.№ 20		
(62)	Номер та дата подання попередньої заявки, з якої виділено заявку, позначену кодом (21):	а200906864, 30.11.2007		

(54) СПОЛУКИ ЗАМІЩЕНИХ ДІАЗЕПАНІВ ЯК АНТАГОНІСТИ ОРЕКСИНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ**(57)** Реферат:**UA 106873 C2**

Даний винахід направлений на сполуки заміщеного діазепану, які є антагоністами орексинових рецепторів і які придатні для лікування або профілактики неврологічних і психіатричних розладів і захворювань, в які залучені орексинові рецептори.

Також винахід направлений на фармацевтичні композиції, що містять дані сполуки, і на застосування вказаних сполук і композицій для профілактики або лікування таких захворювань, в які залучені орексинові рецептори.



Орексини (гіпокретини) включають два нейропептиди, що виробляються в гіпоталамусі: орексин А (ОХ-А) (білок, що складається з 33 амінокислот) і орексин В (ОХ-В) (білок, що складається з 28 амінокислот) (Sakurai T. et al., Cell, 1998, 92, 573-585). Було виявлено, що орексини стимулюють споживання їжі у щурів, тим самим передбачаючи фізіологічну роль даних білків як медіаторів механізму зворотного зв'язку, регулюючих харчову поведінку (Sakurai T. et al., Cell, 1998, 92, 573-585). Орексини регулюють стани сну і неспання, відкриваючи нові можливості терапевтичних підходів до лікування пацієнтів, хворих нарколепсією або страждаючих на безсоння (Chemelli R.M. et al., Cell, 1999, 98, 437-451). Також було показано, що орексини мають значення при збудженні, винагороді, навчанні і пам'яті (Harris et al., Trends Neurosci., 2006 29(10), 571-577). У ссавців були клоновані і охарактеризовані два орексинових рецептори. Вони належать суперсімейству рецепторів, сполучених з G-білком (Sakurai T. et al., Cell, 1998, 92, 573-585): рецептор орексин-1 (ОХ або ОХ1R) є селективним для ОХ-А, і рецептор орексин-2 (ОХ2 або ОХ2R) здатний зв'язувати як ОХ-А, так і ОХ-В. Вважається, що фізіологічні дії, в яких передбачається участь орексинів, здійснюються за допомогою одного або обох ОХ1-рецепторів і ОХ2-рецептора, а також двох підтипів орексинових рецепторів.

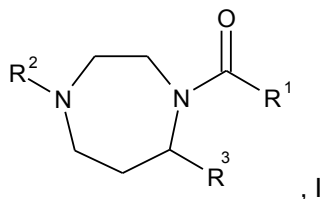
Орексинові рецептори виявлені в головному мозку ссавців, і вони можуть брати різну участь в патологіях, таких як депресивний синдром; страх; залежність; синдром нав'язливих станів; афективні неврози; депресивні неврози; неврози тривоги; дистимічний розлад; поведінковий розлад; розлад настрою; сексуальна дисфункція; психосексуальна дисфункція; статеві розлади; шизофренія; маніакальна депресія; деліріозний синдром; деменція; важка розумова відсталість і дискінезія, такі як хвороба Хантінгтона і синдром Туретта; розлади харчової поведінки, такі як анорексія, булімія, кахексія і ожиріння; залежність від їжі; переїдання/очищення шлунка; серцево-судинні захворювання; діабет; розлади апетиту/відчуття смаку; нудота; блювання; морська хвороба; астма; рак; хвороба Паркінсона; синдром/захворювання Кушинга; базофільна аденома; пролактинома; гіперпролактинемія; пухлина/аденома гіпофіза; гіпоталамічні захворювання; запальні захворювання кишечника; шлункова дискінезія; виразкова хвороба шлунка; синдром Фреліха; захворювання адреногіпофіза; захворювання гіпофіза; гіпофункція адреногіпофіза; гіперфункція адреногіпофіза; гіпоталамічний гіпогонадізм; синдром Каллмана (втрата нюху, ослаблення нюху); функціональна або психогенна аменорея; гіпопітуїтаризм; гіпоталамічний гіпотиреоз; гіпоталамічно-адренальна дисфункція; ідіопатична гіперпролактинемія; гіпоталамічні захворювання дефіциту гормону росту; ідіопатичний дефіцит гормону росту; карликовість; гігантизм; акромегалія; порушення біологічних і серцевих ритмів; порушення сну, пов'язане з такими захворюваннями, як неврологічні порушення, невропатичний біль і синдром неспокійних ніг; захворювання легенів і серця; гостра і застійна серцева недостатність; артеріальна гіпотензія; артеріальна гіпертензія; затримка сечовиділення; остеопороз; стенокардія; інфаркт міокарда; ішемічний або геморагічний інсульт; субарахноїдальний крововилив; виразки; алергії; доброякісна гіперплазія предміхурової залози; хронічна ниркова недостатність; ниркова недостатність; порушення механізму засвоєння глюкози; мігрень; гіпералгезія; біль; підвищена або збільшена чутливість до болю, наприклад гіпералгезія, каузалгія і алодинія; гострий біль; опіковий біль; атипічний лицевий біль; невропатичний біль; біль в попереку; комплексний регіональний больовий синдром I і II; артритичний біль; біль при спортивних травмах; біль, пов'язаний з інфекціями, наприклад з ВІЛ, біль після хіміотерапії; болі після інсульту; болі після операцій; невралгія; нудота; морська хвороба; блювання; патологічні стани, пов'язані з вісцеральним болем, таким як синдром подразненої товстої кишки і ангіна; мігрень; нестриманість сечового міхура, наприклад невідкладне нетримання сечі; несприятливість до наркозу або синдром відміни наркотиків; розлади сну; тимчасова зупинка дихання під час сну; нарколепсія; інсомнія; парасомнія; синдром десинхронізації фізіологічних циклів після трансмеридіональних перельотів; і нейродегенеративні захворювання, включаючи нозологічні форми, такі як комплекс розгальмованості-деменція-паркінсонізм-аміо; палідо-ренто-нігральна дегенерація; епілептичний напад; епілепсії і інші захворювання, пов'язані із загальною дисфункцією орексинової системи.

Деякі антагоністи орексинового рецептора описані в РСТ публікаціях патентів WO 99/09024, WO 99/58533, WO 00/47576, WO 00/47577, WO 00/47580, WO 01/68609, WO 01/85693, WO 01/96302, WO 2002/044172, WO 2002/051232, WO 2002/051838, WO 2002/089800, WO 2002/090355, WO 2003/002559, WO 2003/002561, WO 2003/032991, WO 2003/037847, WO 2003/041711, WO 2003/051368, WO 2003/051872, WO 2003/051873, WO 2004/004733, WO 2004/026866, WO 2004/033418, WO 2004/041807, WO 2004/041816, WO 2004/052876, WO 2004/083218, WO 2004/085403, WO 2004/096780, WO 2005/060959, WO 2005/075458, WO

2005/118548, WO 2006/067224, WO 2006/110626, WO 2006/127550, WO 2007/019234, WO 2007/025069.

Даний винахід направлений на діазепанові сполуки, які є антагоністами орексинових рецепторів і які придатні для лікування або профілактики неврологічних і психіатричних розладів і захворювань, в які залучені орексинові рецептори.

Даний винахід направлений на сполуки формули I:



де:

R^1 є фенілом, заміщеним R^{1a} , R^{1b} і R^{1c} .

R^2 є гетероарилом, заміщеним R^{2a} , R^{2b} і R^{2c} ;

R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{2a} , R^{2b} і R^{2c} незалежно вибирають з групи, що складається з:

(1) водню,

(2) галогену,

(3) гідроксилу,

(4) $-(C=O)_m-O_n-C_{1-6}$ алкілу, де m дорівнює 0 або 1, n дорівнює 0 або 1 (у випадку, якщо m дорівнює 0 або n дорівнює 0, то присутній зв'язок), де сусідні R^{2a} і R^{2b} або R^{2b} і R^{2c} можуть бути з'єднані разом, з утворенням циклоалкільного або циклоалкоксикільця, і де алкіл є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R^{13} ,

(5) $-(C=O)_m-O_n-C_{3-6}$ циклоалкілу, де циклоалкіл є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R^{13} ,

(6) $-(C=O)_m-C_{2-4}$ алкенілу, де алкеніл є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R^{13} ,

(7) $-(C=O)_m-C_{2-4}$ алкінілу, де алкініл є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R^{13} ,

(8) $-(C=O)_m-O_n$ -фенілу або $-(C=O)_m-O_n$ -нафтилу, де феніл або нафтил є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R^{13} ,

(9) $-(C=O)_m-O_n$ -гетероциклу, де гетероцикл є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R^{13} ,

(10) $-(C=O)_m-NR^{10}R^{11}$, де R^{10} і R^{11} незалежно вибирають з групи, що складається з:

(a) водню,

(b) C_{1-6} алкілу, який є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R^{13} ,

(c) C_{3-6} алкенілу, який є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R^{13} ,

(d) циклоалкілу, який є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R^{13} ,

(e) фенілу, який є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R^{13} , і

(f) гетероциклу, який є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R^{13} ,

(11) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$,

(12) $-S(O)_q-R^{12}$, де q дорівнює 0, 1 або 2, і де R^{12} вибирають з групи визначень для R^{10} і R^{11} ,

(13) $-CO_2H$,

(14) $-CN$,

(15) $-NO_2$,

(16) $=O$ і

(17) $-B(OH)_2$,

при умові, що щонайменше один з R^{2a} , R^{2b} або R^{2c} є галогеном або C_{1-6} алкілом, або де сусідні R^{2a} і R^{2b} або R^{2b} і R^{2c} можуть бути з'єднані разом, з утворенням циклоалкільного або циклоалкоксикільця, і де алкіл, циклоалкіл або циклоалкокси є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R^{13} ;

R^3 являє собою $-C_{1-6}$ алкіл або $-C_{3-6}$ циклоалкіл, які є незаміщеними або заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з R^{13} ;

R^{13} вибирають з групи, що складається з:

(1) галогену,

(2) гідроксилу,

(3) $-(C=O)_m-O_n-C_{1-6}$ алкілу, де алкіл є незаміщеним або заміщений одним або декількома

замісниками, вибраними з R^{14} ,

(4) $-O_n-(C_{1-3})$ перфторалкілу,

(5) $-(C=O)_m-O_n-C_{3-6}$ циклоалкілу, де циклоалкіл є незаміщеним або заміщений одним або

декількома замісниками, вибраними з R^{14} ,

(6) $-(C=O)_m-C_{2-4}$ алкенілу, де алкеніл є незаміщеним або заміщений одним або декількома

замісниками, вибраними з R^{14} ,

(7) $-(C=O)_m-O_n$ -фенілу або $-(C=O)_m-O_n$ -нафтилу, де феніл або нафтил є незаміщеним або

заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R^{14} ,

(8) $-(C=O)_m-O_n$ -гетероциклу, де гетероцикл є незаміщеним або заміщений одним або

декількома замісниками, вибраними з R^{14} ,

(9) $-(C=O)_m-NR^{10}R^{11}$,

(10) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$,

(11) $-S(O)_q-R^{12}$,

(12) $-CO_2H$,

(13) $-CN$,

(14) $=O$ і

(15) $-NO_2$;

R^{14} вибирають з групи, що складається з:

(1) гідроксилу,

(2) галогену,

(3) C_{1-6} алкілу,

(4) $-C_{3-6}$ циклоалкілу,

(5) $-O-C_{1-6}$ алкілу,

(6) $-O(C=O)-C_{1-6}$ алкілу;

(7) $-NH-C_{1-6}$ алкілу,

(8) фенілу,

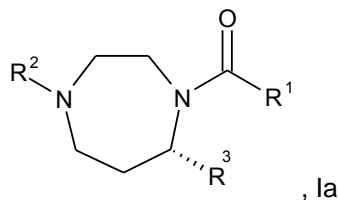
(9) гетероциклу,

(10) $-CO_2H$ і

(11) $-CN$;

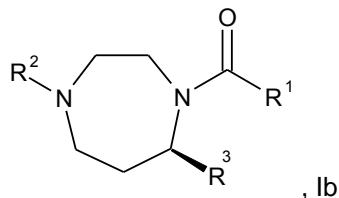
або їх фармацевтично прийнятні солі.

Варіант здійснення даного винаходу включає сполуки формули Ia:



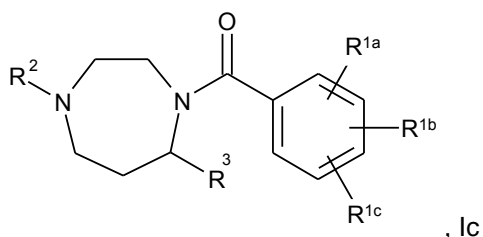
де R^1 , R^2 і R^3 є такими, як визначено вище; або їх фармацевтично прийнятні солі.

Варіант здійснення даного винаходу включає сполуки формули Ib:



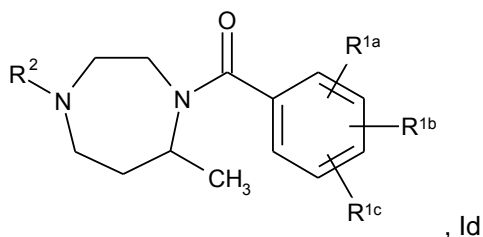
де R^1 , R^2 і R^3 є такими, як визначено вище; або їх фармацевтично прийнятні солі.

Варіант здійснення даного винаходу включає сполуки формули Ic:



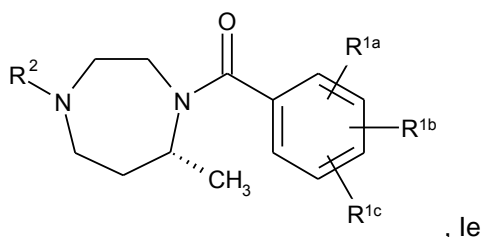
де R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^2 і R^3 є такими, як визначено вище; або їх фармацевтично прийнятні солі.
Варіант здійснення даного винаходу включає сполуки формули Id:

5



де R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} і R^2 є такими, як визначено вище; або їх фармацевтично прийнятні солі.
Варіант здійснення даного винаходу включає сполуки формули Ie:

10



де R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} і R^2 є такими, як визначено вище; або їх фармацевтично прийнятні солі.

Варіант здійснення даного винаходу включає сполуки, де R^1 являє собою феніл, який є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з:

- (1) галогену,
- (2) гідроксилу,
- (3) $-O_n-C_{1-6}$ алкілу, де n дорівнює 0 або 1 (де, якщо n дорівнює 0, то присутній зв'язок), і де алкіл є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R^{13} ,
- (4) $-O_n$ -фенілу, де феніл є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R^{13} ,
- (5) -гетероциклу, де гетероцикл є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R^{13} ,
- (6) $-NR^{10}R^{11}$, де R^{10} і R^{11} незалежно вибирають з групи, що складається з:
 - (a) водню,
 - (b) C_{1-6} алкілу, який є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R^{13} ,
- (7) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$,
- (8) $-CO_2H$,
- (9) $-CN$,
- (10) $-NO_2$ і
- (11) $-B(OH)_2$.

Варіант здійснення даного винаходу включає сполуки, де R^1 являє собою феніл, який є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з метилу, $-CF_3$, галогену, $-OCF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CO_2CH_3$, $-CN$, $-N(CH_3)$, $-NH(CH_2CH_3)$, $-NO_2$, $-B(OH)_2$, триазолілу або фенілу.

Варіант здійснення даного винаходу включає сполуки, де R^1 являє собою феніл, який є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з метилу, $-CF_3$, фтору, $-OCF_3$, $-OCH_3$, $-CO_2CH_3$, $-B(OH)_2$, триазолілу або фенілу.

Варіант здійснення даного винаходу включає сполуки, де R^1 вибирають з групи, що складається з:

- (1) фенілу,
- (2) біфенілу,
- (3) 2,6-диметоксифенілу,
- (4) 2,4-дихлорфенілу,
- (5) 2,6-дихлорфенілу,
- (6) 2,3-дифторфенілу,
- (7) 2,4-дифторфенілу,
- (8) 2,6-дифторфенілу,
- (9) 2-метокси-4-метилфенілу,
- (10) 3-метоксибіфенілу,
- (11) 3-метилбіфенілу і
- (12) 5-метил-2-триазолілфенілу.

Варіант здійснення даного винаходу включає сполуки, де R^1 являє собою феніл, який є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з метилу або триазолілу. Варіант здійснення даного винаходу включає сполуки, де R^1 є фенілом. Варіант здійснення даного винаходу включає сполуки, де R^1 є триазолілфенілом або триазоліл(метил)фенілом. Варіант здійснення даного винаходу включає сполуки, де R^1 є 5-метил-2-триазолілфенілом.

Варіант здійснення даного винаходу включає сполуки, де R^2 є гетероариллом, який є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з:

- (1) галогену,
- (2) гідроксилу,
- (3) $-O_n-C_{1-6}$ алкілу, де n дорівнює 0 або 1 (де, якщо n дорівнює 0, то присутній зв'язок), і де алкіл є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R^{13} ,
- (4) $-O_n$ -фенілу, де феніл є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R^{13} ,
- (5) -гетероциклу, де гетероцикл є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R^{13} ,
- (6) $-NR^{10}R^{11}$, де R^{10} і R^{11} незалежно вибирають з групи, що складається з:
 - (а) водню,
 - (б) C_{1-6} алкілу, який є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R^{13} ,
 - (7) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$,
 - (8) $-CO_2H$,
 - (9) $-CN$ і
 - (10) $-NO_2$,

при умові, що щонайменше один замісник є галогеном або C_{1-6} алкілом, або де два сусідніх замісники з'єднані разом, з утворенням циклоалкільного кільця.

Варіант здійснення даного винаходу включає сполуки, де R є гетероариллом, заміщеним галогеном або C_{1-6} алкілом, і необов'язково заміщений гідроксильною групою, $-O-C_{1-6}$ алкілом або фенілом.

Варіант здійснення даного винаходу включає сполуки, де один з R^{2a} , R^{2b} і R^{2c} є галогеном або C_{1-6} алкілом, і інші з R^{2a} , R^{2b} і R^{2c} є воднем. У рамках даного варіанта здійснення даний винахід включає сполуки, де один з R^{2a} , R^{2b} і R^{2c} є хлором, фтором або метилом, і інші з R^{2a} , R^{2b} і R^{2c} є воднем. Варіант здійснення даного винаходу включає сполуки, де два з R^{2a} , R^{2b} і R^{2c} з'єднані разом з утворенням C_{1-6} алкільного кільця, і інші з R^{2a} , R^{2b} і R^{2c} є воднем. У рамках даного варіанта здійснення даний винахід включає сполуки, де два з R^{2a} , R^{2b} і R^{2c} з'єднані разом з утворенням C_{1-6} алкільного кільця, яке заміщене $=O$, і інші з R^{2a} , R^{2b} і R^{2c} є воднем.

Варіант здійснення даного винаходу включає сполуки, де R^2 вибирають з групи, що складається з:

- (1) бензimidазолілу,
- (2) бензотіазолілу,
- (3) бензоксазолілу,
- (4) циклопентилпіримідинілу,
- (5) дигідроциклопентапіримідинілу,
- (6) дигідрохінолінілу,
- (7) фуropyримідинілу,
- (8) піразолопіримідинілу,

- (9) піридинілу,
 (10) піридопіримідинілу,
 (11) піримідинілу,
 (12) хіназолінілу,
 5 (13) хінолінілу,
 (14) хіноксалінілу,
 (15) тетрагідрохіназолінілу,
 (16) тіадіазолілу і
 (17) тієнопіримідинілу,
 10 які заміщені галогеном або C_{1-6} алкілом і необов'язково заміщені гідроксильною групою, -O-
 C_{1-6} алкілом, кето, $-NH_2$ або фенілом.

Варіант здійснення даного винаходу включає сполуки, де R^2 вибирають з групи, що складається з:

- (1) 1,3-бензоксазол-2-ілу,
 15 (2) 2-(6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин)ілу,
 (3) 2-(7,8-дигідрохінолін-5(6H)-он)ілу,
 (4) 2-(фуоро[2,3]піримідин)ілу,
 (5) 2-(піразоло[3,4]піримідин)ілу,
 (6) 2-піридинілу,
 20 (7) 2-(піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он)ілу,
 (8) 2-піримідинілу,
 (9) 2-хіназолінілу,
 (10) 2-хіноксалінілу,
 (11) 2-(5,6,7,8-тетрагідрохіназолін)ілу,
 25 (12) 2-(тієно[2,3-d]піримідин)ілу і
 (13) 2-(тієно[2,3]піримідин-4-амін)ілу,
 які заміщені метилом, хлором або фтором.

Варіант здійснення даного винаходу включає сполуки, де R^2 вибирають з групи, що складається з

- (1) 1,3-бензоксазол-2-ілу,
 30 (2) 2-піримідинілу,
 (3) 2-хіназолінілу,
 (4) 2-хіноксалінілу і
 (5) 2-(тієно[2,3]піримідин-4-амін)ілу,
 35 які заміщені метилом, хлором або фтором.

Варіант здійснення даного винаходу включає сполуки, де R^2 є бензоксазолілом, заміщеним метилом, хлором або фтором.

Варіант здійснення даного винаходу включає сполуки, де R^2 є піримідинілом, заміщеним метилом, хлором або фтором.

- 40 Варіант здійснення даного винаходу включає сполуки, де R^2 є хіназолінілом, заміщеним метилом, хлором або фтором.

Варіант здійснення даного винаходу включає сполуки, де R^2 є хіноксалінілом, заміщеним метилом, хлором або фтором.

- 45 Варіант здійснення даного винаходу включає сполуки, де R^2 є (тієно[2,3]піримідин-4-амін)ілом, заміщеним метилом, хлором або фтором.

Варіант здійснення даного винаходу включає сполуки, де R^2 не є 6-хлорбензотіазолілом.

Варіант здійснення даного винаходу включає сполуки, де R^3 являє собою $-C_{1-6}$ алкіл, який є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R^{13} .

- 50 Варіант здійснення даного винаходу включає сполуки, де R^3 являє собою $-C_{1-6}$ алкіл, який є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з:

- (1) галогену,
 (2) гідроксилу,
 (3) $-C_{1-6}$ алкілу,
 55 (4) $-(C_{1-3})$ перфторалкілу,
 (5) $-O-(C_{1-3})$ перфторалкілу,
 (6) $-C_{3-6}$ циклоалкілу і
 (7) $-C_{2-4}$ алкенілу.

- 60 Варіант здійснення даного винаходу включає сполуки, де R^3 є $-C_{1-6}$ алкілом. У рамках даного варіанта здійснення даний винахід включає сполуки, де R^3 вибирають з групи, що складається з

метилу, етилу, н-пропілу ізопропілу, н-бутилу ізобутилу, трет-бутилу, н-пентилу, ізопентилу, неопентилу і гексилу. У рамках даного варіанта здійснення даний винахід включає сполуки, де R^3 є метилом.

Конкретні варіанти здійснення даного винаходу включають сполуки, які вибирають з групи, що складається із сполук, що є об'єктами наведених нижче прикладів, або їх фармацевтично прийнятні солі.

Сполуки даного винаходу можуть містити один або декілька асиметричних центрів і, таким чином, можуть бути присутніми у вигляді рацематів і рацемічних сумішей, окремих енантіомерів, діастереомерних сумішей і індивідуальних діастереоізомерів. У залежності від природи різних замісників молекули можуть бути присутніми додаткові асиметричні центри. Кожний такий асиметричний центр буде незалежно приводити до двох оптичних ізомерів і передбачається, що всі можливі оптичні ізомери і діастереомери в сумішах і чистих або частково чистих сполуках включені в обсяг даного винаходу. Передбачається, що даний винахід включає всі такі ізомерні форми даних сполук. Формула I показує структуру класу сполук без певної стереохімії.

Незалежний синтез таких діастереомерів або їх хроматографічне розділення можуть бути досягнуті, як відомо в даній галузі, за допомогою відповідної модифікації описаної в даному документі методології. Їх абсолютна стереохімія може бути визначена за допомогою рентгеноструктурного аналізу кристалічних продуктів або кристалічних проміжних продуктів, які модифіковані, при необхідності, реагентом, що містить асиметричний центр відомої абсолютної конфігурації. При необхідності, рацемічні суміші сполук можуть бути розділені таким чином, щоб виділити індивідуальні енантіомери. Розділення може бути проведене за допомогою добре відомих методів в даній галузі, наприклад, таких як, зв'язування рацемічної суміші сполук з енантіомерно чистою сполукою з утворенням суміші діастереомерів, з подальшим розділенням індивідуальних діастереомерів за допомогою стандартних методів, таких як дробова кристалізація або хроматографія. Реакціями зв'язування часто є утворення солей з використанням енантіомерно чистих кислот або основ. Потім діастереомерні похідні можуть бути переведені в чисті енантіомери шляхом відщеплення доданого хірального залишку. Рацемічна суміш сполук також може бути безпосередньо розділена за допомогою хроматографічних методів, що добре відомі в даній галузі, які використовують хіральні стаціонарні фази. Крім цього, будь-який енантіомер сполуки може бути одержаний в ході стереоселективного синтезу з використанням оптично чистих вихідних речовин і реагентів відомої конфігурації за допомогою відомих в даній галузі способів.

Як очевидно для фахівця в даній галузі, використовувати в даному описі терміни галоген або гало, призначені для включення фтору, хлору, броду і йоду. Аналогічно, C_{1-6} , як наприклад в C_{1-6} алкілі, визначає групи, які мають 1, 2, 3, 4, 5 або 6 вуглеців з лінійним або розгалуженим ланцюгом, так що C_{1-6} алкіл конкретно включає метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, пентил і гексил. Групи, які позначені як незалежно заміщені замісниками, можуть бути незалежно заміщені багатьма такими замісниками. Використовуваний в даному описі термін "гетероцикл" включає як ненасичені, так і насичені гетероциклічні залишки, де ненасичені гетероциклічні залишки (тобто "гетероарил") включають бензоімідазоліл, бензоімідазолоніл, бензофураніл, бензофуразаніл, бензопіразоліл, бензотриазоліл, бензотіофеніл, бензоксазепін, бензоксазоліл, карбазоліл, карболініл, цинолініл, фураніл, імідазоліл, індолініл, індоліл, індолазиніл, індазоліл, ізобензофураніл, ізоіндоліл, ізохіноліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, нафтилпіридиніл, оксадіазоліл, оксазоліл, оксазолін, ізоксазолін, оксетаніл, піразиніл, піразоліл, піридазиніл, піридопіридиніл, піридазиніл, піридил, піримідил, піроліл, хіназолініл, хіноліл, хіноксалініл, тетразоліл, тетразолопіридил, тіадіазоліл, тіазоліл, тієніл, триазоліл і їх N-оксиди, і де насичені гетероциклічні залишки включають азетидиніл, 1,4-діоксаніл, гексагідроазепініл, піперазиніл, піперидиніл, піридин-2-оніл, піролідиніл, морфолініл, тетрагідрофураніл і тетрагідротієніл, і їх N-оксиди.

