



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **110467** (13) **C2**  
(51) МПК (2015.01)

**C07D 265/06** (2006.01)  
**A61K 31/535** (2006.01)  
**A61K 31/5355** (2006.01)  
**A61K 31/5365** (2006.01)  
**A61P 25/16** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)  
**A61P 27/02** (2006.01)  
**A61P 43/00**  
**C07D 265/08** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**C07D 498/04** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

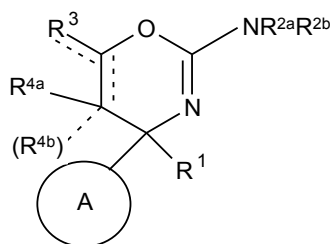
(21) Номер заявки:	<b>а 2012 08561</b>	(72) Винахідник(и):	<b>Масуї Моріясу (JP), Хорі Акіхіро (JP)</b>
(22) Дата подання заявки:	<b>10.12.2010</b>	(73) Власник(и):	<b>ШИОНОГІ ЕНД КО., ЛТД., 1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5410045, Japan (JP)</b>
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>12.01.2016</b>	(74) Представник:	<b>Михайлюк Ганна Валентинівна, реєстр. №184</b>
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>2009-282184, 2010-237030</b>	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>WO 2007/049532 A1; 03.05.2007 WO 2008/133273 A1; 60.11.2008 EP 1 942 105 A1; 09.07.2008 EP 2 500 344 A1; 19.09.2012</b>
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>11.12.2009, 22.10.2010</b>		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>JP, JP</b>		
(41) Публікація відомостей про заявку:	<b>25.09.2012, Бюл.№ 18</b>		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>12.01.2016, Бюл.№ 1</b>		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>РСТ/JP2010/072193, 10.12.2010</b>		

## (54) ПОХІДНІ ОКСАЗИНУ

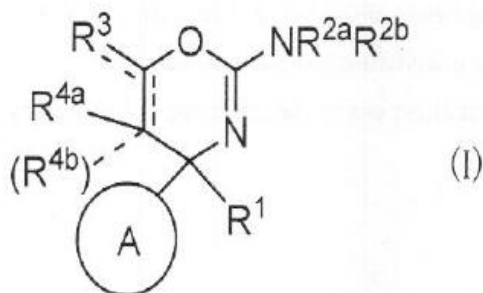
### (57) Реферат:

Даний винахід передбачає, наприклад, сполуку, що зазначена нижче, як лікарський засіб для лікування або профілактики захворювань, що спричинені утворенням, секрецією або накопиченням протеїнів амілоїду β.  
Сполука формули (I):

UA 110467 C2



де  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^3$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ , кільце A та пунктирні лінії визначені в описі винаходу, її фармацевтично прийнятна сіль або їх сольват.



[Область винаходу]

[0001]

Даний винахід відноситься до сполуки, що має активність інгібітора утворення амілоїду  $\beta$  і корисна в якості засобу для лікування або профілактики захворювань, спричинених утворенням, секрецією та/або накопичуванням білків амілоїд  $\beta$ .

[Передумови винаходу]

[0002]

Широко спостерігається, що у мозку пацієнтів із захворюванням Альцгеймера поліпептид, який складається з 40 амінокислотних залишків та називається білком амілоїд  $\beta$ , накопичується з утворенням нерозчинних плям (старечих плям) ззовні нервових клітин. Ці старечі плями вбивають нервові клітини, викликаючи захворювання Альцгеймера, тому досліджуються терапевтичні засоби для лікування хвороби Альцгеймера, такі як розкладачі білка амілоїд  $\beta$  й амілоїдні вакцини.

[0003]

Секретаза являє собою фермент, який розщеплює білок, що називається білком-попередником  $\beta$ -амілоїду (APP) у клітині й утворює білок амілоїд  $\beta$ . Фермент, який контролює утворення N-кінців білка амілоїд  $\beta$ , називається  $\beta$ -секретазою (бета-сайт APP-розщеплюючого ферменту 1, BACE1). Вважається, що інгібування цього ферменту призводить до зниження утворення білка амілоїд  $\beta$ , і що терапевтичний або профілактичний засіб для лікування захворювання Альцгеймера буде створений на основі інгібування.

[0004]

Патентні документи 1-11 описують сполуки, що мають структуру, подібну до сполук даного винаходу. Кожний з цих документів описує кожен сполуку в якості корисного терапевтичного засобу для захворювання Альцгеймера або симптомів, пов'язаних із захворюванням Альцгеймера, але кожна з цих докладно описаних сполук має відмінну від сполук даного винаходу структуру. Непатентний документ 1 описує сполуки, що мають структуру, подібну до сполук даного винаходу, але не пропонує жодної фармакологічної активності.

[Відомий рівень техніки]

[Патентний документ]

[0005]

[Патентний документ 1] публікація WO2007/058583

[Патентний документ 2] публікація WO2007/049532

[Патентний документ 3] публікація WO2008/133273

[Патентний документ 4] публікація WO2008/133274

[Патентний документ 5] публікація WO20. 09/151098

[Патентний документ 6] публікація WO2009/091016

[Патентний документ 7] публікація WO2009/103626

[Патентний документ 8] публікація WO2009/134617

[Патентний документ 9] публікація WO2006/065277

[Патентний документ 10] публікація WO2005/58311

[Патентний документ 11] публікація WO2008/103351

[Непатентний документ]

[0006]

[Непатентний документ 1] Russian Journal of Organic Chemistry (2003), 39 (12), 17891791

[Короткий опис винаходу]

[Проблеми, які вирішує даний винахід]

[0007]

Даний винахід забезпечує сполуки, що мають знижуючий ефект на утворення білка амілоїд  $\beta$ , особливо активність інгібування BACE1, а також корисні в якості засобу для лікування захворювань, спричинених утворенням, секрецією та/або накопичуванням білка амілоїд  $\beta$ .

[Засоби вирішення проблеми]

[0008]

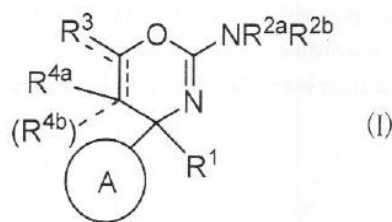
Даний винахід забезпечує, наприклад, винаходи, описані у наступних пунктах.