Термін "фармацевтично прийнятні солі" означає солі, одержані з фармацевтично прийнятних нетоксичних основ або кислот, включаючи неорганічні або органічні основи і неорганічні або органічні кислоти. Солі, одержані з неорганічних основ, включають алюмінієві, амонієві, кальцієві, мідні, солі тривалентного заліза, солі двовалентного заліза, літєві, магнієві, солі тривалентного марганцю, солі двовалентного марганцю, калію, натрію, цинку і т. д. Конкретні варіанти включають амонієві, кальцієві, магнієві, калієві і натрієві солі. Солі в твердій формі можуть існувати в більше ніж одній кристалічній структурі, а також можуть бути у формі гідратів. Солі, одержані з фармацевтично прийнятних органічних нетоксичних основ, включають солі первинних, вторинних і третинних амінів, заміщених амінів, включаючи природні заміщені аміни, циклічних амінів і основних іонообмінних смол, таких як аргінін, бетаїн, кофеїн, холін, N,N'-добензилетиллендіамін, діетиламін, 2-діетиламіноетинол, 2-диметиламіноетинол,

етиноламін, етилендіамін, N-етилморфолін, N-етилпіперидин, глюкамін, глюкозамін, гістидин, гідрабамін, ізопропіламін, лізин, метилглюкамін, морфолін, піперазин, піперидин, поліамінові смоли, прокаїн, пурини, теобромін, триетиламін, триметиламін, трипропіламін, трометамін і т. д.

Якщо сполуки даного винаходу є основою, то солі можуть бути одержані з фармацевтично прийнятних нетоксичних кислот, включаючи неорганічні і органічні кислоти. Такі кислоти включають оцтову, бензолсульфонову, бензойну, камфорсульфонову, лимонну, етансульфонову, фумарову, глюконову, глутамінову, бромистоводневу, хлористоводневу, ізетіонову, молочну, малеїнову, яблучну, мигдалеву, метансульфонову, муцинову, азотну, памову, пантотенову, фосфорну, янтарну, сірчану, винну, п-толуолсульфонову кислоти і т. п. Конкретні варіанти здійснення включають лимонну, бромистоводневу, хлористоводневу, малеїнову, фосфорну, сірчану, фумарову і винну кислоти. Потрібно розуміти, що, як використовується в даному описі, посилання на сполуки формули I також мають на увазі включення фармацевтично прийнятних солей.

Прикладом винаходу є застосування сполук, описаних в прикладах і в даному описі. Конкретні сполуки в рамках даного винаходу включають сполуку, яку вибирають з групи, що складається із сполук, описаних в подальших прикладах, і їх фармацевтично прийнятних солей, їх індивідуальних енантіомерів і діастереомерів.

Сполуки, що розглядаються, є придатними в способі, що викликає антагонізм активності орексинового рецептора у пацієнтів, таких як ссавці, які мають потребу в такому інгібуванні, що включає введення ефективної кількості сполуки. Даний винахід направлений на застосування описаних в даному документі сполук як антагоністів активності орексинового рецептора. Крім приматів, зокрема людей, згідно зі способами даного винаходу може бути проведене лікування різних інших ссавців. Даний винахід направлений на сполуку даного винаходу або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування в медицині. Також, даний винахід направлений на застосування сполуки даного винаходу або її фармацевтично прийнятної солі для одержання лікарського засобу, що викликає антагонізм активності орексинового рецептора або для лікування вказаних в даному описі розладів або захворювань людей і тварин.

Звичайно суб'єктом впливу в даних способах є ссавець, такий як людина чоловічої або жіночої статі. Термін "терапевтично ефективна кількість" означає кількість сполуки, що розглядається, яка буде викликати біологічну або медичну відповідь тканини, системи тварини або людини, якої прагне досягти дослідник, ветеринарний лікар, медичний лікар або інший практикуючий лікар. Встановлено, що фахівець в даній галузі може впливати на неврологічні і психіатричні порушення за допомогою обробки пацієнта, враженого захворюванням, ефективною кількістю сполуки даного винаходу. Використовувані в даному описі терміни "обробка" і "оброблення" стосуються всіх процесів, при яких можливе сповільнення, порушення, пригнічення, контролювання або припинення прогресування описаних в даному документі неврологічних і психіатричних порушень, але необов'язково приводить до повного усунення всіх симптомів порушення, а також до профілактичної терапії вказаних вище патологічних станів, зокрема у пацієнта, схильного до такого захворювання або порушення. Термін "введення" сполуки повинен розумітися як такий, що означає забезпечення сполукою винаходу або проліками сполуки винаходу індивіда, що потребує цього.

Використовуваний в даному описі термін "композиція" призначений для включення продукту, що містить певні інгредієнти в певних кількостях. Даний термін відносно фармацевтичної композиції призначений для включення продукту, що містить активний інгредієнт(и) і інертний інгредієнт(и), який складає носій, а також будь-який інший продукт, який утворюється, безпосередньо або опосередковано, з комбінування, комплексоутворення або агрегації будь-яких двох або більше інгредієнтів, або за допомогою дисоціації одного або декількох інгредієнтів, або за допомогою інших типів реакцій і взаємодій одного або декількох інгредієнтів. Таким чином, фармацевтична композиція даного винаходу включає будь-яку композицію, одержану шляхом змішування сполуки даного винаходу і фармацевтично прийнятного носія. Під "фармацевтично прийнятним" розуміється носій, розріджувач або ексципієнт, який повинен бути сумісний з іншими інгредієнтами складу і не повинен чинити шкідливого впливу на реципієнта.

Корисні властивості сполук згідно з даним винаходом як антагоністів OX1R- і/або OX2R-рецепторів можуть бути легко визначені без трудомістких досліджень за допомогою добре відомої в даній галузі методології, що включає "FLIPR Ca^{2+} проточний аналіз" (Okumura et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 280:976 981, 2001). У стандартному експерименті була встановлена антагоністична активність сполук даного винаходу відносно рецепторів OX1 і OX2. Для внутрішньоклітинного вимірювання кальцію були вирощені клітини яєчників китайського хом'ячка (CHO), що експресують рецептор орексин-1 щура або рецептор орексин-2 людини, в

середовищі Дульбекко, модифікованому за способом Іскова, що містить 2 мМ L-глутаміну, 0,5 г/мл G418, 1 % гіпоксантимідинової добавки, 100 Од/мл пеніциліну, 100 мкг/мл стрептоміцину і 10 % активованої теплою фетальної телячої сироватки (FCS). Клітини висівали по 20000 клітин/ямку в чорні 284-ямочні стерильні планшети Бектон-Дікінсон з прозорим дном, покриті полі-Б-лізином. Всі реагенти від GIBCO-Invitrogen Corp. Засіяні планшети інкубували протягом ночі при 37 °C і 5 % CO₂. Як агоніст готували вихідний розчин ала-6,12 орексину-А людини у вигляді 1 мМ розчину в 1 % бичачому сироватковому альбуміні (BSA) і розбавленому в буфері для аналізу (збалансований сольовий розчин Хенкса, що містить 20 мМ HEPES, 0,1 % BSA і 2,5 мМ пробенециду, рН 7,4) для використання в аналізі при кінцевій концентрації 70 пМ. Досліджувані сполуки одержували у вигляді 10 мМ вихідного розчину в ДМСО, потім розбавленого в 384-ямочних планшетах спочатку ДМСО, потім буфером для аналізу. У день дослідження клітини промивали 3 рази 100 мкл буфера для аналізу і потім інкубували протягом 60 хвилин (37 °C, 5 % CO₂) в 60 мкл буфера для аналізу, що містить 1 мкМ ефіру Fluo-4AM, 0,02 % плуоронілової кислоти і 1 % BSA. Потім розчин, що містить барвник, відшаровували і клітини промивали 3 рази 100 мкл буфера для аналізу, залишаючи в кожній ямці по 30 мкл даного буфера. Всередині флуориметричного візуалізуючого планшет-рідера (FLIPR, Molecular Devices) до планшета додавали досліджувані сполуки в об'ємі 25 мкл, інкубували протягом 5 хвилин і в кінці додавали 25 мкл агоніста. Флуоресценцію вимірювали для кожної ямки з одnoseкундними інтервалами протягом 5 хвилин і висоту кожного піка флуоресценції порівнювали з висотою піка флуоресценції, індукованої 70 пМ ала-6,12 орексину-А, з буфером замість антагоніста. Для кожного антагоніста було визначено значення IC₅₀ (концентрація сполуки, необхідна для інгібування 50 % відповіді агоніста). За допомогою даних аналізів може бути визначена істинна активність антагоніста орексинового рецептора для сполуки, яка може бути використана в даному винаході.

Зокрема, сполуки наступних прикладів мають активність антагонізувати рецептор орексин-1 щура і/або рецептор орексин-2 людини у вказаних вище аналізах в основному з IC₅₀ менше ніж приблизно 50 мкМ. Багато які сполуки даного винаходу мають активність антагонізувати рецептор орексин-1 щура і/або рецептор орексин-2 людини у вказаних вище аналізах з IC₅₀ менше ніж приблизно 100 мкМ. Такі результати показують істинну активність сполук при використанні їх як антагоністів рецептора орексин-1 і/або рецептора орексин-2. Також даний винахід включає сполуки, що входять в обсяг винаходу, які мають активність агоністів рецептора орексин-1 і/або рецептора орексин-2. Відносно інших діазепанових сполук, дані сполуки виявляють несподівані властивості, наприклад, відносно збільшеної біологічної доступності, метаболічної стабільності, залежного від часу інгібування і/або селективності відносно інших рецепторів.

Орексинові рецептори беруть участь у множині різних біологічних функцій. Це передбачає можливу роль даних рецепторів в різних патологічних процесах у людини і у інших видів. Сполуки даного винаходу корисні при лікуванні, профілактиці, поліпшенні контролюванні або зниженні небезпеки різних неврологічних і психіатричних розладів, пов'язаних з орексиновими рецепторами, включаючи одне або декілька з наступних патологічних станів або захворювань: безсоння, порушення сну, включаючи збільшення якості сну, поліпшення якості сну, збільшення ефективності сну, збільшення тривалості сну; збільшення значення, яке розраховується, виходячи з часу, який суб'єкт спить, ділене на час, протягом якого суб'єкт намагається заснути; поліпшення початкового етапу сну; пониження прихованої сонливості або настання сну (час, який потрібний для того, щоб заснути); зниження ускладнень при засинанні; збільшення тривалості сну; зниження числа пробуджень під час сну; зниження числа проміжних пробуджень під час сну; зниження нічної активності; зниження часу, проведеного після пробудження, до наступного настання сну; збільшення загальної кількості сну; зниження розділення сну; зміна часового режиму, частоти або тривалості стадій швидкого сну; зміна часового режиму, частоти або тривалості стадій повільного сну (тобто стадій 3 або 4); збільшення кількості і процента стадії сну 2; активацію повільного сну; збільшення ЕЕГ-дельта активності під час сну; зниження кількості нічних пробуджень, особливо пробуджень рано вранці; збільшення уважності протягом дня, зниження сонливості протягом дня; лікування або зниження надмірної сонливості протягом дня; збільшення задоволення від глибокого сну; збільшення тривалості сну; ідіопатичне безсоння, проблеми зі сном; безсоння; гіперсомнія, ідіопатична гіперсомнія, повторювана гіперсомнія, спадкова гіперсомнія, нарколепсія, переривчастий сон, тимчасова зупинка дихання під час сну, безсоння, нічний міоклонус, переривання швидкого сну, розлад біоритмів в зв'язку з перельотом через декілька часових поясів, порушення сну у працюючих в нічну зміну, дисомнії, нічні кошмари, безсоння, пов'язані з депресією, нервові розлади/розлад настрою, хвороби Альцгеймера або когнітивні порушення, а також лунатизм і енурез і розлади сну, пов'язані зі

старінням; вечірня сплутаність Альцгеймера; стани, пов'язані з добовими ритмами, а також з психічними і фізичними розладами, пов'язаними з подорожжю через часові пояси і зі змінним графіком роботи, патологічні стани при яких лікарські засоби спричиняють як побічні ефекти зменшення швидкої стадії сну; фіброміалгія; синдроми, що виявляються як невідновний сон, і

5 болі в м'язах або тимчасова зупинка дихання під час сну, пов'язана з дихальною недостатністю під час сну; патологічні стани, що є результатом зниження якості сну; підвищення навчованості; поліпшення пам'яті; збільшення збереження в пам'яті; розлади харчової поведінки, пов'язані з надмірним споживанням їжі, і пов'язані з цим ускладнення, такі як компульсивні розлади харчової поведінки, ожиріння (як генетичне, так і викликане зовнішніми умовами),

10 захворювання, пов'язані з ожирінням, включаючи нейрогенну булімію, гіпертензію, діабет, підвищену концентрацію інсуліну в плазмі крові і резистентність до інсуліну, дисліпідемію, гіперліпідемію, ендометріальний рак, рак грудей, простати і рак товстої кишки, остеоартрити, синдром обструктивної тимчасової зупинки дихання, жовчнокам'яна хвороба, камінь жовчного міхура, захворювання серця, нерегулярні серцеві скорочення і аритмія, інфаркт міокарда,

15 застійна серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, раптова смерть, удар, полікістоз яєчника, краніофарингіома, синдром Прадера-Віллі, синдром Фреліха, дефіцит гормону росту, нормальний варіант карликовості, синдром Тернера і інші патологічні стани, що виявляють зниження метаболічної активності або зниження витрачання енергії, що залишилася, як процента від загальної безжирової маси, наприклад діти з гострим лімфобластним лейкозом,

20 метаболічним синдромом, також відомим як синдром X, синдром інсулінорезистентності, порушення, пов'язані зі статевими гормонами, сексуальна і репродуктивна дисфункція, така як порушена фертильність, безплідність, недорозвинення статевої системи у чоловіків і надмірна волосатість у жінок, дефекти плоду, пов'язані з ожирінням матері, шлунково-кишкові захворювання, такі як ожиріння, пов'язані з астроезофагеальною рефлюксною хворобою,

25 респіраторні розлади, такі як синдром гіповентиляції внаслідок ожиріння (півківський синдром), задишка, серцево-судинні розлади, запалення, таке як системне запалення судинного русла, артеріосклероз, гіперхолестеринемія, гіперурикемія, біль у попереку, захворювання жовчного міхура, подагра, рак нирки, підвищений анестетичний ризик, пониження ризику повторних наслідків ожиріння, таких як пониження ризику гіпертрофії лівого шлуночка; захворювання і

30 розлади, при яких відбувається аномальна коливна активність в мозку, включаючи депресію, мігрень, невропатичний біль, хворобу Паркінсона, психози і шизофренію, а також захворювання або розлади, при яких відбувається аномальне зчеплення активності, зокрема, за участі таламуса; поліпшення когнітивної функції; поліпшення пам'яті; збільшення збереження в пам'яті; посилення імунної відповіді; посилення імунної функції; нападоподібне відчуття жару;

35 нічна пітливість; продовження часу життя; шизофренія; захворювання, пов'язані з мускулатурою, які контролюються за допомогою ритмів збудження/розслаблення, що задаються природною системою, такі як серцевий ритм і інші захворювання серцево-судинної системи; патологічні стани, пов'язані з проліферацією клітин, такі як розширення кровоносних судин або звуження кровоносних судин, і кров'яним тиском; рак; аритмія серця; підвищений кров'яний тиск;

40 застійна серцева недостатність; патологічні стани сечостатевої системи; розлади сексуальної і репродуктивної функції; адекватне функціонування нирок; чутливість до анестетиків; розлади настрою, такі як депресія або, більш конкретно, депресивні розлади, наприклад однократні або повторювані великі депресивні розлади і дистимічні розлади або біполярні розлади, наприклад біполярний розлад I типу, біполярний розлад II типу і циклотимічний розлад, розлади настрою внаслідок загального медичного стану і розлади настрою, викликані прийомом лікарських засобів; тривожні розлади, включаючи гострий стрес, агорафобію, генералізований тривожний розлад, obsесивно-компульсивний розлад, гострий тривожний стан з реакцією паніки, панічний розлад, посттравматичний стресовий розлад, сепараційна тривожність, соціофобія, особлива фобія, тривожний розлад, викликаний прийомом лікарських засобів, і страх внаслідок

50 загального медичного стану; гострі неврологічні і психіатричні розлади, такі як церебральна недостатність після серцевого шунтування і трансплантації, інсульту, ішемічного удару, ішемії головного мозку, травми спинного мозку, травми голови, перинатальної гіпоксії, зупинки серцевої діяльності, гіпоглікемічного невронального пошкодження; хорея Гентінгтона; бічний аміотрофічний склероз; множинний склероз; пошкодження зору; ретинопатія; когнітивні

55 розлади; ідеопатична і зумовлена дією лікарських засобів хвороба Паркінсона; м'язові спазми і розлади, пов'язані з м'язовою спастичністю, включаючи тремор, епілепсію, судоми; когнітивні розлади, включаючи деменцію (пов'язану з хворобою Альцгеймера, ішемією, травмою, васкулярними проблемами або інсультом, ВІЛ, хворобою Паркінсона, хворобою Хантінгтона, хворобою Піка, хворобою Крейтцфельда-Якоба, перинатальною гіпоксією, іншим загальним медичним показаннями або наркотичною залежністю); деліріозний синдром, амнестичні

60

розлади або когнітивні погіршення, пов'язані з віком; шизофренія або психоз, включаючи шизофренію (параноїдальну, безладну, кататонічну або недиференційовану), шизофреноформний розлад, шизоафективний розлад, маревний розлад, короткий психотичний розлад, розділений психотичний розлад, психотичний розлад, зумовлений загальним медичним станом, і психотичний розлад, викликаний прийомом лікарських засобів; розлади, викликані прийомом речовин, і поведінка, що виявляє схильність до споживання наркотиків (включаючи викликаний прийомом речовин деліріозний синдром, тривалу деменцію, тривалий розлад, що викликає втрату пам'яті, психотичний розлад або тривожний розлад; несприйнятливості, прийом речовин, що викликають залежність, залежність або стриманість від речовин, включаючи алкоголь, амфетаміни, марихуану, кокаїн, галюциногени, інгальянти, нікотин, опіоїди, фенілциклідин, седативні засоби, снодійні засоби або транквілізатори); порушення рухів, включаючи параліч і акінетичний-ригідний синдром (включаючи хворобу Паркінсона, медикаментозний паркінсонізм, синдром прогресуючого супрануклеарного паралічу, множинну системну атрофію, кортикобазальну дегенерацію, комплекс паркінсонізм-бічний аміотрофічний склероз і кальцифікацію базальних ядер головного мозку), синдром хронічної втоми, стомлюваність, включаючи стомлюваність Паркінсона, стомлюваність при множинних склерозах, стомлюваність, викликана порушенням сну або порушеннями циркадних ритмів, паркінсонізм, викликаний лікарським засобом (такий як паркінсонізм, викликаний транквілізатором, злоякісний нейролептичний синдром, викликаний транквілізатором гострий розлад тонусу, викликана транквілізатором гостра акатизія, викликана транквілізатором пізня дискінезія і медикаментозний постуральний тремор), синдром Жілля де ла Туретта, епілепсію і дискінезію, включаючи тремор (наприклад, тремор під час відпочинку, есенціальний тремор і інтенційний тремор), хорею (наприклад, хорея Сиденгама, хвороба Хантінгтона, доброякісна вроджена хорея, невроакантоцитози, симптоматична хорея, хорея, викликана прийомом лікарських засобів, і гемібалізм), міоклонус (включаючи загальний міоклонус і фокальний міоклонус), тіки (включаючи легкий тік, комплексні тіки і симптоматичні тіки), синдром неспокійних ніг і дистонію (включаючи загальну дистонію, таку як ідіопатична дистонія, дистонія, викликана прийомом лікарських засобів, симптоматична дистонія і нападоподібна дистонія і фокальна дистонія, така як блефароспазм, оромандибулярна дистонія, спастична дисфонія, спастична кривошия, аксіальна дистонія, дистонічний графоспазм, геміплегічна дистонія); синдром дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ); кондуктивний розлад; мігрень (включаючи головний біль); мимовільне сечовипускання; несприйнятливості до деяких речовин; стриманість від деяких речовин (включаючи такі речовини, як опіати, нікотин, тютюнові вироби, алкоголь, бензодіазепіни, кокаїн, седативні засоби, снодійні засоби і т. п.); психози; шизофренія; тривога (включаючи загальний тривожний розлад, панічний розлад і obsесивно-компульсивний розлад); розлад настрою (включаючи депресію, манію, біполярні розлади); тригемінальна невралгія; втрата слуху; шум у вухах; неврональне пошкодження, включаючи пошкодження зору; ретинопатія; дегенерація жовтої плями ока; блювання; набряк мозку; біль, включаючи гострий і хронічний больові стани, сильний біль, неприборкний біль, запальний біль, невропатичний біль, посттравматичний біль, біль в кістках і суглобах (остеоартрити), біль, що повторюється при русі, зубний біль, біль при раку, міофасціальний біль (пошкодження мускулатури, фіброміалгія), періопераційний біль (загальна хірургія, гінекологія), хронічний біль, невропатичний біль, біль після травм, тригемінальну невралгію, мігрень і головний біль.

Таким чином, в конкретних варіантах здійснення даний винахід забезпечує способи: поліпшення якості сну; збільшення тривалості сну; збільшення стадії швидкого сну; збільшення 2 стадії сну; зниження фрагментацій режимів сну; лікування безсоння, поліпшення процесу пізнання, збільшення збереження в пам'яті; лікування або контролювання ожиріння; лікування або контролювання депресії; лікування, контролювання, підвищення якості життя або зниження ризику епілепсії, включаючи епілепсію відсутності; лікування або контролювання болю, включаючи невропатичний біль; лікування або контролювання хвороби Паркінсона; лікування або контролювання психозів; лікування, контролювання, підвищення якості життя або зниження ризику шизофренії у потребуючих цього пацієнтів ссавців, які включають введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки даного винаходу.

Сполуки, що розглядаються, також є придатними для способу профілактики, лікування, контролювання, підвищення якості життя або зниження ризику вказаних в даному описі захворювань, розладів і патологічних станів. Дозування активного інгредієнта в композиціях даного винаходу може змінюватися, однак, необхідно, щоб кількість активного інгредієнта вистачала для одержання відповідної дозованої форми. Активний інгредієнт може бути введений потребуючим його пацієнтам (тваринам або людині) при рівнях дози, які забезпечать оптимальну фармацевтичну ефективність. Вибране дозування залежить від необхідного

терапевтичного ефекту, від шляху введення і від тривалості застосування. Від пацієнта до пацієнта доза буде змінюватися в залежності від природи і тяжкості захворювання, маси пацієнта, спеціального раціону харчування пацієнта, паралельної лікарської терапії і інших факторів, які будуть враховуватися фахівцем в даній галузі. У основному, для досягнення ефективного антагонізму орексинових рецепторів, на добу пацієнту вводять дозування від 0,0001 до 10 мг/кг маси тіла, наприклад, людям і літнім людям. Дозування звичайно буде змінюватися приблизно від 0,5 мг до 1,0 г на пацієнта в день, яке може бути введено у вигляді однієї дози або багаторазових доз. У одному варіанті здійснення дозування буде змінюватися приблизно від 0,5 мг до 200 мг на пацієнта в день; в іншому варіанті здійснення приблизно від 0,5 мг до 200 мг на пацієнта в день; і наступному варіанті здійснення приблизно від 5 мг до 50 мг на пацієнта в день. Фармацевтичні композиції даного винаходу можуть бути надані у вигляді твердої дозованої форми, що містить приблизно 1 мг, 5 мг, 10 мг, 25 мг, 50 мг, 100 мг, 200 мг або 250 мг активного інгредієнта. Для перорального введення композиції можуть бути надані в формі таблеток, що містять від 1,0 до 1000 міліграм активного інгредієнта, таких як 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 і 1000 міліграм активного інгредієнта, в залежності від симптомів дозування для пацієнта, якого необхідно піддати лікуванню. Сполуки можуть бути введені в режимі від 1 до 4 разів на день, наприклад один або два рази на день.

Сполуки даного винаходу можуть бути використані в комбінації з одним або декількома іншими лікарськими засобами при лікуванні, профілактиці, контролюванні, поліпшенні якості життя або зниженні ризику захворювань або патологічних станів, для яких сполуки даного винаходу або інші лікарські засоби можуть бути корисні, де спільна комбінація лікарських засобів є більш безпечною або більш ефективною в порівнянні з кожним лікарським засобом окремо. Така інша лікарська речовина(и) може бути введена шляхом і в кількості, які для неї звичайно застосовуються, одночасно або послідовно із сполукою даного винаходу. При одночасному використанні сполуки даного винаходу з одним або декількома іншими лікарськими засобами, фармацевтична композиція у вигляді одиничної дозованої форми містить такі інші лікарські засоби і необхідну сполуку даного винаходу. Однак комбінована терапія також може включати терапії, при яких сполуку даного винаходу і один або декілька інших лікарських засобів вводять в різних режимах застосування, що перекриваються. Також передбачається, що, при використанні в комбінації з одним або декількома іншими активними інгредієнтами, сполуки даного винаходу і інші активні інгредієнти можуть бути використані при більш низьких рівнях дози в порівнянні із застосуванням кожного окремо. Таким чином, фармацевтичні композиції даного винаходу включають композиції, які додатково до сполуки даного винаходу містять один або декілька активних інгредієнтів. Вказані вище комбінації включають комбінації сполуки даного винаходу не тільки з однією іншою активною сполукою, але також і з двома або декількома іншими активними сполуками.

Аналогічним чином, сполуки даного винаходу можуть бути використані в комбінації з іншими лікарськими засобами, які використовуються для профілактики, лікування, контролювання, поліпшення якості життя або зниження ризику захворювань або патологічних станів, для яких придатні сполуки даного винаходу. Такі інші лікарські засоби можуть бути введені шляхом і в кількості, які для них звичайно застосовуються, одночасно або послідовно із сполукою даного винаходу. Таким чином, фармацевтичні композиції даного винаходу включають композиції, які додатково до сполуки даного винаходу також містять один або декілька активних інгредієнтів.

Масове відношення сполуки даного винаходу до другого активного інгредієнта може змінюватися і буде залежати від ефективної дози кожного інгредієнта. У основному, буде використане ефективне дозування кожного компонента. Таким чином, наприклад, якщо сполука даного винаходу об'єднана з іншим агентом, то масове відношення сполуки даного винаходу до іншого агента в основному буде змінюватися приблизно від 1000:1 до приблизно 1:1000, наприклад приблизно від 200:1 до приблизно 1:200. Комбінації сполуки даного винаходу і інших активних інгредієнтів в основному будуть знаходитися у вказаних вище межах, однак, в кожному випадку повинне застосовуватися ефективне дозування кожного активного інгредієнта. У таких комбінаціях сполука даного винаходу і інші активні інгредієнти можуть бути введені окремо або спільно. Крім того, введення одного елемента може бути до, одночасно або після введення іншого агента(ів).

Сполуки даного винаходу можуть бути введені в комбінації з іншими сполуками, які, як відомо в даній галузі, є придатними для поліпшення якості сну і для профілактики і лікування розладів сну і порушень сну, включаючи, наприклад, седативні засоби, снодійні засоби, анксиолітики, нейролептики, заспокійливі засоби, антигістамінні засоби, бензодіазепіни, барбітурати, циклопіролоні, агоністи ГАМК, антагоністи 5-HT₂, включаючи антагоністи 5-HT_{2A} і

антагоністи 5-HT-2A/2C, антагоністи гістаміну, включаючи H3 антагоністи гістаміну, зворотні агоністи гістаміну H3, імідазопіридини, слабкі транквілізатори, агоністи і антагоністи мелатоніну, мелатонінергічні засоби, інші антагоністи орексину, агоністи орексину, агоністи і антагоністи прокінетицину, піразолопіримідини, антагоністи кальцієвих каналів Т-типу, триазолопіридини і т. п., наприклад: адиназолам, алобарбітал, алонімід, алпразолом, амітриптилін, амобарбітал, амоксапін, армодафініл, APD-125, бентазепам, бензоктамін, бротизолам, бупропіон, буспірон, бутабарбітал, буталбітал, капроморелін, капурид, карбоклорал, хлорал бетаїн, хлорал гідрат, хлордіазепоксид, кломіпрамін, клоназепам, клоперидон, клоразепат, клоретат, клозапін, коназепам, ципразепам, дезипрамін, декскламом, діазепам, дихлоральфеназон, дивалпрокс, дифенілгідрамін, докsepін, EMD-281014, еплівансерин, естазолам, есзопіклон, етхлорвінол, етомідат, фенобам, флунітрозепам, флуразепам, флувоксамін, флуоксетин, фосазепам, габоксадол, глютетимід, галазепам, гідроксизин, ібутаморен, іміпрамін, індіплон, літій, лоразепам, лорметазепам, LY-156735, мапротилін, MDL-100907, меклоквалон, мелатонін, мефобарбітал, мепробамат, метакуалон, метиприлон, мідафіур, мідазолам, модафініл, нефазодон, NGD-2-73, нізобамат, нітразепам, нортриптилін, оксазепам, паральдегід, пароксетин, пентобарбітал, перлапін, перфеназин, фенельзин, фенобарбітал, празспам, прометазин, пропофол, протриптилін, квазепам, рамелтеон, реклазепам, ролетамід, секобарбітал, сертралін, супроклон, ТАК-375, темазепам, тіоридазин, тіагабін, траказолат, транілципромін, тразадон, триазолом, трепіпам, трицетамід, триклофос, трифторпіразин, триметозин, триміпрамін, ульдазепам, венлафаксин, залеплон, золазепам, зопіклон, зольпідем і їх солі, і їх комбінації, і т. п., або сполуки даного винаходу можуть бути введені разом із застосуванням фізичних методів, таких як фототерапія або електростимуляція.

У іншому варіанті здійснення сполуки, що розглядаються, можуть бути застосовані в комбінації з іншими сполуками, які відомі в даній галузі, які можуть бути введені як окремо, так і в одній фармацевтичній композиції, включаючи, але, не обмежуючись ними: сенсibilізатори інсуліну, включаючи (i) PPAR γ -антагоністи, такі як глітазони (наприклад, циглітазон; дарглітазон; енглітазон; ісаглітазон (MCC-555); піоглітазон; росиглітазон; троглітазон; туларик; BRL49653; CLX-0921; 5-BTSD), GW-0207, LG-100641 і LY-300512, і т. п.), (iii) бігуаніди, такі як метформін і фенформін; (b) інсулін або інсулінові міметики, такі як біота, LP-100, новорапід, інсулін детемір, інсулін лізпро, інсулін гларгін, цинкова суспензія інсуліну (ленте та ультраленте); інсулін Лізпро, GLP-I (73-7) (інсулін тропін); і GLP-I (7-36)-NH $_2$); (c) сульфонілсечовини, такі як ацетогексамід; хлорпромід; діабінес; глібенкламід; гліпізид; глібурид; глімепірид; гліклазид; гліпентид; гліквідон; глісоламід; толазамід і толбутамід; (d) інгібітори α -глікозидаз, такі як акарбоза, адипозин; каміглібоз; еміглітат; міглітол; воглібоз; прадиміцин-Q; салбостатин; CKD-711; MDL-25,637; MDL-73,945 і MOR 14, і подібні; (e) агенти, що понижують холестерин, такі як (i) інгібітори HMG-CoA редуктази (аторвастатин, ітавастатин, флувастатин, ловастатин, правастатин, ривастатин, розувастатин, симвастатин і інші статини), (ii) абсорбенти жовчних кислот/секвестранти, такі як холестирамін, холестипол, діалкіламіноалкільні похідні поперечнозшитого декстрану; Colestido®; LoCholesto® і подібні, (ii) нікотиніловий спирт, нікотинова кислота або її солі, (iii) α -агоністи рецептора активації проліферації, такі як похідні фенофібринової кислоти (гемфіброзил, клофібрат, фенофібрат і бензафібрат), (iv) інгібітори всмоктування холестерину, такі як станолові ефіри, бета-ситостерол, глікозиди стеролу, такі як тікуесиди; і азетидіони, такі як езетиміб і подібні, і інгібітори (ацетил-CoA:холестеринтрансферази (ACAT)), такі як авасиміб і мелінамід, (v) антиоксиданти, такі як пробукол, (vi) вітамін E, і (vii) тироміметики; (f) PPAR α -агоністи, такі як беклофібрат, бензафібрат, ципрофібрат, клофібрат, етофібрат, фенофібрат і гемфіброзил; і інші похідні фіброєвої кислоти, такі як Atromid®, Lopid® і Tricor®, і подібні, і PPAR α -агоністи, описані в WO 97/36579 Glaxo; (g) PPAR δ агоністи; (h) PPAR α /d-агоністи, такі як мураглітазар і сполуки, описані в US 6414002; і (i) засоби проти ожиріння, такі як (1) засоби, що посилюють секрецію гормону росту, агоністи/антагоністи рецептора, що посилює секрецію гормону росту, такі як NN703, гексарелін, MK-0677, SM-130686, CP-424,391, L-692,429 і L-163,255; (2) інгібітори протеїну тирозинфосфатази-1B (PTP-1B); (3) ліганди канабіноїдного рецептора, такі як антагоністи або зворотні агоністи канабіноїдного рецептора CB1, такі як римонабант (Sanofi Synthelabo), AMT-251, SR-14778 і SR-141716A (Sanofi Synthelabo), SLV-319 (Solvay), BAY 65-2520 (Bayer); (4) серотонергічні засоби проти ожиріння, такі як фенфлурамін, дексфенфлурамін, фентермін і сибутрамін; (5) агоністи β 3-адренорецептора, такі як AD9677/TAK677 (Dainippon/Takeda), CL-316,243, SB 418790, BRL-37344, L-796568, BMS-196085, BRL-35135A, CGP12177A, BTA-243, трекадрин, зенека D7114, SR 59119A; (6) інгібітори панкреатичної ліпази, такі як орлістат (Xenicalo®), Triton WR1 339, RHC80267, ліпстатин, тетрагідроліпстатин, тіасапонін, діетилумбеліферилфосфат; (7) антагоністи нейропептиду Y1, такі як BIBP3226, J-115814, BIBO 3304, LY-357897, CP-671906, GI-264879A; (8) антагоністи

нейропептиду Y5, такі як GW-569180A, GW-594884A, GW-587081X, GW-548118X, FR226928, FR 240662, FR252384, 1229U91, GI-264879A, CGP71683A, LY-377897, PD-160170, SR-120562A, SR-120819A і JCF-104; (9) антагоністи рецептора меланінконцентруючого гормону (MCH); (10) антагоністи 1 рецептора меланінконцентруючого гормону (MCH1R), такі як T-226296 (Takeda);

5 (11) агоністи/антагоністи 2 рецептора меланінконцентруючого гормону (MCH2R); (12) антагоністи орексинових рецепторів, такі як SB-334867-A і описані в патентних публікаціях, наведених в даному описі; (13) інгібітори зворотного захоплення серотоніну, такі як флуоксетин, пароксетин і серталін; (14) агоністи меланокортину, такі як меланотан II; (15) інші агоністи Mc4r (рецептор меланокортину 4), такі як CHIR86036 (Chiron), ME-10142 і ME-10145 (Melacure), CHIR86036 (Chiron); PT-141 і PT-14 (Palatin); (16) агоністи 5HT-2; (17) агоністи 5HT2C (рецептор серотоніну 2C), такі як BVT933, DPCA37215, WAY 161503, R-1065; (18) антагоністи галаніну; (19) агоністи CCK; (20) агоністи CCK-A (холецистокінін-A), такі як AR-R 15849, GI 181771, JMV-180, A-71378, A-71623 і SR14613; (22) агоністи кортикотропінвільняючого фактора; (23) модулятори гістамінових 3-рецепторів (H3); (24) антагоністи/зворотні агоністи гістамінових 3-рецепторів (H3), такі як тіоперамід, 3-(1H-імідазол-4-іл)пропіл-N-(4-пентил)карбамат, клобенпропіт, йодофенпропіт, імопроксифан, GT2394 (Gliatech) і O-[3-(1H-імідазол-4-іл)пропанол]карбамат; (25) інгібітори (гідроксистероїддегідрогенази-1 (β -HSD-1); (26) інгібітори фосфодіестерази, такі як теофілін, пентоксифілін, запринаст, сілденафіл, амринон, мілринон, цилостамід, роліпрам і циломіласт; (27) інгібітори фосфодіестерази-3B (PDE3B); (28) інгібітори перенесення NE (норепінефрину), такі як GW 320659, деспірамін, талсупрам і номіфензин; (29) антагоністи рецепторів греліну; (30) лептин, включаючи рекомбінантний людський лептин (PEG-OB, Hoffman La Roche) і рекомбінантний метіоніл людського лептину (Amgen); (31) похідні лептину; (32) агоністи BRS3 (субтип рецепторів бомбезину 3), такі як [D-Phe6, beta-Ala11, Phe13, N1e14]Bn(6-14) і [D-Phe6, Phe13]Bn(6-13)пропіламід, і сполуки, розкриті в Rept. Sci. 2002 Aug; 8(8):461-75; (33) CNTF (циліарний нейротрофічний фактор), такий як GI-181771 (Glaxo-SmithKline), SR146131 (Sanofi Synthelabo), бутабіндид, PD 170,292 і PD 149164 (Pfizer); (34) похідні CNTF, такі як аксокін (Regeneron); (35) інгібітори зворотного захоплення моноамінооксидази, такі як сибутрамін; (36) активатори UCP-1 (роз'єднуючого білка-1), 2 або 3, такі як фітанова кислота, 4-[(E)-2-(5,6,7,8-тетрагідро-5,5,8,8-тетраметил-2-нафталеніл)-1-пропеніл]бензойна кислота (TTNPB), ретиноева кислота; (37) агоністи (тироїдних гормонів, такі як KB-2611 (KaroBioBMS); (38) інгібітори FAS (синтаза жирних кислот), такі як церуленін і C75; (39) інгібітори DGAT1 (діацилгліцерин ацетилтрансферази 1); (40) інгібітори DGAT2 (діацилгліцерин ацетилтрансферази 2); (41) інгібітори ACC2 (ацетил-CoA-карбоксилази-2); (42) антагоністи глюкокортикоїдів; ((43) ацилестрогени, такі як олеоїлестрол, описані del Mar-Grasa, M. et al., в Obesity Research, 9:202-9 (2001); (44) інгібітори дипептидилпептидази IV (DP-IV), такі як ізолейцинтіазолідид, валінпіролідид, NVP-DPP728, LAF237, MK-431, P93/01, TSL 225, TMC-2A/2B/2C, FE 999011, P9310/K364, VIP 0177, SDZ 274-444; (46) інгібітори переносників переносників карбоксилату; (47) інгібітори переносників глюкози; (48) інгібітори переносників фосфатів; (49) метформін (Glucophage®); і (50) Топірамаст (Topimax®); і пептид YY, PYY 3-36, аналоги, похідні і фрагменти пептиду YY, такі як BIM-43073D, BIM-43004C (Olitvak, D.A. et al., Dig. Dis. Sci. 44(3):643-48 (1999)); (51) агоністи рецептора нейропептиду Y2 (NPY2), такі як NPY3-36, N ацетил [Leu(28,31)]NPY24-36, TASP-V і цикло-28(32)-Ac-[Lys28-Glu32]-(25-36)-pNPY; (52) агоністи рецептора нейропептиду Y4 (NPY4), такі як панкреатичний пептид (PP), і інші Y4 агоністи, такі як 1229U91; (54) інгібітори циклооксигенази-2, такі як еторікоксиб, целекоксиб, валдекоксиб, парекоксиб, люміракоксиб, BMS347070, тиракоксиб або JTE522, ABT963, CS502 і GW406381, і їх фармацевтично прийнятні солі; (55) антагоністи нейропептиду Y1 (NPY1), такі як BIBP3226, J-115814, BIBO 3304, LY-357897, CP-671906, GI-264879A; (56) антагоністи опію, такі як налмефен (Revex ®), 3-метоксиналтрексон, налоксон, налтрексон; (57) інгібітори 11 β HSD-1 (11-бета гідроксистероїддегідрогенази типу 1), такі як BVT 3498, BVT 2733; (58) амінорекс; (59) амфехлорал; (60) амфетамін; (61) бензфетамін; (62) хлорфентермін; (63) клобензорекс; (64) клофорекс; (65) кломінорекс; (66) клортермін; (67) циклекседрин; (68) декстроамфетамін; (69) дифеметоксидин, (70) N-етиламфетамін; (71) фенбутразат; (72) фенісорекс; (73) фенпропорекс; (74) флудорекс; (75) флумінорекс; (76) фурфурілметиламфетамін; (77) левамфетамін; (78) левофацетоперан; (79) мефенорекс; (80) метамфепрамон; (81) метамфетамін; (82) норпсевдоефедрин; (83) пенторекс; (84) фендиметразин; (85) фенметразин; (86) піцилорекс; (87) фітофарм 57 і (88) зонісамід.

У іншому варіанті здійснення сполуки, що розглядаються, можуть застосовуватися в комбінації з антидепресивними або заспокійливими агентами, включаючи інгібітори зворотного захоплення норепінефрину (включаючи трициклічні третинні аміни і трициклічні вторинні аміни),

60 інгібітори зворотного захоплення серотоніну (SSRI), інгібітори моноамінооксидази (MAOI),

оборотні інгібітори моноамінооксидази (RIMA), інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (SNRI), антагоністи кортикотропін-релізінг-фактора (CRF), антагоністи а-адренорецепторів, антагоністи рецепторів нейрокініну-1, атипів антидепресанти, бензодіазепіни, агоністи або антагоністи 5-HT_{1A}, зокрема часткові агоністи 5-HT_{1A}, антагоністи кортикотропін-релізінг-фактора (CRF). Специфічні агенти включають амітриптилін, кломіпрамін, доксепін, іміпрамін і триміпрамін, амоксапін, десипрамін, мапротилін, нортриптилін і протриптилін; флуоксетин, пароксетин і серталін, ізокарбоксамід, фенелзин, транілципромін і селегілін; моклобемід; венлафаксин; апрелінат; бупропіон, літій, нефазодон і вілоксазин; алпразолам, хлордіазепоксид, клоназепам, хлоразепат, діазепам, халазепам, лоразепам, оксазепам і празепам; буспірон, флесиноксан, гепірон і іпсапірон і їх фармацевтично прийнятні солі.

У іншому варіанті здійснення сполуки, що розглядаються, можуть застосовуватися в комбінації з агентами проти хвороби Альцгеймера; інгібіторами бета-секретази; інгібіторами гамма-секретази; засобами, що посилюють секрецію гормону росту; рекомбінантом гормону росту; інгібіторами HMG-CoA-редуктази; NSAID, включаючи ібупрофен; вітаміном Е; антиамілоїдними антитілами; антагоністами CB-1 рецепторів або зворотними агоністами CB-1 рецепторів; антибіотиками, такими як доксициклін і рифампін; антагоністами рецепторів N-метил-D-аспартату (NMDA), такими як мемантин; інгібіторами холінергастери, такими як галантамін, ривастигмін, донепезил і такрин; засобами, що посилюють секрецію гормону росту, такими як ібутаморен, мезилат ібутаморену і сапроморелін; антагоністами гістаміну H₃; агоністами AMPA; інгібіторами PDE IV; зворотними агоністами GABA_A або нейрональними нікотинними антагоністами.

У іншому варіанті здійснення сполуки, що розглядаються, можуть застосовуватися в комбінації з седативними засобами, снодійними засобами, анксиолітиками, нейролептиками, заспокійливими агентами, циклопіролонами, імідазопіридинами, піразолопіримідинами, малими транквілізаторами, агоністами і антагоністами мелатоніну, мелатонінергічними агентами, бензодіазепінами, барбітуратами, антагоністами 5HT-2 і подібними, такими як: адиназолам, алобарбітал, алонімід, алпразолам, амітриптилін, амобарбітал, амоксапін, бентазепам, бензоктамін, бротизолам, бупропіон, буспірон, бутабарбітал, буталбітал, капурид, карбоклорал, клорал бетаїн, клорал гідрат, хлордіазепоксид, хломіпрамін, клоназепам, клоперидон, клоразепат, клоретат, клозапін, ципразепам, десипрамін, декскламорал, діазепам, дихлоралфеназон, дивалпрокс, дифенгідрамін, доксепін, естазолам, етхлорвінол, етомідат, фенобам, флунітразепам, флуразепам, флувоксамін, флуоксетин, фосазепам, глутетимід, галазепам, гідроксизин, іміпрамін, літій, лоразепам, лорметазепам, мапротилін, меклоквалон, мелатонін, мефобарбітал, мепробамат, метаквалон, мідафлур, мідазолам, нефазодон, нізобамат, нітразепам, нортриптилін, оксазепам, паралдегід, пароксетин, пентобарбітал, перлапін, перфеназин, фенелзин, фенобарбітал, празепам, прометазин, пропофол, протриптилін, квазепам, реклазепам, ролетамід, секобарбітал, серталін, супроклон, темазепам, тіоридазин, траказолат, транілципромін, тразодон, триазолам, трепіпам, трицетамід, триклофос, трифлуоперазин, триметозин, триміпрамін, улдазепам, венлафаксин, залеплон, золазепам, золпідем і їх солі, і їх комбінації, і подібні, або сполуки, що розглядаються, можуть бути введені разом з використовуваними фізичними методами, наприклад зі світлолікуванням або електростимуляцією.

У іншому варіанті здійснення сполуки, що розглядаються, можуть застосовуватися в комбінації з леводопою (з або без селективного інгібітору екстрацеребральної карбоксилази, як карбідоба або бензеразид), антихолінергічними засобами, такими як біпериден (необов'язково у вигляді його гідрохлориду або лактатної солі) і гідрохлорид тригексифенідилу (бензексол), інгібіторами COMT, такими як ентакапон, інгібіторами MOA-B, антиоксидантами, антагоністами аденозинових рецепторів A_{2a}, холінергічними агоністами, антагоністами рецепторів NMDA, антагоністами рецепторів серотоніну і агоністами рецепторів допаміну, такими як алентемол, бромокриптин, феолдопам, лізурид, наксаголід, перголід і праміпексол. Потрібно мати на увазі, що агоністи допаміну можуть бути в формі фармацевтично прийнятних солей, наприклад гідроброміду алентемолу, мезилату бромокриптину, мезилату феолдопаму, гідрохлориду наксаголіду і мезилату лізуриду і праміпексолу, і звичайно використовуються в несольових формах.

У іншому варіанті здійснення сполуки, що розглядаються, можуть застосовуватися в комбінації з ацетофеназином, алентемолом, бензгексолом, бромокриптином, біпериденом, хлорпромазином, хлорпротиксеном, клозапіном, діазепамом, фенолдопамом, флуфеназином, галоперидолом, леводопою з бензеразидом, леводопою з карбідобою, лізуридом, локсапіном, месоридазинном, моліндолоном, наксаголідом, оланзапіном, перголідом, перфеназином,

пімозидом, праміпексолом, рисперидоном, сулпіридом, тетрабеназином, тригексифенідилом, тіоридазиним, тіотиксеном або трифлуоперазином.

У іншому варіанті здійснення сполуки, що розглядаються, можуть застосовуватися в комбінації із сполуками, вибраними з фенотіазину, тіоксантену, гетероциклічних бензодіазепінів, бутирофенону, дифенілбутилпіперидину і нейролептичного агента класу індолів. Відповідні приклади фенотіазинів включають хлорпромазин, мезоридазин, тіоридазин, ацетофеназин, флуфеназин, перфеназин і трифлуоперазин. Відповідні приклади тіоксантенів включають хлорпротиксен і тіотиксен. Прикладом бензодіазепіну є клозапін. Прикладом бутирофенону є галоперидол. Прикладом дифенілбутилпіперидину є пімозид. Прикладом індолу є моліндолон. Інші нейролептичні агенти включають локсапін, сулпірид і рисперидон. Потрібно мати на увазі, що нейролептичні агенти, коли використовуються в комбінації із сполуками, що розглядаються, можуть бути присутніми в формі фармацевтично прийнятих солей, наприклад гідрохлориду хлорпромазину, безилату мезоридазину, гідрохлориду тіоридазину, малеату ацетофеназину, гідрохлориду флуфеназину, енатату флурфеназину, деканоату флуфеназину, гідрохлориду тіотиксену, деканоату галоперидолу, сукцинату локсапіну і гідрохлориду моліндолону. Перфеназин, хлорпротиксен, клозапін, галоперидол, пімозид і рисперидон звичайно використовуються в несольовій формі.

У іншому варіанті здійснення сполуки, що розглядаються, можуть застосовуватися в комбінації з аноректичним агентом, таким як амінорекс, амфехлорал, амфетамін, бензфетамін, хлорфентермін, клобензорекс, клофорекс, кломінорекс, клортермін, циклекседрин, дексфенфлурамін, декстроамфетамін, діетилпропіон, дифеметоксидин, N-етиламфетамін, фенбутразат, фенфлурамін, фенізорекс, фенпропорекс, флудорекс, флумінорекс, фурфурилметиламфетамін, левамфетамін, левофасетоперан, мазіндол, мефенорекс, метамфепрамон, метамфетамін, норпсевдоефедрин, пенторекс, фендиметразин, фенметразин, фентермін, фенілпропаноламін, піцилорекс і сибутрамін; інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (SSRI); галогенованими похідними амфетаміну, включаючи хлорфентермін, клофорекс, клортермін, дексфенфлурамін, фенфлурамін, піцилорекс і сибутрамін, і їх фармацевтично прийнятні солі.

У іншому варіанті здійснення сполуки, що розглядаються, можуть застосовуватися в комбінації з агоністом опіатів, інгібітором ліпоксигенази, таким як інгібітор ліпоксигенази-5, інгібітором циклооксигенази, таким як інгібітор циклооксигенази-2, інгібітором інтерлейкіну, таким як інгібітор інтерлейкіну-1, антагоністом NMDA, інгібітором оксиду азоту або інгібітором синтезу оксиду азоту, нестероїдним протизапальним агентом або цитокінсупресуючим протизапальним агентом, наприклад, такими сполуками, як ацетамінофен, аспірин, кодеїн, фентаніл, ібупрофен, індометацин, кеторолак, морфін, напроксен, фенацетин, піроксикам, стероїдні анальгетики, суфентаніл, сунлідан, тенідап і подібні. Аналогічно, сполуки, що розглядаються, можуть бути введені спільно із знеболюючим засобом; потенціюючим засобом, таким як кофеїн, H2-антагоніст, симетикон, гідроксид алюмінію або магнію; протинабряковим засобом, таким як фенілфрин, фенілпропаноламін, псевдоферин, оксиметазолін, ефенефрин, нафазолін, ксилометазолін, пропілгекседрин або ліводезоксіефедрин; проти кашльовим засобом, таким як кодеїн, гідроксон, караміфен, карбетапентан або декстраметорфан; діуретиком; і сомногенним або несомногенним антигістамінним засобом.

Сполуки даного винаходу можуть бути введені оральним, парентеральним (наприклад, внутрішньом'язово, внутрішньоочеревинно, внутрішньовенно, за допомогою ICV-введення, шляхом інтрацистернальної ін'єкції або інфузії, шляхом підшкірної ін'єкції або імпланта), за допомогою інгаляційного спрею, назальним, вагінальним, ректальним, сублінгвальним або топікальним шляхами введення і можуть бути складені, як самі по собі, так і разом, у відповідну дозовану форму, що містить традиційні нетоксичні фармацевтично прийнятні носії, ад'юванти і наповнювачі для кожного способу введення. Крім лікування теплокровних тварин, таких як миші, щури, коні, худоба, вівці, собаки, кішки, мавпи і т. д., сполуки винаходу є ефективними для застосування людьми.