[0009]

(1) Сполука формули (I):

[0010]

[Хімічна формула 1]



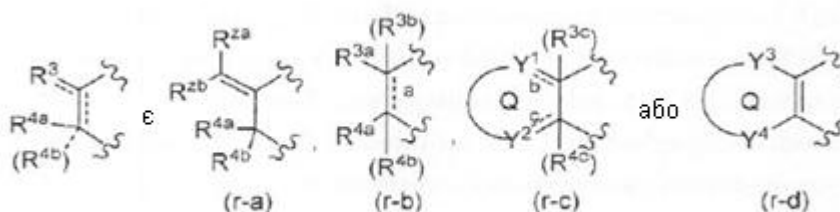
[0011]

де

- 5 кільце A представляє собою заміщений карбоцикл або заміщений або незаміщений гетероцикл,  $R^1$  представляє собою заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений алкініл, заміщений або незаміщений ацил, ціано, карбокси, заміщений або незаміщений алкоксикарбоніл, заміщений або незаміщений алкенілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений алкінілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений карбамоїл, заміщений або незаміщений тіокарбамоїл, заміщену або незаміщену карбоциклічну групу, або заміщену або незаміщену гетероциклічну групу,  $R^{2a}$  та  $R^{2b}$  кожний незалежно представляє собою водень, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений ацил, заміщений або незаміщений алкоксикарбоніл, або заміщений або незаміщений карбамоїл,

15 [0012]

[Хімічна формула 2]



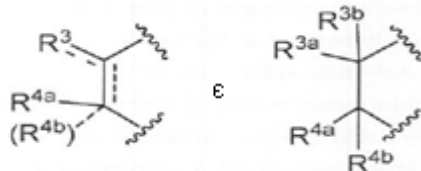
- 20 де  $R^{2a}$  та  $R^{2b}$  кожний незалежно представляє собою водень, галоген, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений алкініл, заміщений або незаміщений алкокси, заміщений або незаміщений алкенілокси, заміщений або незаміщений алкінілокси, заміщений або незаміщений алкілтіо, заміщений або незаміщений алкенілтіо, заміщений або незаміщений алкінілтіо, заміщений або незаміщений ацил, карбокси, заміщений або незаміщений алкоксикарбоніл, заміщений або незаміщений алкенілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений алкінілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений аміно, заміщений або незаміщений карбамоїл, заміщений або незаміщений тіокарбамоїл, заміщену або незаміщену карбоциклічну групу, заміщений або незаміщений карбоциклілокси, заміщений або незаміщений карбоциклілтіо, заміщений або незаміщений карбоциклілалкіл, заміщений або незаміщений карбоциклілалкокси, заміщений або незаміщений карбоциклілоксикарбоніл, заміщену або незаміщену гетероциклічну групу, заміщений або незаміщений гетероциклілокси, заміщений або незаміщений гетероциклілтіо, заміщений або незаміщений гетероциклілалкіл, заміщений або незаміщений гетероциклілалкокси, або заміщений або незаміщений гетероциклілоксикарбоніл, або  $R^{2a}$  та  $R^{2b}$  разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть утворювати заміщений або незаміщений неароматичний карбоцикл або заміщений або незаміщений неароматичний гетероцикл,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{4b}$  та  $R^{4c}$  кожний незалежно представляє собою водень, галоген, гідроксі, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений алкініл, заміщений або незаміщений алкокси, заміщений або незаміщений алкенілокси, заміщений або незаміщений алкінілокси, заміщений або незаміщений алкілтіо, заміщений або незаміщений алкенілтіо, заміщений або незаміщений алкінілтіо, заміщений або незаміщений ацил, заміщений або незаміщений ацилокси, ціано, нітро, карбокси, заміщений або незаміщений алкоксикарбоніл, заміщений або незаміщений алкенілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений алкінілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений аміно, заміщений або незаміщений карбамоїл, заміщений або незаміщений тіокарбамоїл, заміщений або незаміщений сульфоаміноїл, заміщений або незаміщений алкілсульфініл, заміщений або незаміщений алкенілсульфініл, заміщений або

[illegible]

або незаміщений гетероциклоксикарбоніл, заміщений або незаміщений гетероциклісульфініл, або заміщений або незаміщений гетероциклісульфоніл, виключаючи сполуки, де

[0014]

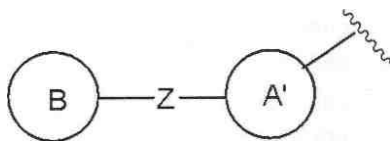
5 [Хімічна формула 3]



[0015]

10 кільце  $A$  представляє собою

[Хімічна формула 4]



[0016]