Фармацевтичні композиції для введення сполук даного винаходу можуть бути легко представлені у вигляді дозованої форми і можуть бути одержані за допомогою добре відомих способів фармацевтики. Всі способи включають стадію змішування активного інгредієнта з носієм, який включає один або декілька допоміжних інгредієнтів. Як правило, фармацевтичні композиції одержують шляхом однорідного і тісного перемішування активного інгредієнта з рідким носієм або дрібноподрібненим твердим носієм або з обома і з подальшим, при необхідності, формуванням продукту в необхідний лікарський засіб. У фармацевтичну композицію активна сполука включається в кількості, достатній для забезпечення необхідного ефекту при хворобливих процесах або станах. Використовуваний в даному описі термін

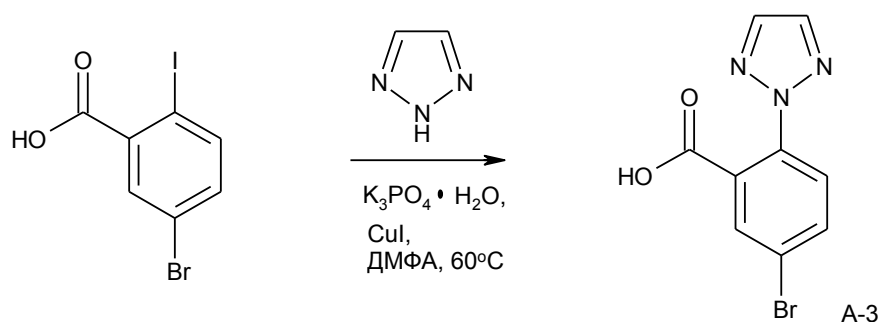
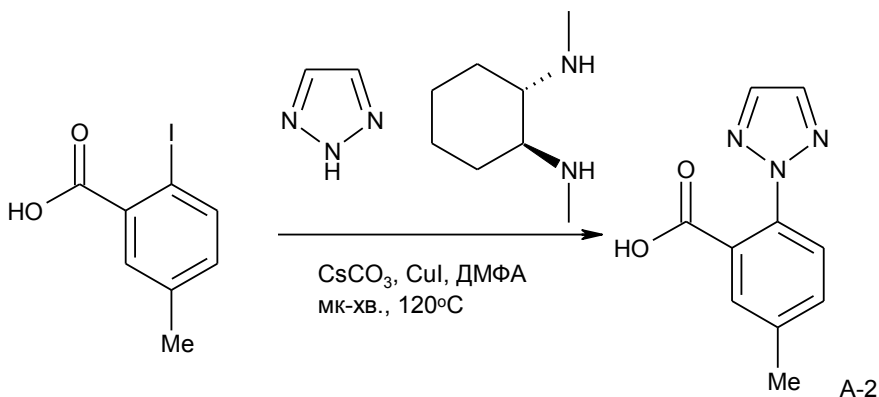
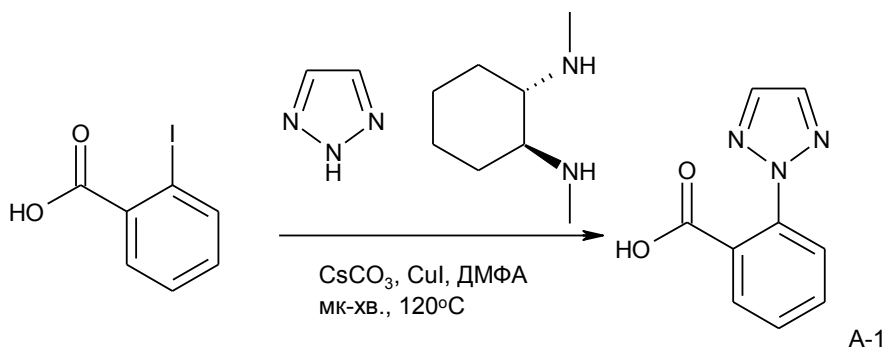
"композиція" призначений для включення продукту, що містить певні інгредієнти в певних кількостях, а також будь-який продукт, який одержують, прямо або непрямо, внаслідок комбінації інгредієнтів в певних кількостях.

Фармацевтичні композиції, призначені для орального введення, можуть бути одержані згідно з будь-яким відомим способом виробництва фармацевтичних композицій, і такі композиції можуть містити один або декілька агентів, вибраних з групи, що складається з підсолоджувачів, ароматизаторів, барвників і консервантів, для забезпечення кращої фармацевтичної елегантності і надання складу приємного смаку. Таблетки містять активний інгредієнт в суміші з нетоксичними фармацевтично прийнятними ексципієнтами, які є придатними для виробництва таблеток. Наприклад, дані ексципієнти можуть бути інертними розріджувачами, такими як карбонат кальцію, карбонат натрію, лактоза, фосфат кальцію або фосфат натрію; гранулюючими і подрібнюючими агентами, такими як кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; зв'язувальними агентами, такими як крохмаль, желатин, камедь, і лубрикантами, такими як стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. Таблетки можуть бути непокритими або можуть бути покриті відомими способами для уповільненого дезінтегрування і абсорбції в шлунково-кишковому тракті, забезпечуючи, тим самим, пролонговану дію протягом більшого періоду часу. Композиції для орального введення також можуть бути представлені у вигляді твердих желатинових капсул, де активний інгредієнт змішаний з інертним твердим розріджувачем, наприклад карбонатом кальцію, фосфатом кальцію або каоліном, або у вигляді м'яких желатинових капсул, де активний інгредієнт змішаний з водою або масляним середовищем, наприклад арахісовим маслом, рідким парафіном або оливковою олією. Водні суспензії містять активні речовини в суміші з ексципієнтами, придатними для одержання водних суспензій. Масляні суспензії можуть бути одержані шляхом суспендування активного інгредієнта у відповідному маслі. Також можуть використовуватися емульсії типу вода в маслі. Дисперсні порошки і гранули, придатні для одержання водних суспензій шляхом додавання води, забезпечують активний інгредієнт в суміші з диспергуючим або зволожуючим агентом, суспендуєчим агентом і одним або декількома консервантами. Фармацевтичні композиції даного винаходу можуть бути у вигляді стерильної водної або масляної суспензії для ін'єкцій. Сполуки даного винаходу також можуть бути введені у вигляді супозиторіїв для ректального введення. Для місцевого застосування можуть використовуватися креми, мазі, желе, розчини або суспензії і т. д., що містять сполуки даного винаходу. Сполуки даного винаходу також можуть бути одержані для введення за допомогою інгаляції. Сполуки даного винаходу також можуть бути одержані для введення за допомогою трансдермальних пластрів відомими в даній галузі способами.

У наступних прикладах і на наступних схемах показані деякі способи одержання сполук даного винаходу. Вихідні речовини одержують згідно з відомими в даній галузі методиками або як показано в даному описі. У даному описі використовуються наступні аббревіатури: Me: метил; Et: етил; t-Bu: трет-бутил; Ar: арил; Ph: феніл; Bn: бензил; Ac: ацетил; ТГФ: тетрагідрофуран; DEAD: діетилазодикарбоксилат; DIPEA: N,N-діізопропілетиламін; ДМСО: диметилсульфоксид; EDC: N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімід; НОBT: гідроксибензотриазолгідрат; Вос: трет-бутоксикарбоніл; Et₃N: триетиламін; DCM: дихлорметан; DCE: дихлоретан; BSA: бичачий сироватковий альбумін; ТФОК: трифтороцтова кислота; ДМФА: N,N-диметилформамід; MTBE: метилтретбутиловий ефір; SOCl₂: тіонілхлорид; CDI: карбонілдіімідазол; кт: кімнатна температура; ВЕРХ: високоефективна рідинна хроматографія. Сполуки даного винаходу можуть бути одержані різними способами.

У деяких випадках кінцевий продукт може бути далі модифікований, наприклад, за допомогою маніпуляції із замісниками. Такі маніпуляції можуть включати, але не обмежуються ними, реакції відновлення, окислення, алкілювання, ацилювання і гідролізу, які звичайно відомі фахівцям в даній галузі. У деяких випадках для проведення вказаних вище реакцій схеми можуть бути змінені для полегшення проведення реакцій і для уникнення небажаних продуктів реакції. Наступні приклади наведені для того, щоб винахід можна було зрозуміти більш детально. Дані приклади є виключно ілюстративними і не повинні тлумачитися як такі, що обмежують винахід будь-яким чином.

Схема А



2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензойна кислота (A-1)

Розчин 2-йодобензойної кислоти (3,0 г, 12,09 ммоль) в ДМФА обробляють (1,5 г, 21,7 ммоль) 1,2,3-триазолом, 7,08 г (21,7 ммоль) CsCO₃, 114 мг (0,60 ммоль) CuI і 310 мг (2,17 ммоль) транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-діаміном. Суміш нагрівають при 120 °С протягом 10 хвилин в мікрохвильовому реакторі. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють EtOAc і фільтрують через целіт. Залишок очищають при градієнтному елююванні на SiO₂ (MeOH в DCM з 0,1 % AcOH), одержуючи необхідну 2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензойну кислоту, що швидко елюється, A-1.

Дані для сполуки A-1: ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,05 (ушир.с, 1H), 8,12 (с, 2H), 7,81-7,52 (м, 4H) м. ч.

Небажана 2-(1H-1,2,3-триазол-2-іл)бензойна кислота елюється іншою.

2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)-5-метилбензойна кислота (A-2)

Розчин 2-йод-5-метилбензойної кислоти (4,0 г, 15,3 ммоль) в ДМФА (10 мл) обробляють 1,2,3-триазолом (2,1 г, 30,5 ммоль), CsCO₃ (9,95 г, 30,5 ммоль), CuI (0,145 г, 0,76 ммоль) і транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-діаміном (0,43 г, 3,05 ммоль). Суміш нагрівають при 120 °С протягом 10 хвилин в мікрохвильовому реакторі. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють водою і промивають EtOAc. Водну фазу підкисляють 1н. HCl і екстрагують EtOAc. Органічний шар сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують. Залишок очищають при градієнтному елююванні на SiO₂ (MeOH в DCM з 0,1 % AcOH), одержуючи 2-(2H-

1,2,3-триазол-2-іл)-5-метилбензойну кислоту, що швидко елюється, А-2 з подальшим небажаним регіоізомером, 2-(1Н-1,2,3-триазол-2-іл)-5-метилбензойною кислотою.

Дані для сполуки А-2: ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,98 (ушир.с, 1Н), 8,04 (с, 2Н), 7,72-7,45 (м, 3Н), 2,41 (с, 3Н) м.ч.

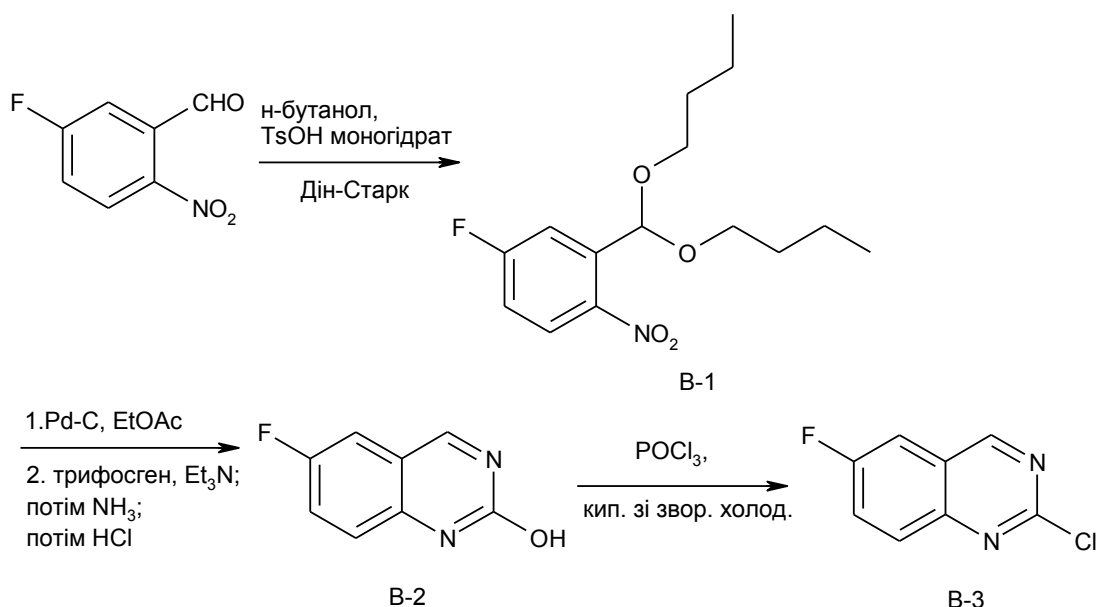
5 5-Бром-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)бензойна кислота (А-3)

Розчин 5-бром-2-йодбензойної кислоти (10,0 г, 30,6 ммоль) в ДМФА обробляють (2,11 г, 30,6 ммоль) 1,2,3-триазолом 14,09 г (61,2 ммоль) $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ і 583 мг (3,06 ммоль) CuI . Суміш нагрівають при 60 °С протягом 3 годин при перемішуванні в атмосфері N_2 . Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють водою і підкисляють 1н. HCl . Суміш тричі розділяють в EtOAc . Органічні шари збирають, промивають насиченим розчином солі, сушать над Mg_2SO_4 , фільтрують і концентрують. Залишок очищають колонковою хроматографією (EtOAc в гексані, 1 % AcOH буфер), одержуючи необхідну 5-бром-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)бензойну кислоту, що швидко елюється, А-3.

Дані для сполуки А-3: ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 13,4 (ушир.с, 1Н), 8,12 (м, 2Н), 7,94-7,88 (м, 2Н), 7,78-7,73 (м, 1Н) м.ч.

Небажана 5-бром-2-(1Н-1,2,3-триазол-2-іл)бензойна кислота елюється іншою.

Схема В



20 2-(Дибутоксиметил)-4-фтор-1-нітробензол (В-1)

Розчин 5-фтор-2-нітробензальдегіду (75 г, 443 ммоль), моногідрату паратолуолсульфокислоти (8,4 г, 44,3 ммоль) і н-бутанолу (122 мл, 1,33 моль) кип'ятять із зворотним холодильником в толуолі (630 мл) з використанням насадки Діна-Старка протягом 15 годин. Реакційну суміш охолоджують, концентрують і розподіляють між водою (1 л) і EtOAc (1л).

Органічний шар промивають водою (1 л) і насиченим розчином солі (1 л), сушать над Na_2SO_4 і концентрують. Неочищену реакційну суміш очищають колонковою хроматографією (EtOAc в гексані, 1 % буфер триетиламіну), одержуючи сполуку В-1 у вигляді масла.

Дані для сполуки В-1: ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,92 (дд, $J=8,5, 4,5$ Гц, 1Н), 7,54 (дд, $J=9,0, 3,0$ Гц, 1Н), 7,15-7,11 (м, 1Н), 6,05 (с, 1Н), 3,67-3,52 (м, 4Н), 1,63-1,57 (м, 4Н), 1,43-1,35 (м, 4Н), 0,94-0,91 (м, 6Н) м.ч.;

мас-спектрометрія з низьким розрізненням (МСНР) $(\text{M}+\text{H})^+ m/z=169,8$ знайдено, 300,3 обчислено (спостерігається втрата ацеталу).

6-Фтор-2-хлорхіназолін (В-3)

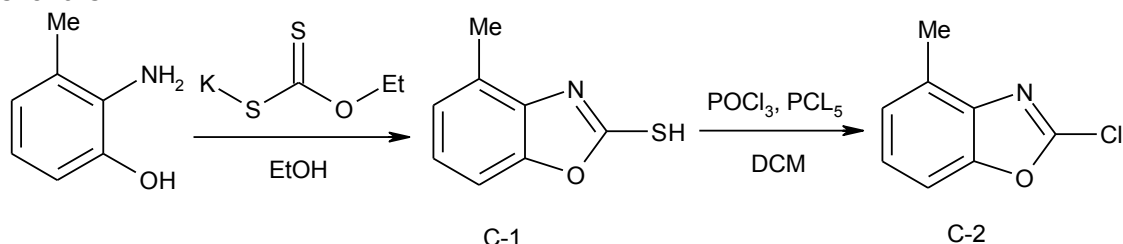
До розчину сполуки В-1 (26,1 г, 87 ммоль) в EtOAc (350 мл) в атмосфері азоту при 25 °С додають Pd-C (10 % мас., 2,3 г) і реакційну суміш вміщують в атмосферу водню (1 атм). Реакційну суміш перемішують протягом 12 годин, фільтрують через целіт і концентрують. Залишок знову розчиняють в ТГФ (350 мл) і охолоджують до 0 °С. До одержаного розчину додають триетиламін (45,0 мл, 323 ммоль) і по краплях трифосген (8,6 г, 29,1 ммоль) в ТГФ (60 мл). Реакційну суміш перемішують 10 хвилин і додають аміак в метанолі (46,1 мл, 323 ммоль, 7М розчин). Реакційну суміш перемішують при 0 °С протягом 10 хвилин і швидко нагрівають до кімнатної температури. Через 15 хвилин, при кімнатній температурі реакційну суміш

підкисляють 4М НСІ в діоксані (120 мл) до рН 2. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години і відразу концентрують. Залишок піддають азеотропній перегонці з толуолом і метанолом, одержуючи сполуку В-2 у вигляді жовтого твердого залишку. Дані для сполуки В-2: мас-спектрометрія з низьким розрізненням (М+Н) $m/z=164,9$ знайдено; 165,1 обчислено. Твердий жовтий залишок розчиняють в чистому оксихлориді фосфору (130 мл) і кип'ятять із зворотним холодильником (120 °С) протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджують і надлишок розчинника видаляють у вакуумі. Неочищену реакційну суміш змішують з EtOAc (600 мл) і повільно гасять водою (500 мл) при 0 °С. Водну фазу екстрагують EtOAc (2 × 200 мл), об'єднані органічні фази сушать над Mg₂SO₄ і концентрують. Неочищену реакційну суміш очищають колонковою хроматографією (EtOAc/дихлорметан), одержуючи сполуку В-3 у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

Дані для сполуки В-3: ¹Н-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,29 (с, 1Н), 8,04 (дд, J=9,0, 5,0 Гц, 1Н), 7,77-7,72 (м, 1Н), 7,59 (дд, J=7,5, 2,5 Гц, 1Н) м.ч.;

мас-спектрометрія з низьким розрізненням (М+Н) $m/z=183,2$ знайдено, 183,0 обчислено.

Схема С



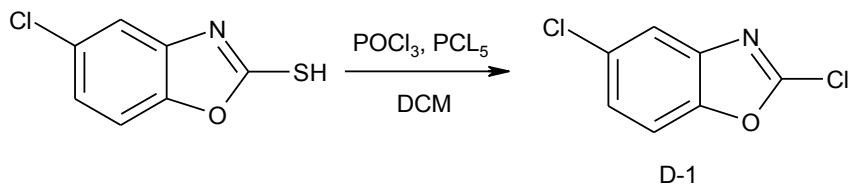
4-Метил-1,3-бензоксазол-2-тіол (С-1)

Розчин 2-аміно-м-крезолу (4,0 г, 32,5 ммоль) і етилксантату калію (10,4 г, 65,0 ммоль) в 30 мл EtOH кип'ятять із зворотним холодильником протягом 3 годин. Розчинник видаляють на роторному випарнику, залишок розчиняють приблизно в 50 мл води і додають оцтову кислоту до рН~5. Утворену в результаті тверду речовину відділяють фільтруванням і сушать у вакуумі, одержуючи сполуку С-1 у вигляді білої твердої речовини. Дані для сполуки С-1: РХ-МС: час утримання=1,67 хвилини; m/z (М+Н)=166,0 знайдено; 166,0 обчислено.

4-Метил-2-хлор-1,3-бензоксазол (С-2)

До суспензії сполуки С-1 (1,6 г, 9,7 ммоль) в POCl₃ (4,5 мл, 48,4 ммоль) додають PCl₅ (2,2 г, 10,6 ммоль) і приблизно 10 мл CH₂Cl₂. Після перемішування протягом ночі розчинники видаляють випарюванням на роторному випарнику, залишок розподіляють між CH₂Cl₂ і 5 % водної Na₂CO₃. Після розділення шарів органічний шар промивають водою, сушать над Na₂SO₄ і концентрують. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (EtOAc/гексан), одержуючи сполуку С-2 у вигляді білої твердої речовини. Дані для сполуки С-2: РХ-МС: час утримання=2,28 хвилини; m/z (М+Н)=168,0 знайдено; 168,0 обчислено.

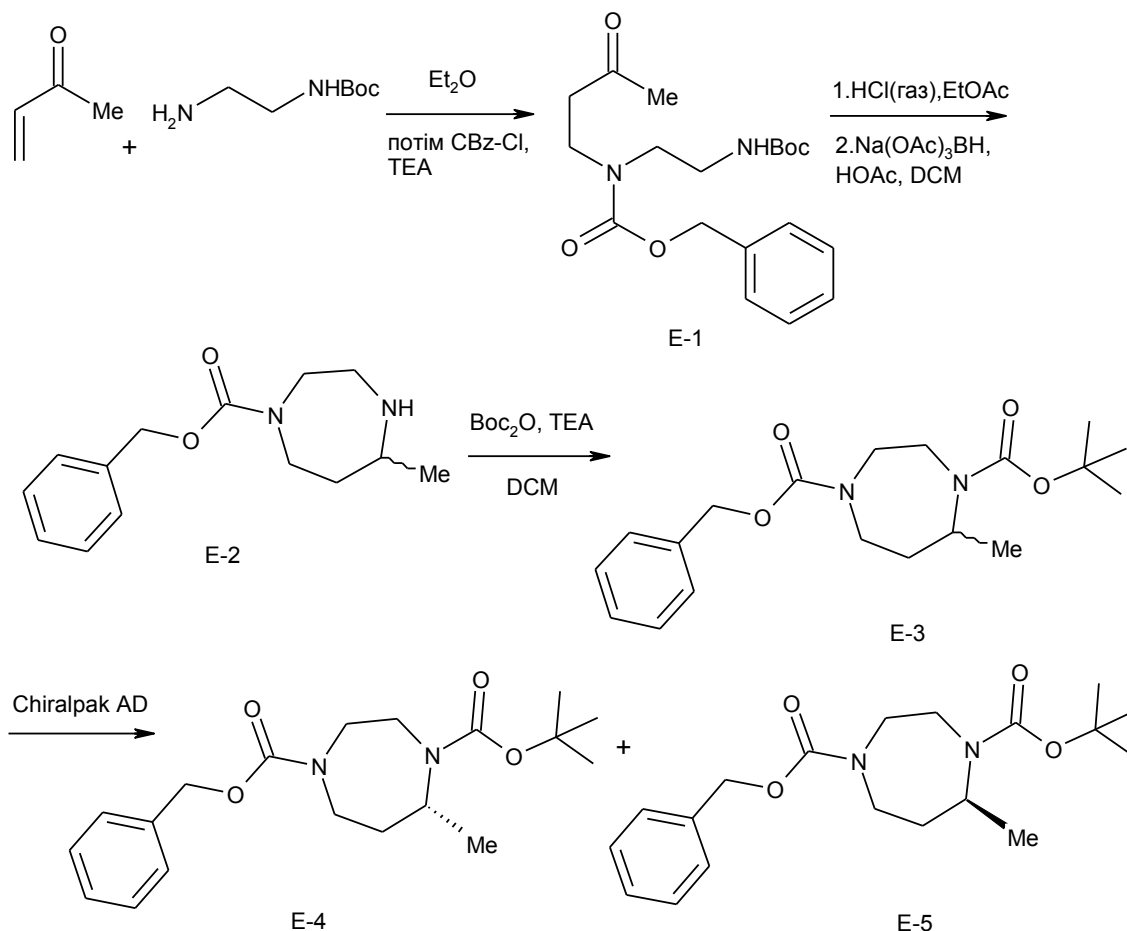
Схема D



2,5-Дихлор-1,3-бензоксазол (D-1)

До суспензії 2-меркапто-5-хлоробензоксозолу (5,0 г, 26,9 ммоль) в POCl₃ (12,6 мл, 135 ммоль) додають PCl₅ (6,2 г, 129,6 ммоль) і приблизно 20 мл CH₂Cl₂. Після перемішування протягом 5 днів розчинники видаляють випарюванням на роторному випарнику, залишок розподіляють між EtOAc і насиченим водним NaHCO₃. Після розділення шарів органічний шар промивають насиченим розчином солі, сушать над Na₂SO₄ і концентрують. Залишок розчиняють в мінімальній кількості CHCl₃, додають гексан і невелику кількість твердої речовини відфільтровують. Фільтрат концентрують, одержуючи сполуку D-1 у вигляді білої твердої речовини. Дані для сполуки D-1: РХ-МС: час утримання=2,38 хвилини; m/z (М+Н)=188,0 знайдено; 188,0 обчислено.

Схема E



Метилкетон (E-1)

Розчин Вос-етилендіаміну (20,0 г, 125 ммоль) в 250 мл Et_2O по краплях обробляють 10,2 мл (125 ммоль) метилвінілкетону і залишають перемішуватися протягом 24 годин. Потім реакційну суміш охолоджують до 0°C і додають 22,6 мл (162 ммоль) триетиламіну, з подальшим додаванням 19,6 мл (137 ммоль) бензилхлорформіату. Реакційну суміш залишають повільно нагріватися до кімнатної температури при перемішуванні протягом ночі. Реакційну суміш розбавляють EtOAc , промивають водним 10 % розчином лимонної кислоти, потім насиченим NaHCO_3 і потім насиченим розчином солі. Органічну фазу сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують, одержуючи сполуку **E-1** у вигляді блідо-жовтого масла. Дані для сполуки **E-1**: РХ-МС: час утримання=2,22 хвилини; m/z ($M+H$)=265,2 знайдено; 365,2 обчислено (спостерігається втрата Вос-групи).

Бензил-5-метил-1,4-діазепан-1-карбоксилат (E-2)

Розчин 39,0 г (107 ммоль) сполуки **E-1** в 300 мл EtAc насичують HCl (газ), колбу закривають і перемішують протягом 2 годин. Розчинники видаляють на роторному випарнику, залишок розчиняють в 1М HCl , промивають Et_2O , підлугуюють NaOH і екстрагують тричі 2:1 $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$. Об'єднані органічні фази промивають насиченим розчином солі, концентрують, розчиняють в CH_2Cl_2 і фільтрують, одержуючи 19,2 г коричневого масла. Одержану речовину розчиняють в 200 мл CH_2Cl_2 і до неї додають 5 мл HOAc . Після перемішування протягом 2 годин додають 23,1 г (109 ммоль) $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ і одержану суміш перемішують протягом 48 годин при кімнатній температурі. Деяку кількість розчинника видаляють на роторному випарнику і залишок переносять в ділильну лійку, що містить насичений розчин NaHCO_3 і 2:1 $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$. Шари розділяють і водний шар ще двічі екстрагують $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$. Об'єднані органічні шари промивають мінімальною кількістю насиченого розчину солі, концентрують, розчиняють в CH_2Cl_2 , фільтрують і концентрують, одержуючи сполуку **E-2** у вигляді коричневого масла. Дані для сполуки **E-2**: РХ-МС: час утримання=1,12 хвилини; m/z ($M+H$)=249,1 знайдено; 249,2.

1-Бензил-4-трет-бутил-5-метил-1,4-діазепан-1,4-дикарбоксилат (E-3)

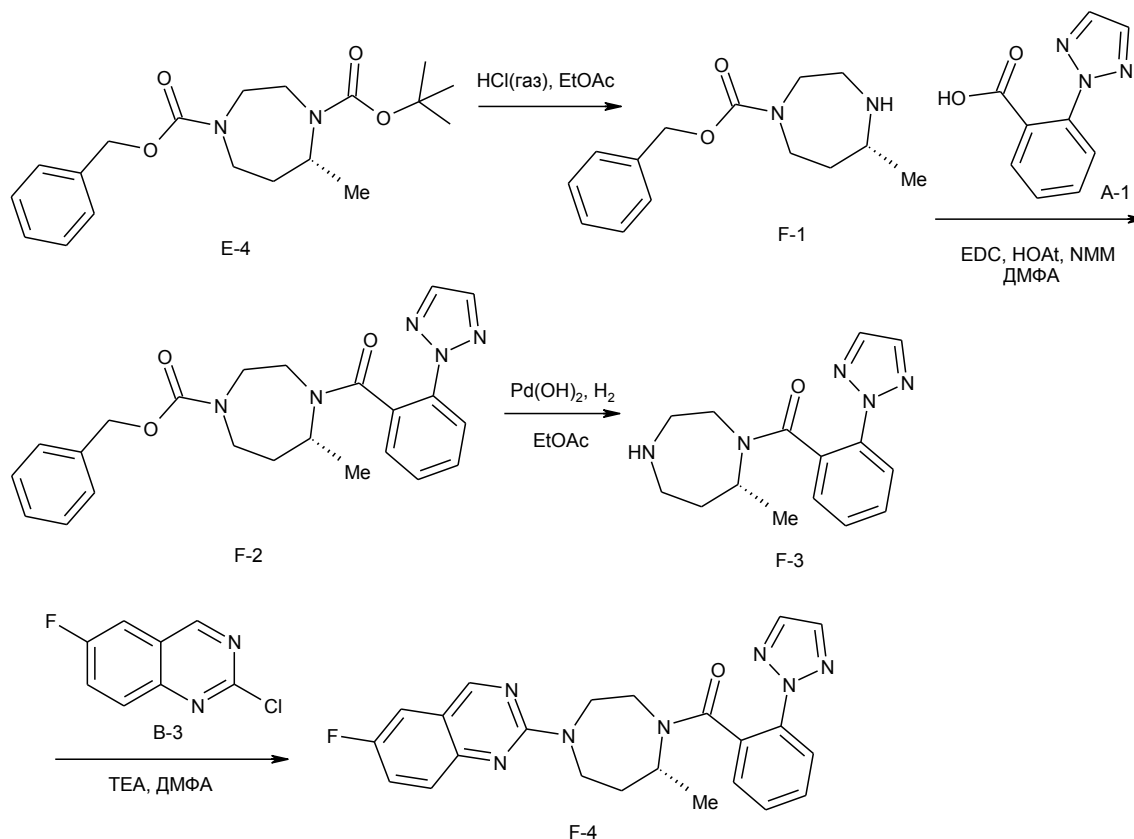
До розчину 23,8 г (96 ммоль) сполуки **E-2** в 200 мл CH_2Cl_2 додають 26,7 мл (192 ммоль) триетиламіну і 25,1 г (115 ммоль) дитрет-бутилдикарбонату. Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі реакційну суміш розбавляють CH_2Cl_2 і переносять в ділильну лійку,

промивають насиченим розчином NaHCO_3 , сушать над Na_2SO_4 і концентрують. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (EtOAc /гексан), одержуючи сполуку E-3 у вигляді безбарвного масла. Дані для сполуки E-3: РХ-МС: час утримання=2,64 хвилини; m/z ($M+H$)=249,2 знайдено; 349,4 обчислено (спостерігається втрата Вос-групи).

5 1-Бензил-4-трет-бутил-(5R)-5-метил-1,4-діазепан-1,4-дикарбоксилат (E-4) і 1-бензил-4-трет-бутил-(5S)-5-метил-1,4-діазепан-1,4-дикарбоксилат (E-5)

Енантіомери сполуки E-3 препаративно розділяють на колонці 10×50 см Chiralpak AD при ізократичному елюванні 60 % EtOH і 40 % гексанами (що містять 0,1 % діетиламіну) при швидкості потоку 175 мл/хвилину. В даних умовах за один прохід може бути розділено близько 6 г сполуки E-3. Аналітичний аналіз проводять на колонці 0,46×25 см Chiralpak AD з 60 % EtOH і 40 % гексанами (що містять 0,1 % діетиламіну) при швидкості потоку 1 мл/хвилину. Перший енантіомер (E-4), що елюється, який вважався (R)-енантіомером, є бажаним ізомером і має час утримання 4,12 хвилин. Він являє собою безбарвну смолу >98 % е.н. Другий енантіомер (E-5), що елюється, який вважався (S)-енантіомером, є другорядним ізомером і має час утримання 4,82 хвилини. Він являє собою безбарвну смолу ~90 % е.н.

Схема F



Бензил-(5R)-5-метил-1,4-діазепан-1-карбоксилат (F-1)

20 Розчин 15 г (43,0 ммоль) сполуки E-4 в 350 мл EtOAc насичують HCl (газ), колбу закривають і перемішують протягом 15 хвилин. Розчин знову насичують HCl (газ), колбу закривають і перемішують протягом 30 хвилин, потім леткі речовини видаляють на роторному випарнику, одержуючи 13,0 г гідрохлоридної солі сполуки F-1 у вигляді безбарвної смоли. Дані для сполуки F-1: РХ-МС: час утримання=1,10 хвилини; m/z ($M+H$)=249,2 знайдено; 249,3 обчислено.

25 Бензил-(5R)-5-метил-4-[2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл]-1,4-діазепан-1-карбоксилат (F-2)

До розчину 12,0 г (42,3 ммоль) гідрохлоридної солі сполуки F-1, 8,8 г (46,6 ммоль) сполуки A-1, 6,92 г (50,8 ммоль) 1-гідроксі-7-азабензотриазолу і 18,6 мл (169 ммоль) N-метилморфоліну в 200 мл ДМФА додають 12,2 г (63,5 ммоль) EDC і реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш розподіляють між EtOAc і 10 % водним KHSO_4 , промивають водою, насиченим розчином NaHCO_3 , водою, насиченим розчином солі, сушать над MgSO_4 і концентрують на роторному випарнику. Попередні кислі і основні шари екстрагують з використанням EtOAc . Органічні екстракти промивають насиченим розчином солі, сушать, концентрують і об'єднують з одержаним вище органічним залишком. Весь залишок очищають хроматографією на силікагелі (EtOAc /гексан), одержуючи сполуку F-2 у вигляді безбарвного

масла. Дані для сполуки F-2: PX-МС: час утримання=2,25 хвилини; m/z ($M+H$)=420,3 знайдено; 420,5 обчислено.

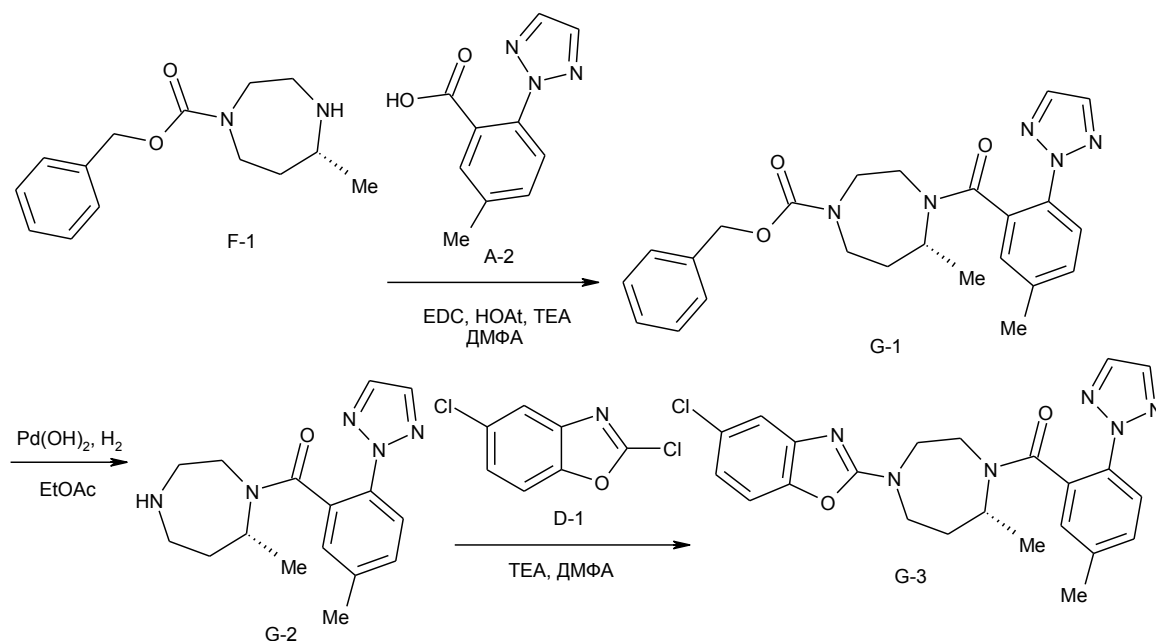
(7R)-7-метил-1-[2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоіл]-1,4-діазепан (F-3)

Круглодонну колбу, що містить розчин 12,2 г (29,0 ммоль) сполуки F-2 в 250 мл EtOAc, відкачують при зниженому тиску і три рази продувають N_2 . Потім в колбу додають 20,4 г 20 % $Pd(OH)_2$ на вуглєці. Колбу знову відкачують при зниженому тиску, три рази продувають N_2 і потім три рази H_2 . Реакційну суміш перемішують в атмосфері H_2 протягом ночі, потім фільтрують через пухкий шар целіту, промивають EtOAc і потім MeOH. Фільтрат концентрують, одержуючи сполуку F-3 у вигляді безбарвної твердої речовини. Дані для сполуки F-3: PX-МС: час утримання=0,81 хвилини і 1,01 хвилини (в даних умовах спостерігається два конформери); m/z ($M+H$)=286,2 знайдено; 286,3 обчислено.

2-((5R)-5-метил-4-[2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоіл]-1,4-діазепан-1-іл)-6-фторхіназалін (F-4)

До 3,0 г (10,5 ммоль) сполуки F-3 в 50 мл ДМФА додають 4,40 мл (31,5 ммоль) триетиламіну і 1,92 г (10,5 ммоль) сполуки B-3 і суміш нагрівають на масляній бані при 75 °C протягом 4 годин, температуру бані знижують до 50 °C і реакційну суміш перемішують протягом ночі при даній температурі. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляють EtOAc, промивають насиченим водним розчином $NaHCO_3$, водою, насиченим розчином солі і сушать над $MgSO_4$. Після концентрування на роторному випарнику залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (гексан/EtOAc), одержуючи сполуку F-4 у вигляді жовтої твердої речовини. Дані для сполуки F-4: PX-МС: час утримання=1,88 хвилини і 1,95 хвилини (в даних умовах спостерігається два конформери); m/z ($M+H$)=432,1949 знайдено; 432,1943 обчислено.

Схема G



Бензил-(5R)-5-метил-4-[5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоіл]-1,3-діазепан-1-карбоксилат (G-1)

До розчину 22,3 г (78 ммоль) гідрохлоридної солі сполуки F-1, 15,9 г (78 ммоль) сполуки A-2, 12,8 г (94 ммоль) 1-гідроксі-7-азабензотриазолу і 43,1 мл (392 ммоль) N-метилморфоліну в 300 мл ДМФА додають 22,5 г (118 ммоль) EDC і реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш розподіляють між EtOAc і насиченим водним розчином $NaHCO_3$, промивають водою, насиченим розчином солі, сушать над $MgSO_4$ і концентрують на роторному випарнику. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc/гексан), одержуючи сполуку G-1 у вигляді безбарвної смоли. Дані для сполуки G-1: PX-МС: час утримання=2,22 хвилини; m/z ($M+H$)=434,2 знайдено; 434,2 обчислено.

(7R)-7-метил-1-[5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоіл]-1,4-діазепан (G-2)

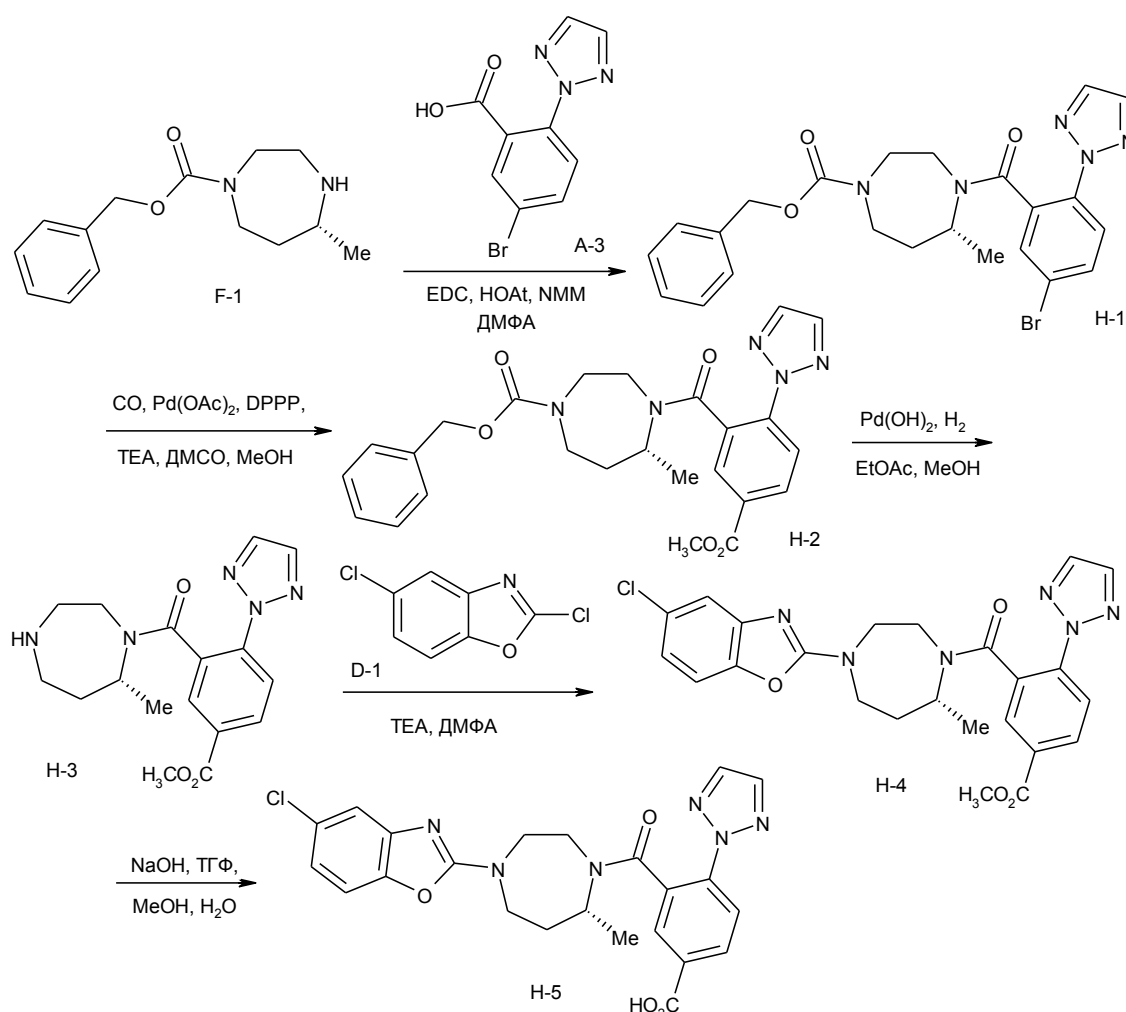
Круглодонну колбу, що містить розчин 29,6 г (68,3 ммоль) сполуки G-1 і 200 мл MeOH, відкачують при зниженому тиску і три рази продувають N_2 . Потім в колбу додають 2,4 г 20 % $Pd(OH)_2$ на вуглєці. Колбу знову відкачують при зниженому тиску, три рази продувають N_2 і потім три рази H_2 . Реакційну суміш перемішують в атмосфері H_2 протягом трьох днів, потім

фільтрують через пухкий шар целіту, промивають EtOAc і потім MeOH. Фільтрат концентрують, одержуючи сполуку G-2 у вигляді білої піни. Дані для сполуки G-2: РХ-МС: час утримання=0,96 хвилини і 1,13 хвилини (в даних умовах спостерігається два конформери); m/z (M+H)=300,0 знайдено; 300,2 обчислено.

5 5-Хлор-2-((5R)-5-метил-4-[5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл]-1,4-діазепан-1-іл)-1,3-бензоксазол (G-3)

До 21,0 г (70,1 ммоль) сполуки G-2 в 250 мл ДМФА додають 29,3 мл (210 ммоль) триетиламіну і 13,2 г (70,1 ммоль) сполуки D-1 і суміш нагрівають на масляній бані при 75 °C протягом 2 годин. Після охолодження бані до кімнатної температури реакційну суміш розбавляють EtOAc, промивають насиченим водним розчином NaHCO₃, водою, насиченим розчином солі і сушать над MgSO₄. Після концентрування на роторному випарнику залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (гексан/EtOAc), одержуючи смолу. Смолу перемішують в суміші 250 мл EtOAc і 300 мл гексану протягом ночі. Після фільтрування одержують сполуку G-3 у вигляді білої твердої речовини. Дані для сполуки G-3: РХ-МС: час утримання=2,29 хвилини; m/z (M+H)=451,1 знайдено; 451,2 обчислено; мас-спектрометрія високого розрізнення (хімічна іонізація при атмосферному тиску) [MCBP (APCI)] m/z (M+H)=451,1631 знайдено; 451,1644 обчислено.

Схема Н



20 Бензил-(5R)-4-[5-бром-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл]-5-метил-1,4-діазепан-1-карбоксилат (H-1)

До розчину 2,5 г (8,8 ммоль) гідрохлоридної солі сполуки F-1, 2,35 г (8,8 ммоль) сполуки A-3, 1,43 г (10,5 ммоль) 1-гідроксі-7-азабензотриазолу і 4,83 мл (43,9 ммоль) N-метилморфоліну в 35 мл ДМФА додають 2,52 г (13,2 ммоль) EDC і реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш розподіляють між EtOAc і насиченим водним розчином NaHCO₃, промивають водою, насиченим розчином солі, сушать над MgSO₄ і концентрують на роторному випарнику. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc/гексан), одержуючи сполуку H-1 у вигляді білої твердої речовини. Дані для сполуки H-1:

РХ-МС: час утримання=2,28 хвилини і 2,34 хвилини (в даних умовах спостерігається два конформери); m/z ($M+H$)=498,1 знайдено; 498,1 обчислено.

Бензил-(5R)-4-[5-(метоксикарбоніл)-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл]-5-метил-1,4-діазепан-1-карбоксилат (Н-2)

Через розчин 2,63 г (5,3 ммоль) сполуки Н-1, 118 мг (0,53 ммоль) ацетату паладію(II), 218 мг (0,53 ммоль) 1,3-біс(дифенілфосфіно)пропану і 2,21 мл (15,8 ммоль) триетиламіну в 20 мл метанолу і 10 мл ДМСО при 80 °С протягом 10 хвилин барботують монооксид вуглецю. Потім реакційну суміш підключають до балона з монооксидом вуглецю і перемішують протягом ночі при 80 °С. Реакційну суміш розподіляють між EtOAc і насиченим водним розчином NaHCO_3 , промивають водою, насиченим розчином солі, сушать над MgSO_4 і концентрують на роторному випарнику. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc/гексан), одержуючи сполуку Н-2 у вигляді безбарвної смоли. Дані для сполуки Н-2: РХ-МС: час утримання=2,10 хвилини і 2,36 хвилини (в даних умовах спостерігається два конформери); m/z ($M+H$)=478,1 знайдено; 478,2 обчислено.

Метил-3-[(7R)-[7-метил-1,4-діазепан-1-іл]карбоніл]-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоат (Н-3)

Круглодонну колбу, що містить розчин 750 мг (1,57 ммоль) сполуки Н-2 в 100 мл EtOAc і 20 мл MeOH, відкачують при зниженому тиску і три рази продувають N_2 . Потім в колбу додають 1,1 г 20 % $\text{Pd}(\text{OH})_2$ на вуглеці. Колбу знову відкачують при зниженому тиску, три рази продувають N_2 і потім три рази H_2 . Реакційну суміш перемішують в атмосфері H_2 протягом 24 годин, потім фільтрують через пухкий шар целіту, промивають EtOAc і потім MeOH. Фільтрат концентрують, одержуючи сполуку Н-3 у вигляді безбарвної смоли. Дані для сполуки Н-3: РХ-МС: час утримання=1,01 хвилини і 1,13 хвилини (в даних умовах спостерігається два конформери); m/z ($M+H$)=344,1 знайдено; 344,2 обчислено.

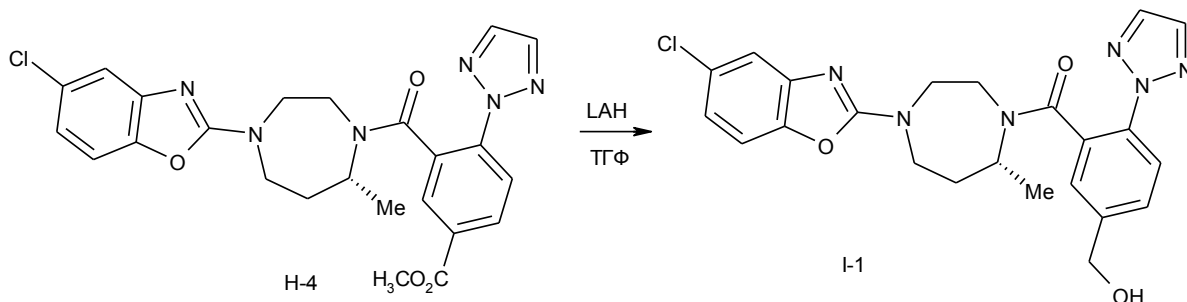
Метил-3-[(7R)-4-(5-хлор-1,3-бензоксазол-2-іл)]-[7-метил-1,4-діазепан-1-іл]карбоніл]-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоат (Н-4)

До 540 мг (1,57 ммоль) сполуки Н-3 в 10 мл ДМФА додають 0,22 мл (1,57 ммоль) триетиламіну і 310 мг (1,65 ммоль) сполуки D-1 і суміш нагрівають на алюмінієвому термоблоці при 50 °С протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляють EtOAc, промивають насиченим водним розчином NaHCO_3 , водою, насиченим розчином солі і сушать над MgSO_4 . Після концентрування на роторному випарнику залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (гексан/EtOAc), одержуючи сполуку Н-4 у вигляді білої твердої речовини. Дані для сполуки Н-4: РХ-МС: час утримання=2,24 хвилини; m/z ($M+H$)=495,1 знайдено; 495,2 обчислено; мас-спектрометрія високого розрізнення (хімічна іонізація при атмосферному тиску) m/z ($M+H$)=495,1561 знайдено; 495,1542 обчислено.

3-[(7R)-4-(5-хлор-1,3-бензоксазол-2-іл)-7-метил-1,4-діазепан-1-іл]карбоніл]-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензойна кислота (Н-4)

До розчину 120 мг (0,25 ммоль) сполуки Н-4 в MeOH/ТГФ/ H_2O , кожного з яких по 20 мл, додають 1,94 мл (1,94 ммоль) 1М водного розчину гідроксиду натрію і суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Для видалення органічних розчинників реакційну суміш концентрують, потім розбавляють EtOAc, тричі промивають 1М NaOH. Водні шари підкисляють 1М HCl, тричі промивають EtOAc, органічні шари об'єднують, промивають водою, насиченим розчином солі і сушать над MgSO_4 . Після концентрування на роторному випарнику залишок суспендують в суміші Et₂O/гексан і концентрують, одержуючи сполуку Н-5 у вигляді білої твердої речовини. Дані для сполуки Н-5: РХ-МС: час утримання=1,94 хвилини; m/z ($M+H$)=481,1 знайдено; 481,1 обчислено; мас-спектрометрія високого розрізнення (хімічна іонізація при атмосферному тиску) m/z ($M+H$)=481,1409 знайдено; 481,1386 обчислено.

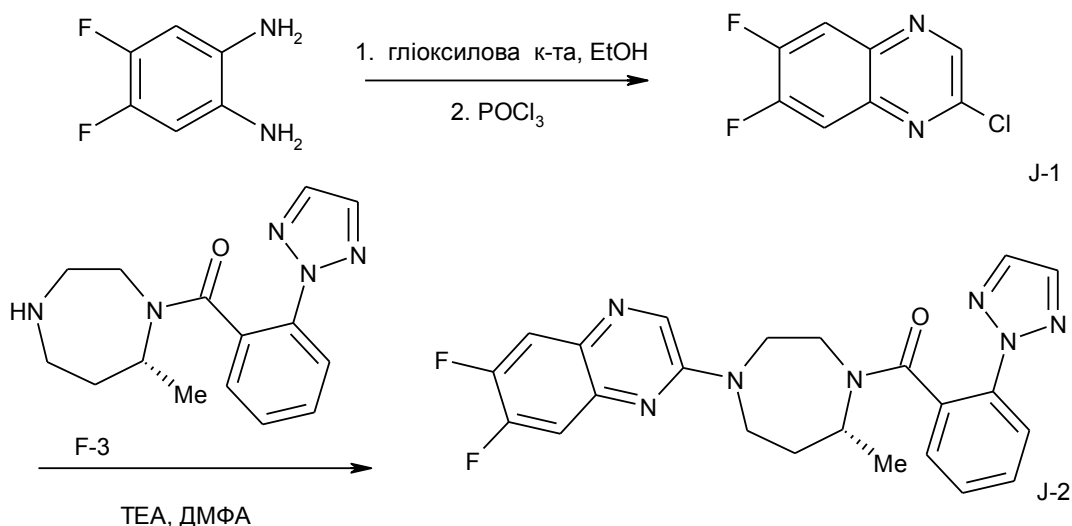
Схема I



[3-[(7R)-4-(5-хлор-1,3-бензоксазол-2-іл)-7-метил-1,4-діазепан-1-іл]карбоніл]-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]метанол (I-1)

До 400 мг (0,81 ммоль) сполуки Н-4 в 10 мл ДМФА додають 0,70 мл (1,62 ммоль) 2,3М розчину літійалюмогідриду в ТГФ і суміш перемішують протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасять водою, потім розбавляють EtOAc, промивають 1М HCl, водою, насиченим розчином солі і сушать над MgSO₄. Після концентрування на роторному випарнику залишок очищують колонковою флеш-хроматографією (гексан/EtOAc), концентрують, суспендують в Et₂O/гексан і знову концентрують, одержуючи сполуку І-1 у вигляді білої твердої речовини. Дані для сполуки І-1: РХ-МС: час утримання=1,86 хвилини; m/z (M+H)=467,1 знайдено; 467,1 обчислено; мас-спектрометрія високого розрізнення (хімічна іонізація при атмосферному тиску) m/z (M+H)=467,1623 знайдено; 467,1593 обчислено.