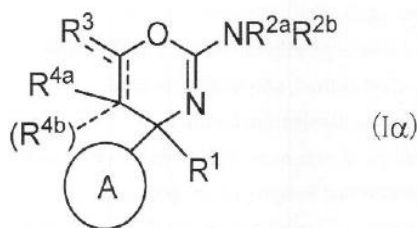
де кільце А" та кільце В кожне незалежно представляють собою заміщений або  
15 незаміщений карбоцикл або заміщений або незаміщений гетероцикл, Z представляє собою -L<sup>1</sup>-  
N(R<sup>8</sup>)-L<sup>2</sup>-, L<sup>1</sup>" та L<sup>2</sup>" кожний незалежно представляє собою зв'язок, заміщений або незаміщений  
алкілен, де замісник представляє собою один або декілька, вибраних з галогену, алкоксі,  
галогеналкоксі, гідроксіалкоксі, алкоксіалкоксі, ацилу, ацилоксі, карбоксі, алкоксикарбонілу,  
аміно, ациламіно, алкіламіно, іміно, гідроксііміно, алкоксііміно, алкілтіо, карбамоїлу,  
20 алкілкарбамоїлу, гідроксіалкілкарбамоїлу, сульфаміноїлу, алкілсульфаміноїлу, алкілсульфінілу,  
алкілсульфоніламіно, алкілсульфонілаалкіламіно, алкілсульфоніліміно, алкілсульфініламіно,  
алкілсульфінілаалкіламіно, алкілсульфініліміно, ціано, нітро, карбоциклічної групи та  
гетероциклічної групи, причому кожний з карбоциклу та гетероциклу додатково заміщений  
одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, алкілу, гідроксі та алкоксі; заміщений  
25 або незаміщений алкенілен, де замісник представляє собою один або декілька, вибраних з  
галогену, алкоксі, галогеналкоксі, гідроксіалкоксі, алкоксіалкоксі, ацилу, ацилоксі, карбоксі,  
алкоксикарбонілу, аміно, ациламіно, алкіламіно, іміно, гідроксііміно, алкоксііміно, алкілтіо,  
карбамоїлу, алкілкарбамоїлу, гідроксіалкілкарбамоїлу, сульфаміноїлу, алкілсульфаміноїлу,  
алкілсульфінілу, алкілсульфоніламіно, алкілсульфонілаалкіламіно, алкілсульфоніліміно,  
30 алкілсульфініламіно, алкілсульфінілаалкіламіно, алкілсульфініліміно, ціано, нітро, карбоциклічної  
групи та гетероциклічної групи, причому кожний з карбоциклу та гетероциклу факультативно  
заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, алкілу, гідроксі та алкоксі;  
або заміщений або незаміщений алкінілен, де замісник представляє собою один або декілька,  
вибраних з галогену, алкоксі, галогеналкоксі, гідроксіалкоксі, алкоксіалкоксі, ацилу, ацилоксі,  
35 карбоксі, алкоксикарбонілу, аміно, ациламіно, алкіламіно, іміно, гідроксііміно, алкоксііміно,  
алкілтіо, карбамоїлу, алкілкарбамоїлу, гідроксіалкілкарбамоїлу, сульфаміноїлу,  
алкілсульфаміноїлу, алкілсульфінілу, алкілсульфоніламіно, алкілсульфонілаалкіламіно,  
алкілсульфоніліміно, алкілсульфініламіно, алкілсульфінілаалкіламіно, алкілсульфініліміно, ціано,  
нітро, карбоциклічної групи та гетероциклічної групи, причому кожен з карбоциклу та  
40 гетероциклу факультативно заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з  
галогену, алкілу, гідроксі та алкоксі; та R<sup>8</sup> представляє собою водень, заміщений або  
незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений алкініл,  
або заміщений або незаміщений ацил, її фармацевтично прийнятна сіль або їх сольват.

Коли  $Z$  представляє собою « $L^{1*}N(R^8)-L^{2*}$ », тоді " $L^{1*}$ " зв'язується з кільцем  $B$ , та " $L^{2*}$ "  
зв'язується з кільцем  $A$ ", відповідно.

[0017]

(1-1) Сполука формули (Ia):

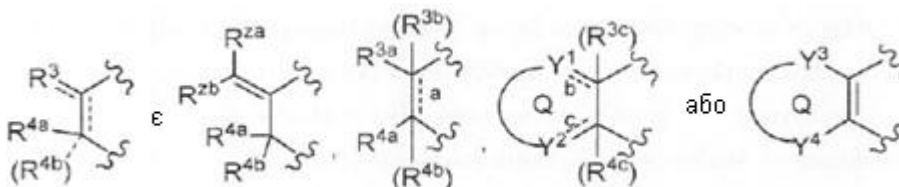
[Хімічна формула 5]



де кільце A представляє собою заміщений карбоцикл або заміщений або незаміщений гетероцикл, R¹

представляє собою заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений алкініл, заміщений або незаміщений ацил, ціано, карбоксі, заміщений або незаміщений алкоксикарбоніл, заміщений або незаміщений алкенілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений алкінілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений карбамоїл, заміщений або незаміщений тіокарбамоїл, заміщену або незаміщену карбоциклічну групу, або заміщену або незаміщену гетероциклічну групу, R²ᵃ та R²ᵇ кожний незалежно представляє собою водень, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений ацил, заміщений або незаміщений алкоксикарбоніл, або заміщений або незаміщений карбамоїл,

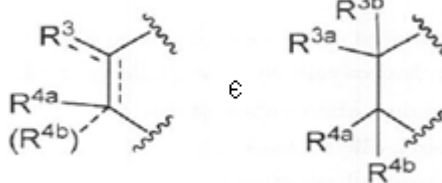
[Хімічна формула 6]



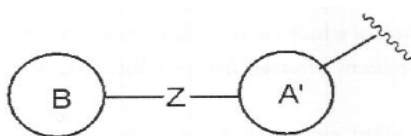
де R²ᵃ та R²ᵇ кожний незалежно представляє собою водень, галоген, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений алкініл, заміщений або незаміщений алкоксі, заміщений або незаміщений алкенілоксі, заміщений або незаміщений алкінілоксі, заміщений або незаміщений алкілтіо, заміщений або незаміщений алкенілтіо, заміщений або незаміщений алкінілтіо, заміщений або незаміщений ацил, карбоксі, заміщений або незаміщений алкоксикарбоніл, заміщений або незаміщений алкенілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений алкінілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений аміно, заміщений або незаміщений карбамоїл, заміщений або незаміщений тіокарбамоїл, заміщену або незаміщену карбоциклічну групу, заміщений або незаміщений карбоциклілоксі, заміщений або незаміщений карбоциклілтіо, заміщений або незаміщений карбоциклілоксикарбоніл, заміщену або незаміщену гетероциклічну групу, заміщений або незаміщений гетероциклілоксі, заміщений або незаміщений гетероциклілтіо, або заміщений або незаміщений гетероциклілоксикарбоніл, або R²ᵃ та R²ᵇ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть утворювати заміщений або незаміщений неароматичний карбоцикл або заміщений або незаміщений неароматичний гетероцикл, R³ᵃ, R³ᵇ, R³ᶜ, R⁴ᵃ та R⁴ᶜ кожний незалежно представляє собою водень, галоген, гідроксі, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений алкініл, заміщений або незаміщений алкоксі, заміщений або незаміщений алкенілоксі, заміщений або незаміщений алкінілоксі, заміщений або незаміщений алкілтіо, заміщений або незаміщений алкенілтіо, заміщений або незаміщений алкінілтіо, заміщений або незаміщений ацил, заміщений або незаміщений ацилоксі, ціано, нітро, карбоксі, заміщений або незаміщений алкоксикарбоніл, заміщений або незаміщений алкенілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений алкінілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений аміно, заміщений або незаміщений карбамоїл, заміщений або незаміщений тіокарбамоїл, заміщений або незаміщений сульфоаміно, заміщений або незаміщений алкілсульфініл, заміщений або незаміщений алкенілсульфініл, заміщений або незаміщений алкінілсульфініл, заміщений або незаміщений алкенілсульфоніл, заміщений або незаміщений алкінілсульфоніл, заміщену або незаміщену карбоциклічну групу, заміщений або незаміщений карбоциклілоксі, заміщений або незаміщений карбоциклілтіо, заміщений або незаміщений карбоциклілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений карбоциклілсульфініл, заміщений або незаміщений карбоциклілсульфоніл, заміщену або незаміщену гетероциклічну групу, заміщений або незаміщений гетероциклілоксі, заміщений або незаміщений гетероциклілтіо, заміщений або незаміщений

гетероциклілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений гетероциклілсульфініл, або заміщений або незаміщений гетероциклілсульфоніл,  $R^{3a}$  та  $R^{3b}$  разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть утворювати заміщений або незаміщений карбоцикл або заміщений або незаміщений гетероцикл,  $R^{4a}$  та  $R^{4b}$  разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть утворювати заміщений або незаміщений карбоцикл або заміщений або незаміщений гетероцикл, кільце Q представляє собою заміщений або незаміщений карбоцикл або заміщений або незаміщений гетероцикл, пунктирна лінія a, пунктирна лінія b та пунктирна лінія c кожна незалежно означає присутність або відсутність зв'язку, коли пунктирна лінія a означає присутність зв'язку, тоді  $R^{3b}$  та  $R^{4b}$  відсутні, коли пунктирна лінія b означає присутність зв'язку, тоді  $R^{1c}$  відсутній, коли пунктирна лінія c означає присутність зв'язку, тоді  $R^{4c}$  відсутній,  $Y^1$  та  $Y^2$  кожний незалежно представляє собою  $-C(R^5)(R^6)-$ ,  $-C(R^5)=$ ,  $-N(R^7)-$ ,  $-N=$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$  або  $-O-$ ,  $Y^3$  та  $Y^4$  кожний незалежно представляє собою  $-C(R^5)(R^6)-$ ,  $-N(R^7)-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$  або  $O$ ,  $R^5$  та  $R^6$  кожний незалежно представляє собою водень, галоген, гідроксі, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений алкініл, заміщений або незаміщений алкоксі, заміщений або незаміщений алкенілоксі, заміщений або незаміщений алкінілоксі, заміщений або незаміщений алкілтіо, заміщений або незаміщений алкенілтіо, заміщений або незаміщений алкінілтіо, заміщений або незаміщений ацил, заміщений або незаміщений ацилоксі, ціано, нітро, карбоксі, заміщений або незаміщений алкоксикарбоніл, заміщений або незаміщений алкенілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений алкінілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений аміно, заміщений або незаміщений карбамоїл, заміщений або незаміщений тіокарбамоїл, заміщений або незаміщений сульфамойл, заміщений або незаміщений алкілсульфініл, заміщений або незаміщений алкенілсульфініл, заміщений або незаміщений алкінілсульфініл, заміщений або незаміщений алкілсульфоніл, заміщений або незаміщений алкенілсульфоніл, заміщений або незаміщений алкінілсульфоніл, заміщену або незаміщену карбоциклічну групу, заміщений або незаміщений карбоциклілоксі, заміщений або незаміщений карбоциклілтіо, заміщений або незаміщений карбоциклілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений карбоциклілсульфініл, заміщений або незаміщений карбоциклілсульфоніл, заміщену або незаміщену гетероциклічну групу, заміщений або незаміщений гетероциклілоксі, заміщений або незаміщений гетероциклілтіо, заміщений або незаміщений гетероциклілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений гетероциклілсульфініл, або заміщений або незаміщений гетероциклілсульфоніл, та  $R^7$  представляє собою водень, галоген, гідроксі, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений алкініл, заміщений або незаміщений алкоксі, заміщений або незаміщений алкенілоксі, заміщений або незаміщений алкінілоксі, заміщений або незаміщений ацил, заміщений або незаміщений ацилоксі, ціано, нітро, карбоксі, заміщений або незаміщений алкоксикарбоніл, заміщений або незаміщений алкенілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений алкілсульфініл, заміщений або незаміщений алкінілсульфініл, заміщений або незаміщений алкілсульфоніл, заміщений або незаміщений алкенілсульфоніл, заміщений або незаміщений алкінілсульфоніл, заміщений або незаміщений карбамоїл, заміщений або незаміщений тіокарбамоїл, заміщений або незаміщений сульфамойл, заміщений або незаміщений аміно, заміщену або незаміщену карбоциклічну групу, заміщений або незаміщений карбоциклілоксі, заміщений або незаміщений карбоциклілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений карбоциклілсульфініл, заміщений або незаміщений карбоциклілсульфоніл, заміщену або незаміщену гетероциклічну групу, заміщений або незаміщений гетероциклілоксі, заміщений або незаміщений гетероциклілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений гетероциклілсульфініл, або заміщений або незаміщений гетероциклілсульфоніл, виключаючи сполуки, де

[Хімічна формула 7]



кільце A представляє собою  
[Хімічна формула 8]