Схема J



2-Хлор-6,7-дифторхіноксалін (J-1)

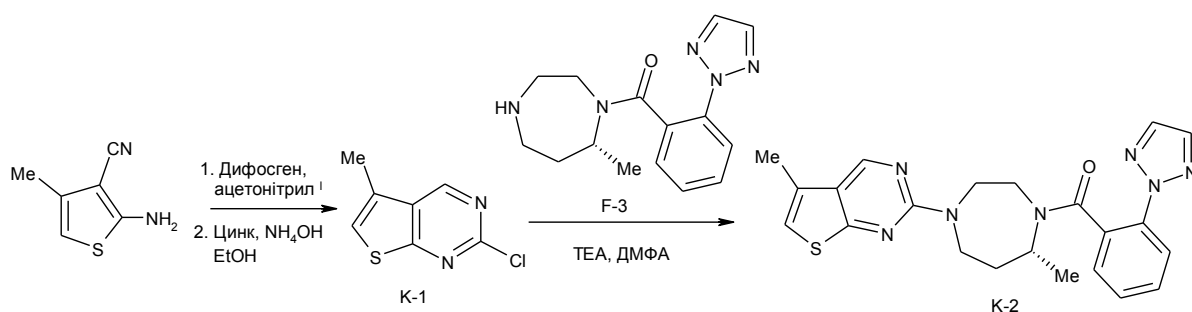
Розчин 4,5-дифтор-1,2-фенілендіаміну (3 г, 20,82 ммоль) в EtOH (100 мл) обробляють гліокисловою кислотою (2,34 мл, 21,02 ммоль, 50 % мас. у воді) і нагрівають при кип'ятінні протягом 3 годин. Суміш охолоджують до 0 °С і тверду речовину відділяють фільтруванням. Одержану речовину розбавляють POCl₃ (29,1 мл, 312 ммоль) і перемішують при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 1 години. Холодильник видаляють і через суміш продувають N₂, що приводить до концентрування. Залишок розбавляють DCM, охолоджують до 0 °С і повільно додають 5 % водний розчин NaHCO₃. Суміш виливають в ділильну лійку і розділяють шари. Органічну фазу промивають 5 % водним розчином NHCO₃, сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують. Неочищену речовину розчиняють в CHCl₃, обробляють 12 г силікагелю і концентрують до дрібного порошку. Порошок завантажують на силікагель і очищують при ізократичному елююванні (10 % EtOAc в DCM), одержуючи сполуку J-1 у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

Дані для сполуки J-1: ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,8 (с, 1H), 7,9 (м, 1H), 7,8 (м, 1H) м.ч.

6,7-Дифтор-2-((5R)-5-метил-4-[2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл]-1,4-діазепан-1-іл)хіноксалін (J-2)

До 711 мг (2,5 ммоль) сполуки F-3 в 10 мл ДМФА додають 1,04 мл (7,5 ммоль) триетиламіну і 500 мг (2,5 ммоль) сполуки J-1 і суміш нагрівають на алюмінієвому термоблоці при 75 °С протягом 5 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляють EtOAc, промивають насиченим водним розчином NaHCO₃, водою, насиченим розчином солі і сушать над MgSO₄. Після концентрування на роторному випарнику залишок очищують колонковою флеш-хроматографією (гексан/EtOAc), концентрують, суспендують в суміші Et₂O/гексан і знову концентрують, одержуючи сполуку J-2 у вигляді жовтої твердої речовини. Дані для сполуки J-2: РХ-МС: час утримання=2,20 хвилини; m/z (M+H)=450,0 знайдено; 450,2 обчислено; мас-спектрометрія високого розрізнення (хімічна іонізація при атмосферному тиску) m/z (M+H)=450,1862 знайдено; 450,1848 обчислено.

Схема K



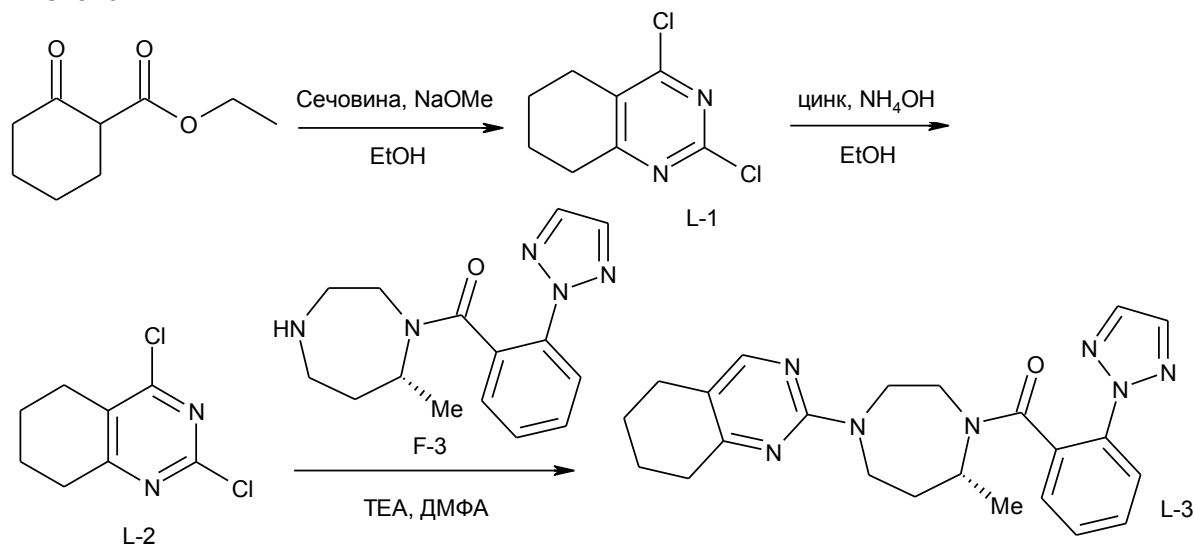
5-Метил-2-хлортієно[2,3-d]піримідин (K-1)

- 5 До 1,5 г (10,9 ммоль) 2-аміно-4-метилтіофен-3-карбонітрилу в ацетонітрилі (9 мл) додають 2,0 мл (16,3 ммоль) дифосгену і суміш нагрівають в закритій трубці при 100 °С протягом 15 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш повільно виливають у воду і розподіляють між водою і EtOAc. Органічну фазу промивають насиченим розчином NH₄Cl, сушать над MgSO₄ і концентрують. Одержану жовту тверду речовину розчиняють в етанолі (30
- 10 мл), до одержаної суспензії додають 2,4 г (36,1 ммоль) цинкового пилю і 3,1 мл (22,6 ммоль) гідроксиду амонію і реакційну суміш нагрівають при 78 °С протягом 1 години. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури суміш фільтрують через целіт, розподіляють між EtOAc і водою і екстрагують EtOAc (2×100 мл). Органічну фазу сушать над MgSO₄, концентрують і залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (EtOAc/гексан), одержуючи сполуку K-1 у вигляді не зовсім білої твердої речовини. Дані для сполуки K-1: РХ-МС: час утримання=2,03 хвилини; m/z (M+H)=185,1 знайдено; 185,0 обчислено.

5-Метил-2-((5R)-5-метил-4-[2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл]-1,4-діазепан-1-іл)тієно[2,3-d]піримідин (K-2)

- 20 До 27 мг (0,15 ммоль) 5-метил-2-хлортієно[2,3-d]піримідину і 42 мг (0,15 ммоль) сполуки F-3 в ДМФА (1,0 мл) додають 0,1 мл (0,73 ммоль) триетиламіну і суміш нагрівають при 90 °С протягом 15 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш виливають у воду і розподіляють між водою і EtOAc. Органічну фазу промивають насиченим розчином NH₄Cl, сушать над MgSO₄ і концентрують. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (EtOAc/гексан), одержуючи сполуку K-2 у вигляді не зовсім білої пінистої
- 25 твердої речовини. Дані для сполуки K-2: РХ-МС: час утримання=2,68 хвилини; m/z (M+H)=434,1 знайдено; 434,2 обчислено; мас-спектрометрія високого розрізнення m/z (M+H)=434,1769 знайдено; 434,1764 обчислено.

Схема L



2,4-Дихлор-5,6,7,8-тетрагідрхіназолін (L-1)

До 10,0 г (58,8 ммоль) етил-2-оксикіклогексанкарбоксилату в етанолі (200 мл) додають 19,4 мл (118 ммоль) метоксиду натрію і 4,6 г (76 ммоль) сечовини і суміш нагрівають при 80 °С протягом 15 годин. Після охолодження до кімнатної температури білу тверду речовину

відфільтровують і декілька разів промивають холодним діетиловим ефіром. Після сушіння у високому вакуумі білу тверду речовину розчиняють в чистому оксихлориді фосфору (77 мл) і нагрівають при 120 °С протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і надлишок оксихлориду фосфору видаляють випарюванням на роторному випарнику. Залишок розподіляють між EtOAc (400 мл) і водою (200 мл) і органічну фазу послідовно промивають насиченим розчином NaHCO₃ (200 мл) і насиченим розчином солі (200 мл). Органічну фазу сушать над MgSO₄ і концентрують. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (EtOAc/гексан), одержуючи сполуку L-1 у вигляді злегка жовтої твердої речовини. Дані для сполуки L-1: PX-МС: час утримання=2,49 хвилини; m/z (M+H)=203,1 знайдено; 203,0 обчислено.

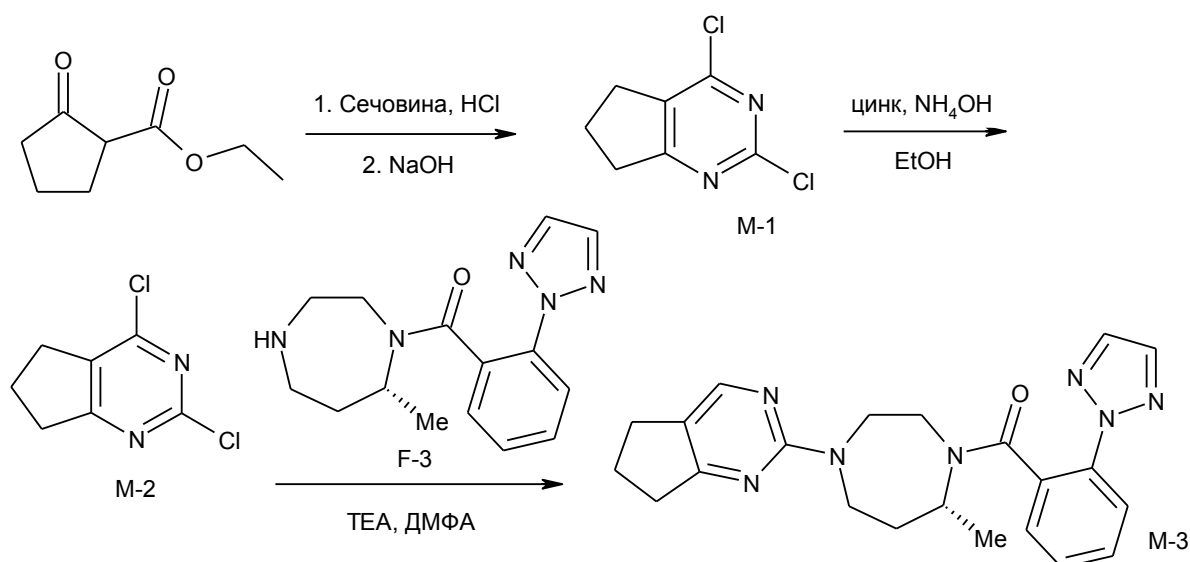
2-Хлор-5,6,7,8-тетрагідрокіназолін (L-2)

4,7 г (23,1 ммоль) сполуки L-1 дехлорують, аналогічно описаному для сполуки K-1, одержуючи сполуку L-2 у вигляді білої твердої речовини. Дані для сполуки L-2: PX-МС: час утримання=1,92 хвилини; m/z (M+H)=169,2 знайдено; 169,1 обчислено.

2-((5R)-5-метил-4-[2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл]-1,4-діазепан-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідрокіназолін (L-3)

284 мг (1,68 ммоль) сполуки L-2 і 400 мг (1,40 ммоль) сполуки F-3 піддають сполученню, аналогічно описаному для сполуки K-2, одержуючи сполуку L-3 у вигляді білої твердої речовини. Дані для сполуки L-3: PX-МС: час утримання=1,73 хвилини; m/z (M+H)=418,1 знайдено; 418,2 обчислено; мас-спектрометрія високого розрізнення m/z (M+H)=418,2348 знайдено; 418,2355 обчислено.

Схема М



2,4-Дихлор-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин (M-1)

До 10,0 г (64,0 ммоль) етил-2-оксциклопентанкарбоксилату в етанолі (130 мл) додають 0,80 мл (9,6 ммоль) концентрованої HCl і 5,8 г (96 ммоль) сечовини і суміш нагрівають при 80 °С протягом 4 годин. Після охолодження до кімнатної температури тверду речовину відфільтровують і декілька разів промивають холодним діетиловим ефіром. Після сушіння у високому вакуумі білу тверду речовину розчиняють в 1н. NaOH (100 мл) і нагрівають при 110 °С протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і підкисляють 3н. HCl до pH 2 і тверду речовину відділяють фільтруванням. Тверду речовину промивають холодним діетиловим ефіром і сушать в глибокому вакуумі протягом ночі (трохи модифікована методика з Eur. J. Med. Chem. 1980, 15, 317-322). Після сушіння у високому вакуумі тверду речовину розчиняють в чистому оксихлориді фосфору (55 мл) і нагрівають при 120 °С протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і надлишок оксихлориду фосфору видаляють випарюванням на роторному випарнику. Залишок розподіляють між EtOAc (400 мл) і водою (200 мл) і органічну фазу послідовно промивають насиченим розчином NaHCO₃ (200 мл) і насиченим розчином солі (200 мл). Органічну фазу сушать над MgSO₄ і концентрують. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (EtOAc/гексан), одержуючи сполуку M-1 у вигляді білої твердої речовини. Дані для сполуки M-1: PX-МС: час утримання=2,40 хвилини; m/z (M+H)=189,1 знайдено; 189,0 обчислено.

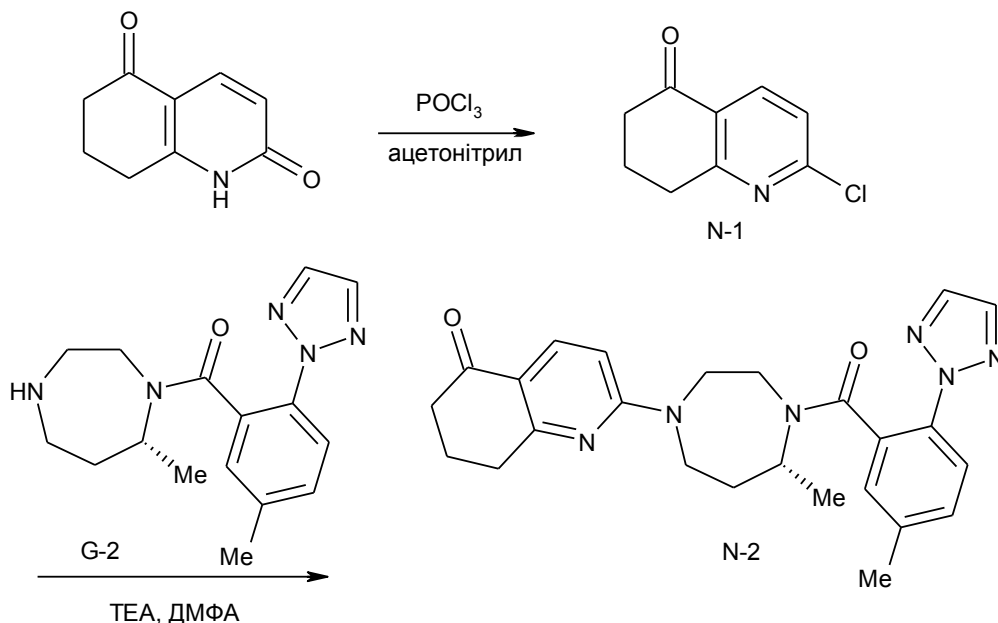
2-Хлор-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин (М-2)

4,2 г (22,2 ммоль) сполуки М-1 дехлорують, аналогічно описаному для сполуки К-1, одержуючи сполуку М-2 у вигляді білої твердої речовини. Дані для сполуки М-2: РХ-МС: час утримання=1,22 хвилини; m/z (M+H)=155,1 знайдено; 155,0 обчислено.

5 2-((5R)-5-метил-4-[2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)бензоіл]-1,4-діазепан-1-іл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин (М-3)

32,5 мг (0,21 ммоль) сполуки М-2 і 30 мг (0,105 ммоль) сполуки F-3 піддають сполученню, аналогічно описаному для сполуки К-2, одержуючи сполуку М-3 у вигляді білої твердої речовини. Дані для сполуки М-3: РХ-МС: час утримання=1,88 хвилини; m/z (M+H)=404,4 знайдено; 404,2 обчислено; мас-спектрометрія високого розрізнення m/z (M+H)=404,2204 знайдено; 404,2199 обчислено.

Схема N



15

2-Хлор-7,8-дигідрохінолін-5(6H)-он (N-1)

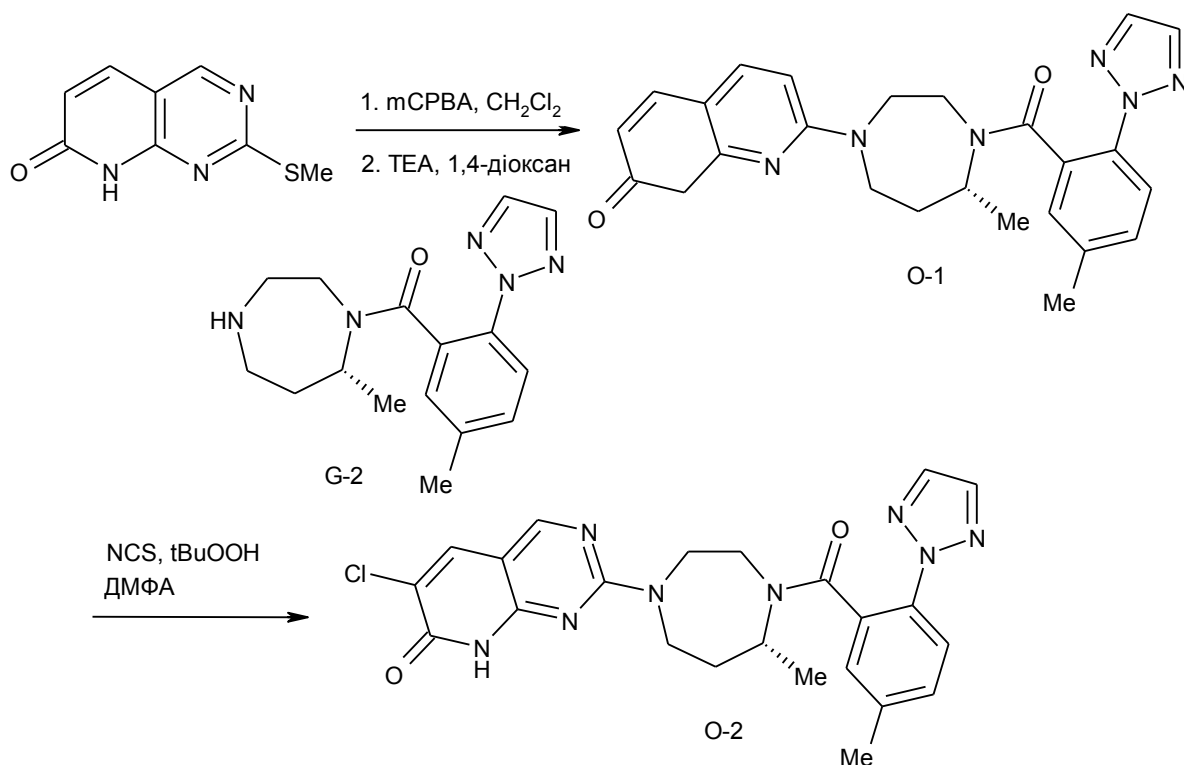
До 200,0 мг (1,23 ммоль) 7,8-дигідрохінолін-2,5(1H,6H)-діону в ацетонітрилі (6,1 мл) додають 1,14 мл (12,3 ммоль) оксихлориду фосфору і суміш нагрівають при 65 °С протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і надлишок оксихлориду фосфору видаляють випарюванням на роторному випарнику. Залишок розподіляють між EtOAc (400 мл) і водою (200 мл) і органічну фазу послідовно промивають насиченим розчином NaHCO_3 (200 мл) і насиченим розчином солі (200 мл). Органічну фазу сушать над MgSO_4 і концентрують, одержуючи сполуку N-1 у вигляді бежевої твердої речовини. Дані для сполуки N-1: РХ-МС: час утримання=1,54 хвилини; m/z (M+H)=182,1 знайдено; 182,0 обчислено.

25 2-((5R)-5-метил-4-[5-метил-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)бензоіл]-1,4-діазепан-1-іл)-7,8-дигідрохінолін-5(6H)-он (N-2)

36,4 мг (0,21 ммоль) сполуки N-1 і 50 мг (0,105 ммоль) сполуки G-2 піддають сполученню, аналогічно описаному для сполуки К-2, одержуючи сполуку N-2 у вигляді білої твердої речовини. Дані для сполуки N-2: РХ-МС: час утримання=1,88 хвилини; m/z (M+H)=445,1 знайдено; 445,2 обчислено; мас-спектрометрія високого розрізнення m/z (M+H)=445,2357 знайдено; 445,2352 обчислено.

30

Схема О



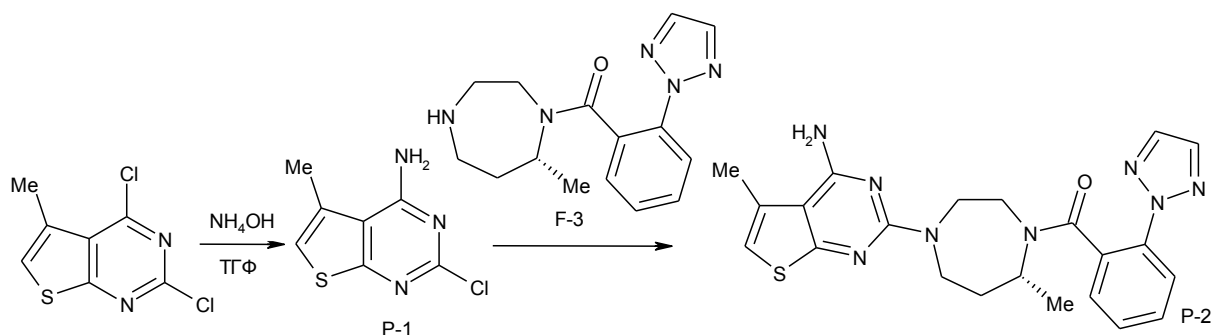
2-[(5R)-5-метил-4-[5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоіл]-1,4-діазепан-1-іл]піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (O-1)

До 670 мг (3,47 ммоль) 2-(метилтіо)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (синтезованого по методиці, знайдений в J. Med. Chem. 2000, 43, 4606-4616) в CH₂Cl₂ (17 мл) додають 1,55 г (6,93 ммоль) mCPBA і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Безпосередньо реакційну суміш концентрують і знову розчиняють в діоксані (10 мл). До одержаного розчину додають 675 мг (2,25 ммоль) сполуки G-2 і 2,4 мл (17,3 ммоль) триетиламіну. Реакційну суміш нагрівають при 100 °C протягом 6 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, гасять насиченим розчином NH₄Cl і екстрагують EtOAc (4×20 мл). Органічну фазу сушать над MgSO₄ і концентрують. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (EtOAc/гексан), одержуючи сполуку O-1 у вигляді твердої речовини. Дані для сполуки O-1: PX-МС: час утримання=2,01 хвилини; m/z (M+H)=445,4 знайдено; 445,2 обчислено.

6-Хлор-2-[(5R)-5-метил-4-[5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоіл]-1,4-діазепан-1-іл]піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (O-2)

До 660 мг (1,49 ммоль) сполуки O-1 в ДМФА (7,4 мл) додають 347 мг (2,60 ммоль) N-хлорсукциніміду (NCS) і 108 мг (0,45 ммоль) бензоїлпероксиду і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш розбавляють EtOAc (75 мл) і промивають водою (4×30 мл). Органічну фазу сушать над MgSO₄ і концентрують. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (EtOAc/гексан), одержуючи сполуку O-2 у вигляді білої твердої речовини. Дані для сполуки O-2: PX-МС: час утримання=2,19 хвилини; m/z (M+H)=479,1 знайдено; 479,2 обчислено; мас-спектрометрія високого розрізнення m/z (M+H)=479,1748 знайдено; 479,1710 обчислено.

Схема Р



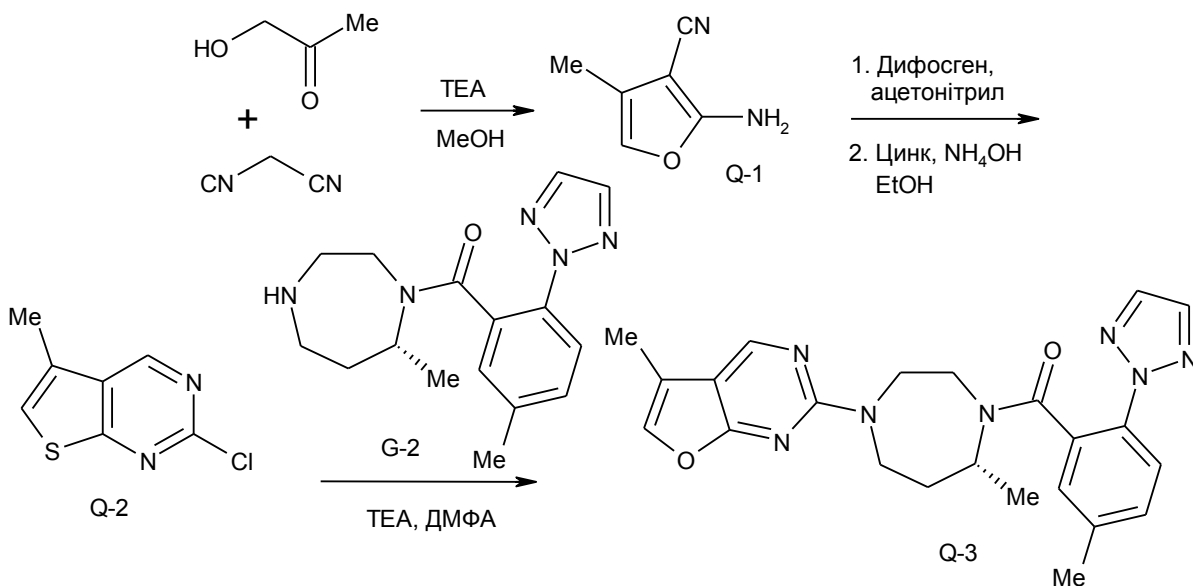
5-Метил-2-хлортієно[2,3]піримідин-4-амін (P-1)

До розчину 5-метил-2,4-дихлортієно[2,3]піримідину (0,20 г, 0,9 ммоль) в 5 мл ТГФ додають гідроксид амонію (0,57 г, 4,5 ммоль) і перемішують при кімнатній температурі протягом двох днів. Потім систему розподіляють між EtOAc і водою, сушать над $MgSO_4$, концентрують і очищують хроматографією з нормальною фазою (0→75 % EtOAc/гексан), одержуючи сполуку P-1 у вигляді порошку кольору кістки. Дані для сполуки P-1: РХ-МС: час утримання=1,48 хвилини; m/z (M+H)=200,1 знайдено; 200,1 обчислено.

5-Метил-2-(4-[2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл]-1,4-діазепан-1-іл)тієно[2,3]піримідин-4-амін (P-2)

До розчину сполуки P-1 (0,09 г, 0,49 ммоль) і сполуки F-3 (0,15 г, 0,54 ммоль) в 2 мл ДМФА додають триетиламін (0,25 г, 2,5 ммоль) і систему нагрівають в мікрохвильовій печі при 185 °С протягом 40 хвилин. Систему розподіляють між EtOAc і водою, сушать над $MgSO_4$, концентрують і очищують хроматографією з нормальною фазою (EtOAc/гексан), одержуючи сполуку P-2 у вигляді білої піни. Дані для сполуки P-2: РХ-МС: час утримання=1,45 хвилин; m/z (M+H)=449,1 знайдено; 449,2 обчислено; мас-спектрометрія високого розрізнення m/z (M+H)=449,1869 знайдено; 449,1867 обчислено.

Схема Q



2-Аміно-4-метил-3-фуронітрил (Q-1)

До розчину гідроксіацетону (1,0 г, 13,5 ммоль) в 45 мл MeOH додають розчин малонітрилу (0,9 г, 13,5 ммоль) в TEA (1,36 г, 13,5 ммоль) і 10 мл MeOH. Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі розчинники видаляють на роторному випарнику, одержуючи сполуку Q-1 у вигляді коричневої напівтвердої речовини.

Дані для сполуки Q-1: 1H -ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 2,01 (с, 3H), 4,71 (ушир.с, 2H), 6,57 (с, 1H).

5-Метил-2-хлорфуро[2,3]піримідин (O-2)

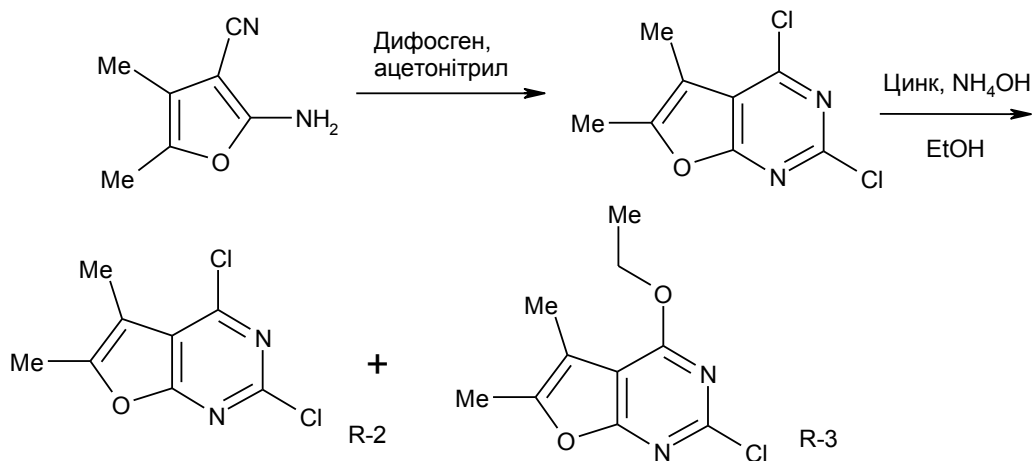
До розчину сполуки Q-1 (1,6 г, 13,1 ммоль) в 13 мл FCN в закритій трубці додають дифосген (3,9 г, 19,6 ммоль) і нагрівають при 95 °С протягом ночі. Систему охолоджують до кімнатної температури і склад розподіляють між EtOAc/DCM і водою, сушать над $MgSO_4$ і концентрують,

одержуючи коричневе масло. До розчину одержаного масла (1,0 г, 4,9 ммоль) в 30 мл EtOH додають цинковий пил (2,6 г, 39,4 ммоль), гідроксид амонію (3,0 г, 24,6 ммоль) і нагрівають до 78 °С протягом 0,5 години. Потім систему охолоджують і фільтрують через пухкий шар целіту. Потім фільтрат розподіляють між EtOAc і водою, сушать над MgSO₄, концентрують і очищають хроматографією з нормальною фазою (EtOAc/гексан), одержуючи сполуку Q-2 у вигляді жовтої кристалічної речовини. Дані для сполуки Q-2: PX-МС: час утримання=1,65 хвилини; m/z (M+H)=169,0 знайдено; 169,0 обчислено.

5-Метил-2-((5R)-5-метил-4-[5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоіл]-1,4-діазепан-1-іл)фуоро[2,3]піримідин (Q-3)

До розчину сполуки Q-2 (0,02 г, 0,14 ммоль) і сполуки G-2 (0,04 г, 0,14 ммоль) в 2 мл ДМФА додають триетиламін (0,07 г, 0,71 ммоль) і систему нагрівають в мікрохвильовій печі при 120 °С протягом 25 хвилин. Реакційну суміш фільтрують і очищають в умовах оберненої фази (5 % → 95 % 0,1 % ТФОК у воді: 0,1 % ТФОК в ACN), з подальшим перетворенням у вільну основу при використанні насиченого карбонату натрію, одержуючи сполуку Q-3 у вигляді піни кольору кістки. Дані для сполуки Q-3: PX-МС: час утримання=2,55 хвилини; m/z (M+H)=432,3 знайдено; 432,4 обчислено; мас-спектрометрія високого розрізнення m/z (M+H)=432,2144 знайдено; 432,2143 обчислено.

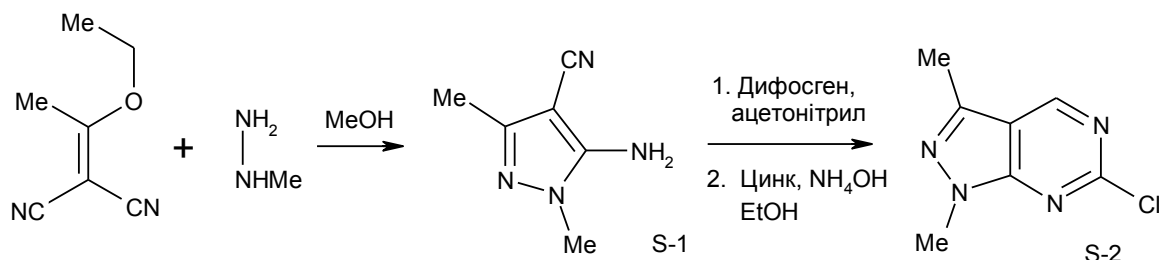
Схема R



5,6-Диметил-2-хлорфуоро[2,3]піримідин (R-2) і 2-хлор-4-етокси-5,6-диметилфуоро[2,3]піримідин (R-3)

До розчину 2-аміно-4,5-диметил-3-фурунітрилу (1,0 г, 7,3 ммоль) в 7 мл ACN в закритій трубці додають дифосген (3,9 г, 19,6 ммоль) і нагрівають при 95 °С протягом ночі. Систему охолоджують до кімнатної температури і вміст розподіляють між EtOAc/DCM і водою, сушать над MgSO₄, концентрують і очищають хроматографією з нормальною фазою (0→100 % EtOAc/гексан), одержуючи сполуку R-1 у вигляді рожевої твердої речовини. До одержаної речовини (0,23 г, 1,0 ммоль) в 8 мл EtOH додають цинковий пил (0,56 г, 8,6 ммоль), гідроксид амонію (0,67 г, 5,4 ммоль) і нагрівають при 78 °С протягом ночі. Систему охолоджують і фільтрують через пухкий шар целіту. Потім фільтрат розподіляють між EtOAc і водою, сушать над MgSO₄ і концентрують, одержуючи суміш сполуки R-2 і сполуки R-3 у вигляді рудуватої твердої речовини, яку використовують як таку. Дані для сполуки R-2: PX-МС: час утримання=2,04 хвилини; m/z (M+H)=183,0 знайдено; 183,0 обчислено; дані для сполуки R-3: PX-МС: час утримання=3,19 хвилини; m/z (M+H)=227,1 знайдено; 227,0 обчислено.

Схема S



5-Аміно-1,3-диметилпіразол-4-карбонітрил (S-1)

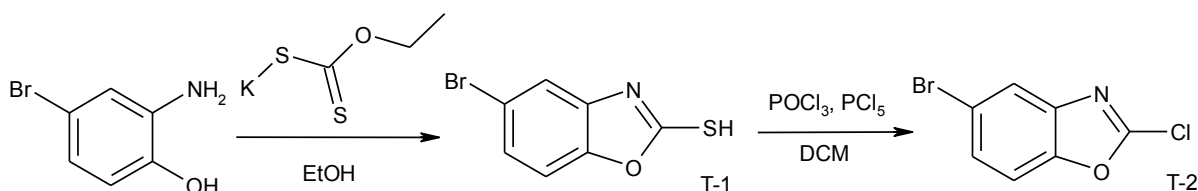
До розчину (1-етоксіетиліден)малонітрилу (4,0 г, 29,4 ммоль) в 75 мл MeOH додають метилгідразин (1,3 г, 29,4 ммоль) і систему перемішують при 65 °C протягом 2 годин. Реакційну суміш виливають в колбу, що містить 1н. HCl. Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі розчинники видаляють на роторному випарнику, одержуючи коричневу напівтверду речовину. Одержану речовину розподіляють між EtOAc і водою, сушать над MgSO₄ і концентрують, одержуючи сполуку S-1 у вигляді рудуватого порошку.

Дані для сполуки S-1: ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 2,21 (с, 3H), 3,55 (с, 3H), 4,13 (ушир.с, 2H).

1,3-Диметил-6-хлорпіразоло[3,4]піримідин (S-2)

До розчину сполуки S-1 (1,0 г, 7,3 ммоль) в 7 мл ACN в закритій трубці додають дифосген (2,1 г, 11,0 ммоль) і нагрівають при 95 °C протягом ночі. Систему охолоджують до кімнатної температури і вміст розподіляють між EtOAc/DCM і водою, сушать над MgSO₄, концентрують і очищають хроматографією з нормальною фазою (EtOAc/гексан), одержуючи білий кристалічний порошок. До розчину одержаного білого кристалічного порошку (0,37 г, 1,7 ммоль) в 12 мл EtOH додають цинковий пил (0,9 г, 13,9 ммоль), гідроксид амонію (1,1 г, 8,7 ммоль) і нагрівають при 78 °C протягом 0,5 години. Систему охолоджують і фільтрують через пухкий шар целіту. Потім фільтрат розподіляють між EtOAc і водою, сушать над MgSO₄ і концентрують, одержуючи суміш сполуки S-2 у вигляді жовтої твердої речовини. Дані для сполуки S-2: PX-МС: час утримання=1,31 хвилини; m/z (M+H)=183,1 знайдено; 183,0 обчислено.

Схема Т



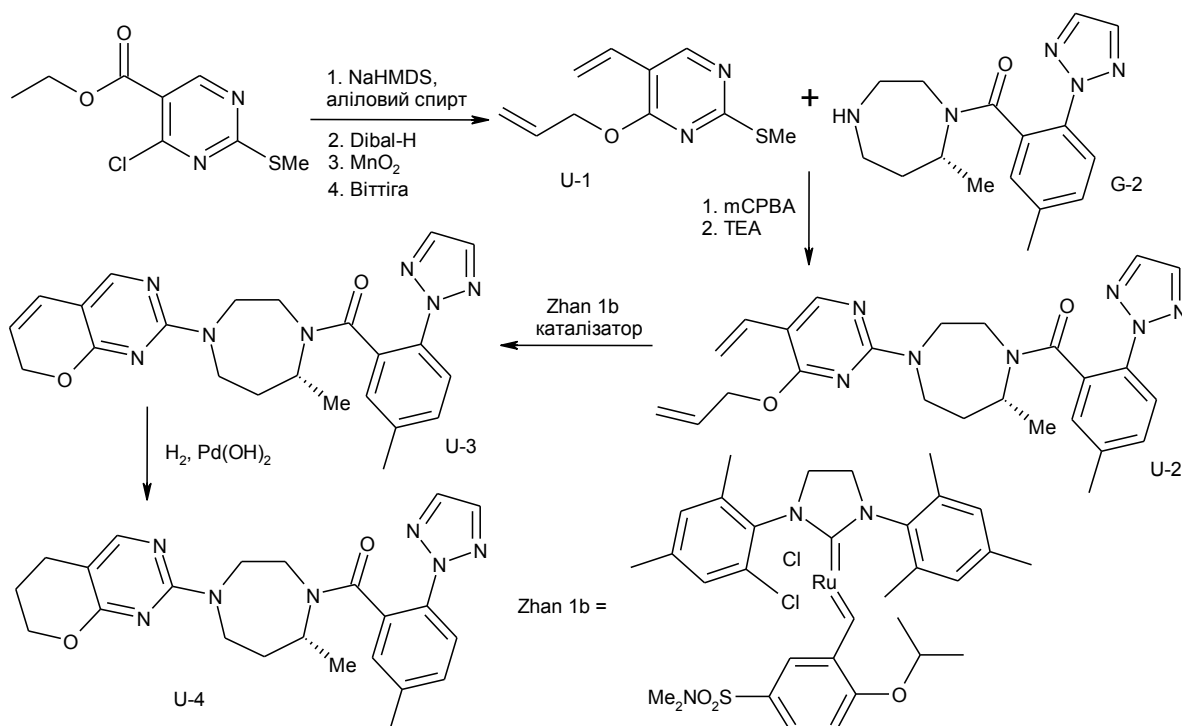
5-Бром-1,3-бензоксазол-2-тіол (T-1)

До розчину 2-аміно-4-бромфенолу (3,0 г, 15,9 ммоль) в 45 мл EtOH додають етилксантат калію (5,1 г, 31,9 ммоль) і систему перемішують при 80 °C протягом 3 годин, охолоджують до кімнатної температури і перемішують протягом ночі. Розчинник видаляють у вакуумі, потім розчиняють у воді і підкисляють оцтовою кислотою, що приводить до утворення осаду. Одержаний осад відділяють фільтруванням, що дає сполуку T-1 у вигляді сірувато-білого порошку. Дані для сполуки T-1: PX-МС: час утримання=2,17 хвилини; m/z (M+H)=230,0 знайдено; 230,0 обчислено.

5-Бром-2-хлор-1,3-бензоксазол (T-2)

До розчину сполуки T-1 (1,8 г, 7,8 ммоль) в 6 мл DCM додають оксихлорид фосфору (6,0 г, 39,1 ммоль), потім пентахлорид фосфору (2,4 г, 11,7 ммоль) і систему перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляють у вакуумі і реакційну суміш розподіляють між DCM, насиченим розчином бікарбонату натрію і водою. Органічний шар сушать над Na₂SO₄, концентрують і очищають хроматографією з нормальною фазою (EtOAc/гексан), одержуючи сполуку T-2 у вигляді білої твердої речовини. Дані для сполуки T-2: PX-МС: час утримання=2,37 хвилини; m/z (M+H)=232,9 знайдено; 232,9 обчислено.

Схема U



4-(Алілокси)-2-(метилтіо)-5-вінілпіримідин (U-1)

До 3,0 г (12,9 ммоль) етил-2-(метилтіо)-4-хлорпіримідин-5-карбоксилату ТГФ (65 мл) додають 1,12 г (19,3 ммоль) алілового спирту і 6,45 мл (12,9 ммоль, 2М в ТГФ) NaHMDS. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин і гасять додаванням насиченого розчину солі. Водну фазу екстрагують EtOAc (4×20 мл), сушать над MgSO₄ і концентрують. Неочищену реакційну суміш знову розчиняють в ТГФ (50 мл) і 38,7 мл (38,7 ммоль, 1М в ТГФ) і при кімнатній температурі додають діізобутилалюмогідрид. Через 45 хвилин, реакційну суміш гасять насиченим розчином тартрату натрію калію. Водну фазу екстрагують EtOAc (4×50 мл), сушать над MgSO₄ і концентрують. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією (EtOAc/гексан), одержуючи масло. Одержане масло розчиняють в хлороформі (31 мл) і до одержаного розчину додають 4,1 г (4,7 ммоль) MnO₂. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин, фільтрують через целіт і концентрують, одержуючи прозоре масло. Одержане масло в ТГФ (10 мл) додають до суспензії 8,3 мл (16,7 ммоль, 2М в ТГФ) NaHMDS і 6,8 г (19,0 ммоль) метилтрифенілфосфонійброміду в ТГФ (40 мл) і реакційну суміш перемішують протягом 2 годин. Реакційну суміш гасять водою (50 мл) і екстрагують EtOAc (4×50 мл). Об'єднані органічні фази сушать над MgSO₄ і концентрують. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією (EtOAc/гексан), одержуючи масло. Дані для сполуки U-1: PX-MC: час утримання=2,87 хвилини; m/z (M+H)=208,9 знайдено; 209,1 обчислено.

(5R)-1-[4-(аллілокси)-5-вінілпіримідин-2-іл]-5-метил-4-[5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоіл]-1,4-діазепан (U-2)

До 500 мг (2,40 ммоль) сполуки U-1 в CH₂Cl₂ (12,0 мл) додають 1,08 г (4,8 ммоль) mCPBA і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Безпосередньо реакційну суміш концентрують і залишок розчиняють в ДМФА (10 мл). До одержаного розчину додають 1,67 мл (12,0 ммоль) триетиламіну і 1,44 г (4,8 ммоль) сполуки G-2 і реакційну суміш нагрівають до 100 °C. Через 4 години, реакційну суміш охолоджують і розподіляють між EtOAc і водою. Об'єднані органічні екстракти сушать над MgSO₄ і концентрують. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією (EtOAc/гексан), одержуючи сполуку U-2 у вигляді пінистої твердої речовини. Дані для сполуки U-2: PX-MC: час утримання=2,30 хвилини; m/z (M+H)=460,3 знайдено; 460,2 обчислено.

2-[(5R)-5-метил-4-[5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоіл]-1,4-діазепан-1-іл]-7H-пірано[2,3-d]піримідин (U-3)

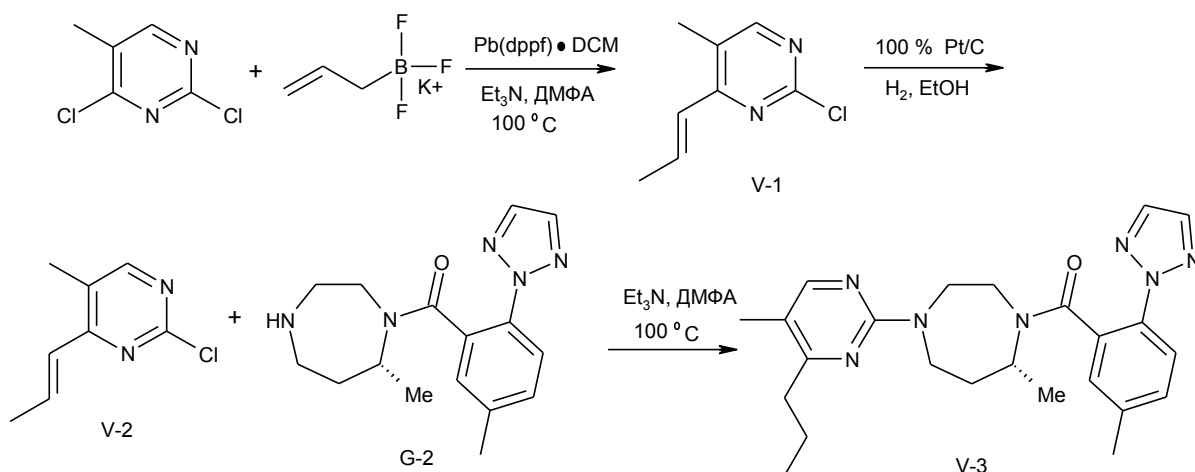
До 500 мг (1,09 ммоль) сполуки U-2 в дегазованому 1,2-дихлоретані (5,4 мл) додають 0,12 г (4,8 ммоль) каталізатор Жана 1b і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 15 годин. Реакційну суміш розподіляють між EtOAc і водою і об'єднані органічні екстракти сушать над MgSO₄ і концентрують. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією

(EtOAc/гексан), одержуючи сполуку U-3 у вигляді пінистої твердої речовини. Дані для сполуки U-3: РХ-МС: час утримання=1,69 хвилини; m/z (M+H)=432,2 знайдено; 432,2 обчислено; мас-спектрометрія високого розрізнення m/z (M+H)=432,2155 знайдено; 432,2143 обчислено.

2-((5R)-5-метил-4-[5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл]-1,4-діазепан-1-іл)-6,7-дигідро-5H-пірано[2,3-d]піримідин (U-4)

До 420 мг (0,97 ммоль) сполуки U-3 в дегазованому етилацетаті (9,7 мл) додають 68 мг 20 % мас. гідроксиду паладію і реакційну суміш вміщують в атмосферу водню при кімнатній температурі. Через 2 години, реакційну суміш фільтрують через целіт і концентрують. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (EtOAc/гексан), одержуючи сполуку U-4 у вигляді пінистої твердої речовини. Дані для сполуки U-4: РХ-МС: час утримання=1,63 хвилини; m/z (M+H)=434,2 знайдено; 434,1 обчислено; мас-спектрометрія високого розрізнення m/z (M+H)=434,2312 знайдено; 434,2299 обчислено.

Схема V



5-Метил-2-хлор-4-[(1E)-проп-1-ен-1-іл]піримідин (V-1)

До 1,5 г (9,2 ммоль) 5-метил-2,4-дихлорпіримідину в ДМФА (35 мл) додають 1,5 г (10,1 ммоль) алілтрифторборату калію, 150 мг (0,18 ммоль) PdCl₂(dppf)•DCM і 1,54 мл (11 ммоль) триетиламіну. Реакційну суміш перемішують при 100 °С протягом 15 годин. Реакційну суміш розбавляють EtOAc (60 мл), промивають водою, насиченим розчином бікарбонату натрію і насиченим розчином солі і концентрують. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (EtOAc/гексан), одержуючи масло. Дані для сполуки V-1: РХ-МС: час утримання=2,06 хвилини; m/z (M+H)=169,1 знайдено; 169,6 обчислено.

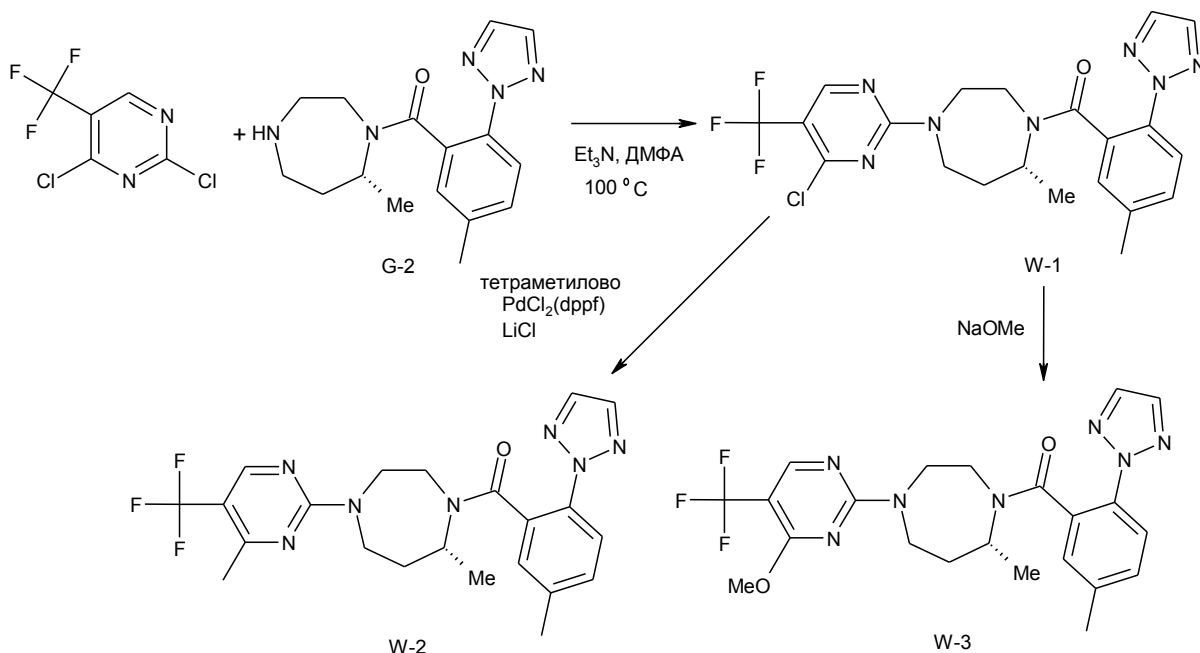
5-Метил-4-пропіл-2-хлорпіримідин (V-2)

До 550 мг (3,26 ммоль) сполуки V-1 в етанолі (10 мл) додають 100 мг 10 % платини на вуглеці і суміш перемішують при кімнатній температурі при тиску балона газоподібного водню протягом 15 годин. Реакційну суміш фільтрують через целіт і концентрують, одержуючи масло. Дані для сполуки V-2: РХ-МС: час утримання=2,04 хвилини; m/z (M+H)=171,1 знайдено; 171,6 обчислено.