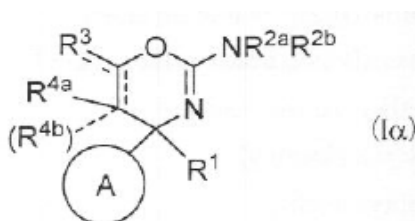


де кільце A" та кільце B кожне незалежно представляє собою заміщений або незаміщений карбоцикл або заміщений або незаміщений гетероцикл, Z представляє собою  $-L^{1'}-N(R^8)-L^{2''}$ ,  $L^{1''}$  та  $L^{2''}$  кожний незалежно представляє собою зв'язок; заміщений або незаміщений алкілен, де замісник представляє собою один або декілька, вибраних з галогену, алкокси, галогеналкокси, гідроксіалкокси, алкоксіалкокси, ацилу, ацилокси, карбокси, алкоксикарбоніл, аміно, ациламіно, алкіламіно, іміно, гідроксііміно, алкоксііміно, алкілтіо, карбамоїл, алкілкарбамоїл, гідроксіалкілкарбамоїлу, сульфамойлу, алкілсульфамойлу, алкілсульфінілу, алкілсульфоніламіно, алкілсульфонілаалкіламіно, алкілсульфоніліміно, алкілсульфініламіно, алкілсульфінілаалкіламіно, алкілсульфініліміно, ціано, нітро, карбоциклічної групи та гетероциклічної групи, причому кожен з карбоциклу та гетероциклу факультативно заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, алкілу, гідроксі та алкокси; заміщений або незаміщений алкенілен, де замісник представляє собою один або декілька, вибраних з галогену, алкокси, галогеналкокси, гідроксіалкокси, алкоксіалкокси, ацилу, ацилокси, карбокси, алкоксикарбонілу, аміно, ациламіно, алкіламіно, іміно, гідроксііміно, алкоксііміно, алкілтіо, карбамоїлу, алкілкарбамоїлу, гідроксіалкілкарбамоїлу, сульфамойлу, алкілсульфамойлу, алкілсульфінілу, алкілсульфоніламіно, алкілсульфонілаалкіламіно, алкілсульфоніліміно, алкілсульфініламіно, алкілсульфінілаалкіламіно, алкілсульфініліміно, ціано, нітро, карбоциклічної групи та гетероциклічної групи, причому кожен з карбоциклу та гетероциклу факультативно заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, алкілу, гідроксі та алкокси; або заміщений або незаміщений алкінілен, де замісник представляє собою один або декілька, вибраних з галогену, алкокси, галогеналкокси, гідроксіалкокси, алкоксіалкокси, ацилу, ацилокси, карбокси, алкоксикарбонілу, аміно, ациламіно, алкіламіно, іміно, гідроксііміно, алкоксііміно, алкілтіо, карбамоїлу, алкілкарбамоїлу, гідроксіалкілкарбамоїлу, сульфамойлу, алкілсульфамойлу, алкілсульфінілу, алкілсульфоніламіно, алкілсульфонілаалкіламіно, алкілсульфоніліміно, алкілсульфініламіно, алкілсульфінілаалкіламіно, алкілсульфініліміно, ціано, нітро, карбоциклічної групи та гетероциклічної групи, причому кожен з карбоциклу та гетероциклу факультативно заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, алкілу, гідроксі та алкокси; та  $R^8$  представляє собою водень, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений алкініл, або заміщений або незаміщений ацил, її фармацевтично прийнятна сіль або їх сольват.

Коли Z представляє собою « $-L^{1'}-N(R^8)-L^{2''}$ », тоді " $L^{1''}$ " зв'язується з кільцем B, та " $L^{2''}$ " зв'язується з кільцем A", відповідно.

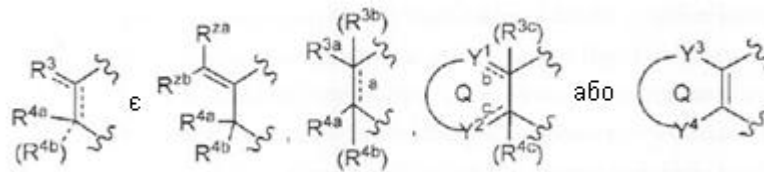
(I-2) Сполука типу (Ia):

[Хімічна формула 9]



де кільце A представляє собою заміщений карбоцикл або заміщений або незаміщений гетероцикл,  $R^1$  представляє собою заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений алкініл, заміщений або незаміщений ацил, ціано, карбокси, заміщений або незаміщений алкоксикарбоніл, заміщений або незаміщений алкенілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений алкінілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений карбамоїл, заміщений або незаміщений тіокарбамоїл, заміщену або незаміщену карбоциклічну групу, або заміщену або незаміщену гетероциклічну групу,  $R^{2a}$  та  $R^{2b}$  кожний незалежно представляє собою водень, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або

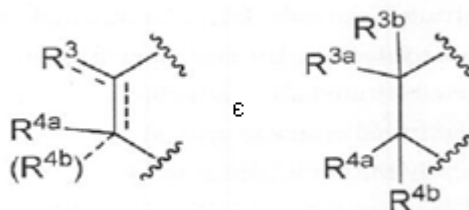
незаміщений ацил, заміщений або незаміщений алкоксикарбоніл, або заміщений або незаміщений карбамоїл,  
[Хімічна формула 10]