(5R)-5-метил-1-(5-метил-4-пропілпіримідин-2-іл)-4-[5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл]-1,4-діазепан (V-3)

Суміш 289 мг (0,97 ммоль) сполуки G-2, 165 мг (0,97 ммоль) сполуки V-2 і 674 мкл (4,83 ммоль) триетиламіну в ДМФА (5 мл) перемішують при 100 °С протягом 15 годин. Реакційну суміш розбавляють EtOAc (60 мл), промивають водою, насиченим розчином бікарбонату натрію і насиченим розчином солі і концентрують. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (EtOAc/гексан), одержуючи пінисту тверду речовину. Дані для сполуки V-3: РХ-МС: час утримання=2,30 хвилини; m/z (M+H)=434,2 знайдено; 434,5 обчислено; мас-спектрометрія високого розрізнення m/z (M+H)=434,2667 знайдено; 434,2663 обчислено.

Схема W



(5R)-1-[4-хлор-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]-5-метил-4-[5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл]-1,4-діазепан (W-1)

Суміш 100 мг (0,33 ммоль) сполуки G-2, 87 мг (0,4 ммоль) 2,4-дихлор-5-(трифторметил)піримідину і 233 мкл (1,67 ммоль) триетиламіну в ДМФА (2 мл) перемішують при 100°C в мікрохвильовій печі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розбавляють EtOAc (60 мл), промивають водою, насиченим розчином бікарбонату натрію і насиченим розчином солі і концентрують. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (EtOAc/гексан), одержуючи пінисту тверду речовину. Дані для сполуки W-1: РХ-МС: час утримання=2,63 хвилини; m/z ($M+H$)=480,1 знайдено; 480,9 обчислено.

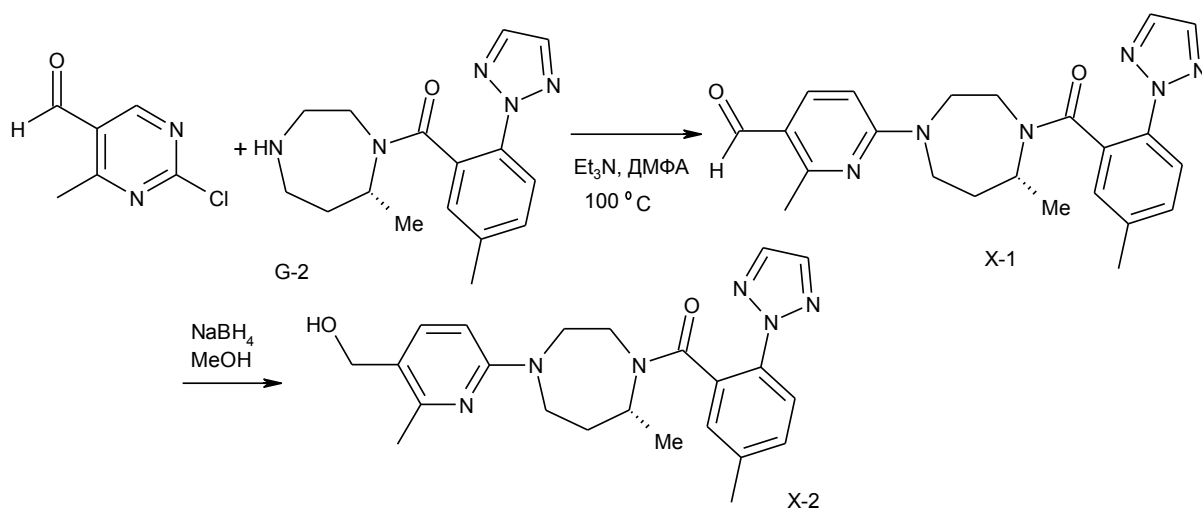
(5R)-5-метил-4-[5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл]-1-[4-метил-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]-1,4-діазепан (W-2)

Суміш 30 мг (0,063 ммоль) сполуки W-1, 22 мг (0,125 ммоль) триметилстанату, 5 мг (0,006 ммоль) $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ і 26 мг (0,625 ммоль) LiCl в ДМФА (1,5 мл) перемішують при 130°C протягом 30 хвилин. Додають додаткові 22 мг (0,125 ммоль) триметилстанату і реакційну суміш перемішують ще протягом години. Реакційну суміш розбавляють EtOAc (60 мл), промивають насиченим розчином бікарбонату натрію і насиченим розчином солі і концентрують. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (EtOAc/гексан), одержуючи пінисту тверду речовину. Дані для сполуки W-2: РХ-МС: час утримання=3,48 хвилини; m/z ($M+H$)=460,0 знайдено; 460,5 обчислено; мас-спектрометрія високого розрізнення m/z ($M+H$)=460,2090 знайдено; 460,2067 обчислено.

(5R)-1-[4-метокси-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]-5-метил-4-[5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл]-1,4-діазепан (W-3)

Суміш 312 мг (0,65 ммоль) сполуки W-1 і 446 мкл (1,95 ммоль, 4,37н. в метанолі) натрію перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розбавляють EtOAc (60 мл), промивають водою, насиченим розчином бікарбонату натрію і насиченим розчином солі і концентрують. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (EtOAc/гексан), одержуючи пінисту тверду речовину. Дані для сполуки W-3: РХ-МС: час утримання=3,27 хвилини; m/z ($M+H$)=476,0 знайдено; 476,5 обчислено; мас-спектрометрія високого розрізнення m/z ($M+H$)=476,2022 знайдено; 476,2017 обчислено.

Схема X



2-Метил-6-{5R-5-метил-4-[5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоіл]-1,4-діазепан-1-іл}нікотинальдегід (X-1)

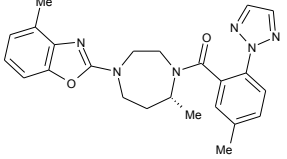
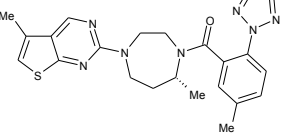
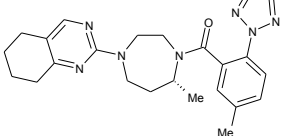
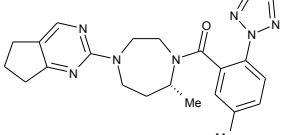
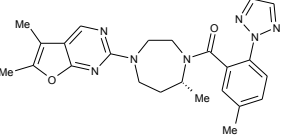
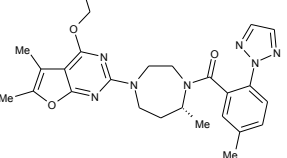
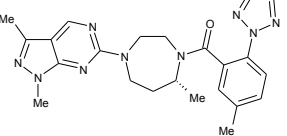
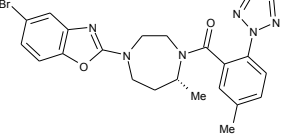
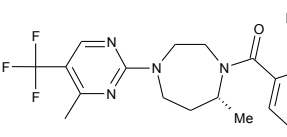
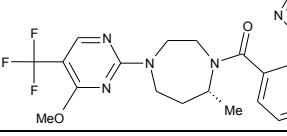
Суміш 50 мг (0,17 ммоль) сполуки G-2, 34 мг (0,22 ммоль) 2,6-дихлорпіридин-3-карбоксальдегіду і 116 мкл (0,84 ммоль) триетиламіну в ДМФА (3 мл) перемішують при 100 °C протягом 45 хвилин. Реакційну суміш розбавляють EtOAc (60 мл), промивають водою, насиченим розчином бікарбонату натрію і насиченим розчином солі і концентрують. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (EtOAc/гексан), одержуючи пінисту тверду речовину. Дані для сполуки X-1: РХ-МС: час утримання=1,96 хвилини; m/z (M+H)=419,1 знайдено; 419,5 обчислено.

2-Метил-6-{(5R)-5-метил-4-[5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоіл]-1,4-діазепан-1-іл}піридин-3-іл)метанол (X-2)

Суміш 30 мг (0,072 ммоль) сполуки X-1 і 2,7 мг (0,072 ммоль) натрійборгідриду в метанолі (1 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Реакційну суміш розбавляють EtOAc (60 мл), промивають водою, насиченим розчином бікарбонату натрію і насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію і концентрують, одержуючи тверду речовину. Дані для сполуки X-2: РХ-МС: час утримання=1,25 хвилини; m/z (M+H)=421,2 знайдено; 421,5 обчислено; мас-спектрометрія високого розрізнення m/z (M+H)=421,2347 знайдено; 421,2347 обчислено.

Наступні сполуки одержують з використанням вказаних вище методик, але замінюючи відповідними заміщеними реагентами, як описано у вказаних вище схемах реакцій і прикладах. Необхідні вихідні речовини були комерційно доступними, описаними в літературі або можуть бути легко синтезовані фахівцем в галузі органічного синтезу без трудомісткого експериментування.

Таблиця

Спол.	Структура	Назва	ВРМС m/z (M+H)
1-1		4-мети-2-((5R)-5-метил-4-[5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл]-1,4-діазепан-1-іл)-1,3-бензоксазол	Знайдено 431,2202; обчислено 431,2190
1-2		5-метил-2-((5R)-5-метил-4-[5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл]-1,4-діазепан-1-іл)тієно[2,3-d]піримідин	Знайдено 448,1920; обчислено 448,1914
1-3		2-((5R)-5-метил-4-[5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл]-1,4-діазепан-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідрохіназолін	Знайдено 432,2515; обчислено 432,2512
1-4		2-((5R)-5-метил-4-[5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл]-1,4-діазепан-1-іл)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин	Знайдено 418,2354; обчислено 418,2350
1-5		5,6-диметил-2-((5R)-5-метил-4-[5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл]-1,4-діазепан-1-іл)фуру[2,3-d]піримідин	Знайдено 446,2299; обчислено 466,2299
1-6		4-етокси-5,6-диметил-2-((5R)-5-метил-4-[5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл]-1,4-діазепан-1-іл)фуру[2,3-d]піримідин	Знайдено 490,2559; обчислено 490,2561
1-7		1,3-диметил-6-((5R)-5-метил-4-[5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл]-1,4-діазепан-1-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин	Знайдено 446,2410; обчислено 446,2412
1-8		5-бром-2-((5R)-5-метил-4-[5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл]-1,4-діазепан-1-іл)-1,3-бензоксазол	Знайдено 495,1164; обчислено 495,1144
1-9		(5R)-5-метил-1-[4-метил-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]-4-[2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл]-1,4-діазепан	Знайдено 446,1908; обчислено 446,1911
1-10		(5R)-1-[4-метокси-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]-5-метил-4-[2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл]-1,4-діазепан	Знайдено 460,1856; обчислено 460,1860

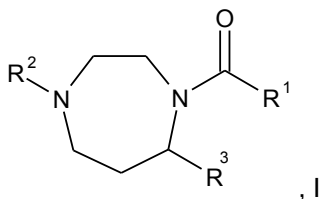
Наступні сполуки одержують з використанням наведених вище методик при заміні відповідними заміщеними реагентами, як описано у вказаних вище схемах реакцій і прикладах. Необхідні вихідні речовини були комерційно доступними, описані в літературі або можуть бути легко синтезовані фахівцем в галузі органічного синтезу без трудомісткого експериментування:

6-фтор-2-((5S)-5-метил-4-[2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл]-1,4-діазепан-1-іл)хіназолін;
 5-хлор-2-((5S)-5-метил-4-[5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл]-1,4-діазепан-1-іл)-1,3-бензоксазол;
 метил-3-(((7S)-4-(5-хлор-1,3-бензоксазол-2-іл)-7-метил-1,4-діазепан-1-іл)карбоніл)-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоат;
 3-(((7S)-4-(5-хлор-1,3-бензоксазол-2-іл)-7-метил-1,4-діазепан-1-іл)карбоніл)-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензойна кислота;
 [3-(((7S)-4-(5-хлор-1,3-бензоксазол-2-іл)-7-метил-1,4-діазепан-1-іл)карбоніл)-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]метанол;
 6,7-дифтор-2-((5S)-5-метил-4-[2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл]-1,4-діазепан-1-іл)хіноксалін;
 5-метил-2-((5S)-5-метил-4-[2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл]-1,4-діазепан-1-іл)тієно[2,3-d]піримідин;
 2-((5S)-5-метил-4-[2-(2H-1,2,3-тиразол-2-іл)бензоїл]-1,4-діазепан-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідрохіназолін;
 2-((5S)-5-метил-4-[2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл]-1,4-діазепан-1-іл)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин;
 2-((5S)-5-метил-4-[5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл]-1,4-діазепан-1-іл)-7,8-дигідрохінолін-5(6H)-он;
 6-хлор-2-((5S)-5-метил-4-[5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл]-1,4-діазепан-1-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он;
 5-метил-2-[4-[2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл]-1,4-діазепан-1-іл]тієно[2,3]піримідин-4-амін;
 5-метил-2-((5S)-5-метил-4-[5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл]-1,4-діазепан-1-іл)фууро[2,3]піримідин;
 2-((5S)-5-метил-4-[5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл]-1,4-діазепан-1-іл)-6,7-дигідро-5H-пірано[2,3-(1)]піримідин;
 (5S)-5-метил-1-(5-метил-4-пропілпіримідин-2-іл)-4-[5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл]-1,4-діазепан;
 (5S)-1-[4-хлор-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]-5-метил-4-[5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл]-1,4-діазепан;
 (5S)-5-метил-4-[5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл]-1-[4-метил-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]-1,4-діазепан;
 (5S)-1-[4-метокси-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]-5-метил-4-[5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл]-1,4-діазепан;
 2-метил-6-((5R)-5-метил-4-[5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл]-1,4-діазепан-1-іл)піридин-3-іл)метанол;
 4-метил-2-((5S)-5-метил-4-[5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл]-1,4-діазепан-1-іл)-1,3-бензоксазол;
 5-метил-2-((5S)-5-метил-4-[5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл]-1,4-діазепан-1-іл)тієно[2,3-d]піримідин;
 2-((5S)-5-метил-4-[5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл]-1,4-діазепан-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідрохіназолін;
 2-((5S)-5-метил-4-[5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл]-1,4-діазепан-1-іл)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин;
 5,6-диметил-2-((5S)-5-метил-4-[5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл]-1,4-діазепан-1-іл)фууро[2,3-d]піримідин;
 4-етокси-5,6-диметил-2-((5S)-5-метил-4-[5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл]-1,4-діазепан-1-іл)фууро[2,3-d]піримідин;
 1,3-диметил-6-((5S)-5-метил-4-[5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл]-1,4-діазепан-1-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин;
 5-бром-2-((5S)-5-метил-4-[5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл]-1,4-діазепан-1-іл)-1,3-бензоксазол;
 (5S)-5-метил-1-[4-метил-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]-4-[2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл]-1,4-діазепан;
 (5S)-1-[4-метокси-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]-5-метил-4-[2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл]-1,4-діазепан.

Незважаючи на те, що винахід був описаний і пояснений з посиланням на деякі конкретні варіанти його здійснення, фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що можуть бути зроблені різні поліпшення, зміни, модифікації, виключення або доповнення методик і протоколів без відхилення від суті і обсягу винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули I:



де:

R^1 є фенілом, заміщеним R^{1a} , R^{1b} і R^{1c} .

R^2 є гетероарилом, заміщеним R^{2a} , R^{2b} і R^{2c} .

R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{2a} , R^{2b} і R^{2c} незалежно вибирають з групи, що складається з

(1) водню,

(2) галогену,

(3) гідроксилу,

(4) $-(C=O)_m-O_n-C_{1-6}$ алкілу, де m дорівнює 0 або 1, n дорівнює 0 або 1 (де, якщо m дорівнює 0 або n дорівнює 0, то присутній зв'язок), де сусідні R^{2a} і R^{2b} або R^{2b} і R^{2c} можуть бути з'єднані разом, з утворенням циклоалкільного або циклоалкоксикільця, і де алкіл є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R^{13} ,

(5) $-(C=O)_m-O_n-C_{3-6}$ циклоалкілу, де циклоалкіл є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R^{13} ,

(6) $-(C=O)_m-C_{2-4}$ алкенілу, де алкеніл є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R^{13} ,

(7) $-(C=O)_m-C_{2-4}$ алкінілу, де алкініл є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R^{13} ,

(8) $-(C=O)_m-O_n$ -фенілу або $(C=O)_m-O_n$ -нафтилу, де феніл або нафтил є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R^{13} ,

(9) $-(C=O)_m-O_n$ -гетероциклу, де гетероцикл є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R^{13} ,

(10) $-(C=O)_m-NR^{10}R^{11}$, де R^{10} і R^{11} незалежно вибирають з групи, що складається з

(a) водню,

(b) C_{1-6} алкілу, який є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R^{13} ,

(c) C_{3-6} алкенілу, який є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R^{13} ,

(d) циклоалкілу, який є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R^{13} ,

(e) фенілу, який є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R^{13} , і

(f) гетероциклу, який є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R^{13} ,

(11) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$,

(12) $-S(O)_q-R^{12}$, де q дорівнює 0, 1 або 2, і де R^{12} вибирають з групи визначень для R^{10} і R^{11} ,

(13) $-CO_2H$,

(14) $-CN$,

(15) $-NO_2$,

(16) $=O$ і

(17) $-B(OH)_2$,

за умови, що щонайменше один з R^{2a} , R^{2b} або R^{2c} є галогеном або C_{1-6} алкілом, або де сусідні R^{2a} і R^{2b} або R^{2b} і R^{2c} можуть бути з'єднані разом, з утворенням циклоалкільного або циклоалкоксикільця, де алкіл, циклоалкіл або циклоалкокси є незаміщеними або заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з R^{13} ,

R^3 являє собою C_{1-6} алкіл або C_{3-6} циклоалкіл, які є незаміщеними або заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з R^{13} ;

R^{13} вибирають з групи, що складається з

(1) галогену,

(2) гідроксилу,

(3) $-(C=O)_m-O_n-C_{1-6}$ алкілу, де алкіл є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R^{14} ,

(4) $-O_n-(C_{1-3})$ перфторалкілу,

5 (5) $-(C=O)_m-O_n-C_{3-6}$ циклоалкілу, де циклоалкіл є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R^{14} ,

(6) $-(C=O)_m-C_{2-4}$ алкенілу, де алкеніл є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R^{14} ,

(7) $-(C=O)_m-O_n$ -фенілу або $(C=O)_m-O_n$ -нафтилу, де феніл або нафтил є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R^{14} ,

10 (8) $-(C=O)_m-O_n$ -гетероциклу, де гетероцикл є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R^{14} ,

(9) $-(C=O)_m-NR^{10}R^{11}$,

(10) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$,

(11) $-S(O)_q-R^{12}$,

15 (12) $-CO_2H$,

(13) $-CN$,

(14) $=O$ і

(15) $-NO_2$;

R^{14} вибирають з групи, що складається з

20 (1) гідроксилу,

(2) галогену,

(3) C_{1-6} алкілу,

(4) $-C_{3-6}$ циклоалкілу,

(5) $-O-C_{1-6}$ алкілу,

25 (6) $-O(C=O)-C_{1-6}$ алкілу,

(7) $-NH-C_{1-6}$ алкілу,

(8) фенілу,

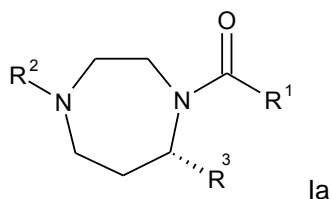
(9) гетероциклу,

(10) $-CO_2H$ і

30 (11) $-CN$;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

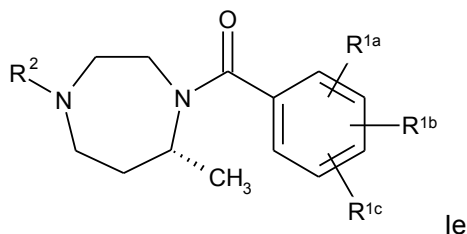
2. Сполука за п. 1 формули Ia



35

або її фармацевтично прийнятна сіль.

3. Сполука за п. 1 формули Ie



40

або її фармацевтично прийнятна сіль.

4. Сполука за п. 1, де R^1 являє собою феніл, який є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з

(1) галогену,

45 (2) гідроксилу,

(3) $-O_n-C_{1-6}$ алкілу, де n дорівнює 0 або 1 (де, якщо n дорівнює 0, то присутній зв'язок), і де алкіл є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R^{13} ,

- (4) -O_n-фенілу, де феніл є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R¹³,
 (5) -гетероциклу, де гетероцикл є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R¹³,
 5 (6) -NR¹⁰R¹¹, де R¹⁰ і R¹¹ незалежно вибирають з групи, що складається з
 (a) водню,
 (b) C₁₋₆-алкілу, який є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R¹³,
 (7) -S(O)₂-NR¹⁰R¹¹,
 10 (8) -CO₂H,
 (9) -CN,
 (10) -NO₂ і
 (11) -B(OH)₂.
5. Сполука за п. 4, де R¹ являє собою феніл, який є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з метилу, -CF₃, галогену, -OCF₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CO₂CH₃, -CN, -N(CH₃), -NH(CH₂CH₃), -NO₂, -B(OH)₂, триазолілу або фенілу.
 6. Сполука за п. 5, де R¹ являє собою феніл, який є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з метилу або триазолілу.
 7. Сполука за п. 1, де R² являє собою гетероарил, який є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з
 20 (1) галогену,
 (2) гідроксилу,
 (3) -O_n-C₁₋₆-алкілу, де n дорівнює 0 або 1 (де, якщо n дорівнює 0, то присутній зв'язок), і де алкіл є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R¹³,
 25 (4) -O_n-фенілу, де феніл є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R¹³,
 (5) -гетероциклу, де гетероцикл є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R¹³,
 (6) -NR¹⁰R¹¹, де R¹⁰ і R¹¹ незалежно вибирають з групи, що складається з
 30 (a) водню,
 (b) C₁₋₆-алкілу, який є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R¹³,
 (7) -S(O)₂-NR¹⁰R¹¹,
 (8) -CO₂H,
 35 (9) -CN і
 (10) -NO₂,
 за умови, що щонайменше один замісник є галогеном або C₁₋₆-алкілом, або де два сусідніх замісники з'єднані разом з утворенням циклоалкільного кільця.
8. Сполука за п. 7, де R² вибирають з групи, що складається з
 40 (1) бензімідазолілу,
 (2) бензотіазолілу,
 (3) бензоксазолілу,
 (4) циклопентилпіримідинілу,
 (5) дигідроциклопентапіримідинілу,
 45 (6) дигідрохінолінілу,
 (7) фуropyримідинілу,
 (8) піразолопіримідинілу,
 (9) піридинілу,
 (10) піридопіримідинілу,
 50 (11) піримідинілу,
 (12) хіназолінілу,
 (13) хінолінілу,
 (14) хіноксалінілу,
 (15) тетрагідрохіназолінілу,
 55 (16) тіадіазолілу і
 (17) тієнопіримідинілу,
 які заміщені галогеном або C₁₋₆-алкілом і необов'язково заміщені гідроксильною групою, -O-C₁₋₆-алкілом, кетогрупою, -NH₂ або фенілом.
9. Сполука за п. 8, де R² вибирають з групи, що складається з
 60 (1) 1,3-бензоксазол-2-ілу,

- (2) 2-(6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин)ілу,
- (3) 2-(7,8-дигідрохінолін-5(6Н)-он)ілу,
- (4) 2-(фуоро[2,3]піримідин)ілу,
- (5) 2-(піразоло[3,4]піримідин)ілу,
- 5 (6) 2-піридинілу,
- (7) 2-(піридо[2,3-d]піримідин-7(8Н)-он)ілу,
- (8) 2-піримідинілу,
- (9) 2-хіназолінілу,
- (10) 2-хіноксалінілу,
- 10 (11) 2-(5,6,7,8-тетрагідрохіназолін)ілу,
- (12) 2-(тієно[2,3-d]піримідин)ілу і
- (13) 2-(тієно[2,3]піримідин-4-амін)ілу,
- які заміщені метилом, хлором або фтором.
10. Сполука за п. 1, де один з R^{2a} , R^{2b} або R^{2c} є галогеном або C_{1-6} алкілом, і інші з R^{2a} , R^{2b} або R^{2c} є воднем.
- 15 11. Сполука за п. 1, де R^3 являє собою C_{1-6} алкіл, який є незаміщеним або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з
- (1) галогену,
- (2) гідроксилу,
- 20 (3) $-C_{1-6}$ алкілу,
- (4) $-(C_{1-3})$ перфторалкілу,
- (5) $-O-(C_{1-3})$ перфторалкілу,
- (6) $-C_{3-6}$ циклоалкілу і
- (7) $-C_{2-4}$ алкенілу.
- 25 12. Сполука за п. 11, де R^3 є C_{1-6} алкілом.
13. Сполука за п. 11, де R^3 є метилом.
14. Фармацевтична композиція, яка містить інертний носій і сполуку за п. 1 або її фармацевтично прийнятну сіль.
15. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в медицині.
- 30 16. Застосування сполуки за п. 1 або її фармацевтично прийнятної солі для отримання лікарського засобу для лікування або профілактики порушення сну.
17. Спосіб покращення якості сну у потребуючих цього пацієнтів-савців, який включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1 або її фармацевтично прийнятної солі.
- 35 18. Спосіб лікування безсоння у потребуючих цього пацієнтів-савців, який включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1 або її фармацевтично прийнятної солі.
19. Спосіб лікування або контролювання ожиріння у потребуючих цього пацієнтів-савців, який включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1 або її фармацевтично прийнятної солі.
- 40

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

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

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