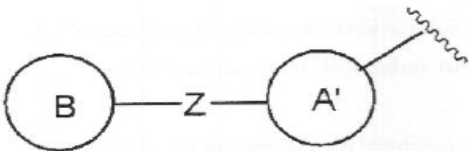
де  $R^{2a}$  та  $R^{2b}$  кожний незалежно представляє собою водень, галоген, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений алкініл, заміщений або незаміщений алкоксі, заміщений або незаміщений алкенілоксі, заміщений або незаміщений алкінілоксі, заміщений або незаміщений алкілтіо, заміщений або незаміщений алкенілтіо, заміщений або незаміщений алкінілтіо, заміщений або незаміщений ацил, карбоксі, заміщений або незаміщений алкоксикарбоніл, заміщений або незаміщений алкенілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений алкінілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений аміно, заміщений або незаміщений карбамоїл, заміщений або незаміщений тіокарбамоїл, заміщену або незаміщену карбоциклічну групу, заміщений або незаміщений карбоциклілоксі, заміщений або незаміщений карбоциклілтіо, заміщений або незаміщений карбоциклілоксикарбоніл, заміщену або незаміщену гетероциклічну групу, заміщений або незаміщений гетероциклілоксі, заміщений або незаміщений гетероциклілтіо, або заміщений або незаміщений гетероциклілоксикарбоніл, або  $R^{2a}$  та  $R^{2b}$  разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть утворювати заміщений або незаміщений карбоцикл або заміщений або незаміщений гетероцикл,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{4a}$  та  $R^{4c}$  кожний незалежно представляє собою водень, галоген, гідроксі, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений алкініл, заміщений або незаміщений алкоксі, заміщений або незаміщений алкенілоксі, заміщений або незаміщений алкінілоксі, заміщений або незаміщений алкілтіо, заміщений або незаміщений алкенілтіо, заміщений або незаміщений алкінілтіо, заміщений або незаміщений ацил, заміщений або незаміщений ацилоксі, ціано, нітро, карбоксі, заміщений або незаміщений алкоксикарбоніл, заміщений або незаміщений алкенілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений алкінілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений аміно, заміщений або незаміщений карбамоїл, заміщений або незаміщений тіокарбамоїл, заміщений або незаміщений сульфамойл, заміщений або незаміщений алкілсульфініл, заміщений або незаміщений алкенілсульфініл, заміщений або незаміщений алкінілсульфініл, заміщений або незаміщений алкілсульфоніл, заміщений або незаміщений алкенілсульфоніл, заміщений або незаміщений алкінілсульфоніл, заміщену або незаміщену карбоциклічну групу, заміщений або незаміщений карбоциклілоксі, заміщений або незаміщений карбоциклілтіо, заміщений або незаміщений карбоциклілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений карбоциклілсульфініл, заміщений або незаміщений карбоциклілсульфоніл, заміщену або незаміщену гетероциклічну групу, заміщений або незаміщений гетероциклілоксі, заміщений або незаміщений гетероциклілтіо, заміщений або незаміщений гетероциклілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений гетероциклілсульфініл, або заміщений або незаміщений гетероциклілсульфоніл,  $R^{3a}$  та  $R^{3b}$  разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть утворювати заміщений або незаміщений карбоцикл або заміщений або незаміщений гетероцикл,  $R^{4a}$  та  $R^{4b}$  разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть утворювати заміщений або незаміщений карбоцикл або заміщений або незаміщений гетероцикл, кільце Q представляє собою заміщений або незаміщений карбоцикл або заміщений або незаміщений гетероцикл, пунктирна лінія a, пунктирна лінія b та пунктирна лінія c кожна незалежно означає присутність або відсутність зв'язку, коли пунктирна лінія a означає присутність зв'язку, тоді  $R^{3b}$  та  $R^{4b}$  відсутні, коли пунктирна лінія b означає присутність зв'язку, тоді  $R^{3c}$  відсутній, коли пунктирна лінія c означає присутність зв'язку, тоді  $R^{4c}$  відсутній,  $Y^1$  та  $Y^2$  є кожен незалежно  $-C(R^5)(R^6)-$ ,  $-C(R^5)=$ ,  $-N(R^7)-$ ,  $-N=$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$  або  $-O-$ ,  $Y^3$  та  $Y^4$  кожний незалежно представляє собою  $C(R^5)(R^6)-$ ,  $N(R^7)-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $SO_2-$  або  $-O-$ ,  $R^5$  та  $R^6$  кожний незалежно представляє собою водень, галоген, гідроксі, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений алкініл, заміщений або незаміщений алкоксі, заміщений або незаміщений алкенілоксі, заміщений або незаміщений алкілтіо, заміщений або незаміщений алкенілтіо, заміщений або незаміщений алкінілтіо, заміщений або незаміщений ацил, заміщений або

незаміщений ацилоксі, ціано, нітро, карбоксі, заміщений або незаміщений алкоксикарбоніл, заміщений або незаміщений алкенілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений алкінілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений аміно, заміщений або незаміщений карбамоїл, заміщений або незаміщений тіокарбамоїл, заміщений або незаміщений сульфамойл, заміщений або незаміщений алкілсульфініл, заміщений або незаміщений алкенілсульфініл, заміщений або незаміщений алкінілсульфініл, заміщений або незаміщений алкілсульфоніл, заміщений або незаміщений алкенілсульфоніл, заміщений або незаміщений алкінілсульфоніл, заміщену або незаміщену карбоциклічну групу, заміщений або незаміщений карбоциклілоксі, заміщений або незаміщений карбоциклілтїо, заміщений або незаміщений карбоциклілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений карбоциклілсульфініл, заміщений або незаміщений карбоциклілсульфоніл, заміщену або незаміщену гетероциклічну групу, заміщений або незаміщений гетероциклілоксі, заміщений або незаміщений гетероциклілтїо, заміщений або незаміщений гетероциклілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений гетероциклілсульфініл, або заміщений або незаміщений гетероциклілсульфоніл, та  $R^7$  представляє собою водень, галоген, гідроксі, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений алкініл, заміщений або незаміщений алкоксі, заміщений або незаміщений алкенілоксі, заміщений або незаміщений алкінілоксі, заміщений або незаміщений ацил, заміщений або незаміщений ацилоксі, ціано, нітро, карбоксі, заміщений або незаміщений алкоксикарбоніл, заміщений або незаміщений алкенілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений алкінілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений алкілсульфініл, заміщений або незаміщений алкенілсульфініл, заміщений або незаміщений алкінілсульфініл, заміщений або незаміщений алкілсульфоніл, заміщений або незаміщений алкенілсульфоніл, заміщений або незаміщений алкінілсульфоніл, заміщений або незаміщений карбамоїл, заміщений або незаміщений тіокарбамоїл, заміщений або незаміщений сульфамойл, заміщений або незаміщений аміно, заміщену або незаміщену карбоциклічну групу, заміщений або незаміщений карбоциклілоксі, заміщений або незаміщений карбоциклілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений карбоциклілсульфініл, заміщений або незаміщений карбоциклілсульфоніл, заміщену або незаміщену гетероциклічну групу, заміщений або незаміщений гетероциклілоксі, заміщений або незаміщений гетероциклілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений гетероциклілсульфініл, або заміщений або незаміщений гетероциклілсульфоніл, виключаючи сполуки, де

[Хімічна формула 11]



кільце A представляє собою  
[Хімічна формула 12]



де кільце A" та кільце B кожне незалежно представляє собою заміщений або незаміщений карбоцикл або заміщений або незаміщений гетероцикл, Z представляє собою  $-L^1-N(R^8)-L^2-$ ,  $L^1$  та  $L^2$  кожний незалежно представляє собою зв'язок, заміщений або незаміщений алкілен, або заміщений або незаміщений алкінілен; та  $R^8$  представляє собою водень, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений алкініл, або заміщений або незаміщений ацил, її фармацевтично прийнятна сіль або їх сольват.

Коли Z представляє собою « $-L^1-N(R^8)-L^2-$ », тоді " $L^1$ " зв'язується з кільцем B, та " $L^2$ " зв'язується з кільцем A", відповідно.

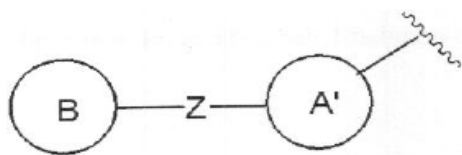
[0018]

(2) Сполука відповідно до будь-якого з пунктів (1), (1-1) та (1-2), де кільце А представляє собою

[0019]

[Хімічна формула 13]

5



[0020]

де кільце А" та кільце В кожне незалежно представляє собою заміщений або незаміщений карбоцикл або заміщений або незаміщений гетероцикл, Z представляє собою  $-L^1-C(=O)N(R^8)-L^2-$ ,  $-L^1-N(R^8)C(=O)-L^2-$  або  $L^1-N(R^8)-L^2-$ ,  $L^1$  та  $L^2$  кожний незалежно представляє собою зв'язок, заміщений або незаміщений алкілен, заміщений або незаміщений алкенілен, або заміщений або незаміщений алкінілен, та  $R^8$  представляє собою водень, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений алкініл, або заміщений або незаміщений ацил, її фармацевтично прийнятна сіль або їх сольват.

Коли Z представляє собою « $-L^1-C(=O)N(R^8)-L^2-$ ,  $-L^1-N(R^8)C(=O)-L^2-$  або  $-L^1-N(R^8)-L^2-$ », тоді "L<sup>1</sup>" зв'язується з кільцем В, та "L<sup>2</sup>" зв'язується з кільцем А", відповідно.

[0021]

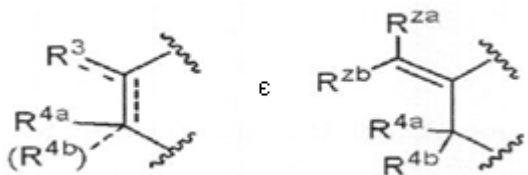
(3)

20

[0022]

Сполука відповідно до будь-якого з пунктів (I), (1-1), (1-2) та (2), де

[Хімічна формула 14]



25

[0023]

де  $R^{3a}$  та  $R^{3b}$  кожний незалежно представляє собою водень, галоген, або заміщений або незаміщений алкіл, і  $R^{4a}$  та  $R^{4b}$  кожний незалежно представляє собою водень або заміщений або незаміщений алкіл, її фармацевтично прийнятна сіль або їх сольват.

30

[0024]

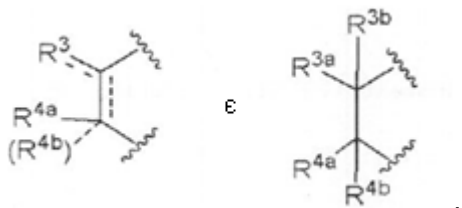
(4)

[0025]

Сполука відповідно до будь-якого з пунктів (I), (1-1), (1-2) та (2), де

[Хімічна формула 15]

35



[0026]

де  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{4a}$  та  $R^{4b}$  є такими саме, як визначено у пункті (I), її фармацевтично прийнятна сіль або їх сольват.

40

[0027]

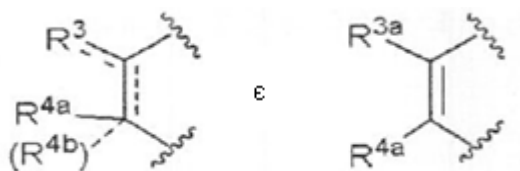
(5-1)

[0028]

Сполука відповідно до будь-якого з пунктів (I), (1-1), (1-2) та (2), де

45

[Хімічна формула 16]



[0029]  
де  $R^{3a}$  та  $R^{4a}$  є такими саме, як визначено у пункті (1), її фармацевтично прийнятна сіль або  
5 їх сольват.

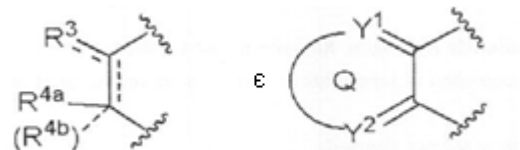
[0030]

(5-2)

[0031]

Сполука відповідно до будь-якого з пунктів (I), (1-1), (1-2) та (2), де

10 [Хімічна формула 17]



[0032]  
де  $Y^1$  та  $Y^2$  кожний незалежно представляє собою  $-C(R^5)=$  або  $-N=$ , та Q є таким самим, як  
15 визначено у пункті (I), її фармацевтично прийнятна сіль, або їх сольват.

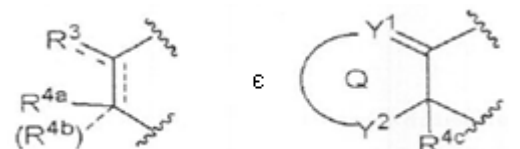
[0033]

(5-3)

[0034]

Сполука відповідно до будь-якого з пунктів (1), (1-1), (1-2) та (2), де

20 [Хімічна формула 18]



[0035]  
де  $Y^1$  представляє собою  $-C(R^5)=$  або  $N=$ ,  $Y^2$  представляє собою  $-C(R^5) (R^6)-$ ,  $-N(R^7)-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$  або  $-O-$ , та Q та  $R^{4c}$  є такими саме, як визначено у пункті (1), її фармацевтично  
25 прийнятна сіль або їх сольват.

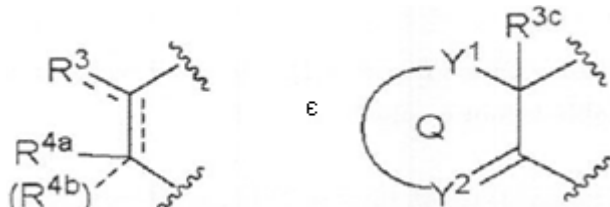
[0036]

(5-4)

[0037]

Сполука відповідно до будь-якого з пунктів (I), (1-1), (1-2) та (2), де

30 [Хімічна формула 19]



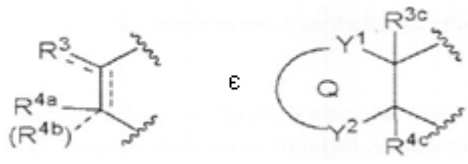
[0038]  
де  $Y^1-C(R^5) (R^6)-$ ,  $-N(R^7)-$ ,  $-S-$ ,  $SO-$ ,  $-SO_2-$  або  $-O-$ ,  $Y^2$  представляє собою  $C(R^5)=$  або  $-N=$ , і Q  
та  $R^{3c}$  є такими саме, як визначено у пункті (I), її фармацевтично прийнятна сіль або їх сольват.

[0039]

(5-5)

[0040]

Сполука відповідно до будь-якого з пунктів (I), (1-1), (1-2) та (2), де  
[Хімічна формула 20]



5

[0041]

де Q, Y<sup>1</sup> та Y<sup>2</sup> кожний незалежно представляє собою -C(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>7</sup>)-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub> або -O-, R<sup>3c</sup> та R<sup>4c</sup> є такими саме, як визначено у пункті (I), її фармацевтично прийнятна сіль або їх сольват.

10

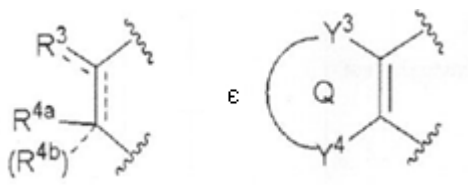
[0042]

(5-6)

[0043]

Сполука відповідно до будь-якого з пунктів (I), (1-1), (1-2) та (2), де  
[Хімічна формула 21]

15



[0044]

де Q, Y<sup>3</sup> та Y<sup>4</sup> є такими саме, як визначено у пункті (I), її фармацевтично прийнятна сіль або їх сольвати.

20

[0045]

(6) Сполука відповідно до будь-якого з пунктів (2)-(4) та (5-1)-(5-6), де -Z- представляє собою -C(=O)N(R<sup>8</sup>)-, її фармацевтично прийнятна сіль або їх сольват.

25

[0046]

(7) Сполука відповідно до будь-якого з пунктів (2)-(4), (5-1)-(5-6) та (6), де кільце A" представляє собою заміщений або незаміщений бензол, та кільце B представляє собою заміщений або незаміщений піридин, заміщений або незаміщений піримідин, або заміщений або незаміщений піразин, її фармацевтично прийнятна сіль або їх сольват.

30

[0047]

(8) Сполука відповідно до будь-якого з пунктів (1), (1-1), (1-2), (2)-(4), (6) та (7), де R<sup>4a</sup> та R<sup>4b</sup> обидва представляють собою водень, її фармацевтично прийнятна сіль або їх сольват.

[0048]

(9) Сполука відповідно до будь-якого з пунктів (I), (1-1), (1-2), (2)-(4), (5-1)-(5-6) та (6)-(8), де R<sup>1</sup> представляє собою C1-C3 незаміщений алкіл, її фармацевтично прийнятна сіль або їх сольват.

35

[0049]

(10) Сполука відповідно до будь-якого з пунктів (1), (1-1), (1-2), (2)-(4), (5-1)-(5-6) та (6)-(9), де R<sup>2a</sup> та R<sup>2b</sup> обидва представляють собою водень, її фармацевтично прийнятна сіль або їх сольват.

40

[0050]

(11) Фармацевтична композиція, яка містить сполуку відповідно до будь-якого з пунктів (1), (1-1), (1-2), (2)-(4), (5-1)-(5-6) та (6)-(10), її фармацевтично прийнятну сіль або їх сольват в якості активного інгредієнта.

[0051]

(12) Фармацевтична композиція, що має активність інгібування BACE1, яка містить сполуку за будь-яким з пунктів (I), (1-1), (1-2), (2)-(4), (5-1)-(5-6) та (6)-(10), її фармацевтично прийнятну сіль або її сольват в якості активного інгредієнта.

45

[0052]

(13) Спосіб інгібування BACE1-активності, який включає введення сполуки відповідно до будь-якого з пунктів (I), (1-1), (1-2), (2)-(4), (5-1)-(5-6) та (6)-(10), її фармацевтично прийнятної солі або їх сольвату.

50

[0053]

(14) Сполука відповідно до будь-якого з пунктів (I), (1-1), (1-2), (2) - (4), (5-1)-(5-6) та (6)-(10), її фармацевтично прийнятна сіль або їх сольват для застосування у способі інгібування активності BACE1.

5 [0054]

(15) Застосування сполуки, яка відповідає будь-якому з пунктів (I), (1-1), (1-2), (2)-(4), (5-1)-(5-6) та (6)-(10), її фармацевтично прийнятної солі або їх сольвату для виготовлення лікарського засобу для інгібування активності BACE1.

[0055]

10 (16) Спосіб лікування або попередження захворювань, які спричинені утворенням, секрецією або накопиченням білків амілоїду  $\beta$ , який включає введення сполуки відповідно до будь-якого з пунктів (I), (1-1), (1-2), (2)-(4), (5-1)-(5-6) та (6)-(10), її фармацевтично прийнятної солі або їх сольвату.

[0056]

15 (17) Застосування сполуки відповідно до будь-якого з пунктів (1), (1-1), (1-2), (2)-(4), (5-1)-(5-6) та (6)-(10), її фармацевтично прийнятної солі або їх сольвату для виготовлення лікарського засобу для лікування або попередження захворювань, які спричинені утворенням, секрецією або накопиченням білків амілоїду  $\beta$ .

[0057]

20 (18) Сполука відповідно до будь-якого з пунктів (I), (I-I), (I-2), (2)-(4), (5-1)-(5-6) та (6)-(10), її фармацевтично прийнятна сіль або їх сольват для лікування або попередження захворювань, які спричинені утворенням, секрецією або накопиченням білків амілоїду  $\beta$ .

[0058]

25 (19) Спосіб лікування або попередження захворювання Альцгеймера, який включає введення сполуки відповідно до будь-якого з пунктів (I), (1-1), (1-2), (2)-(4), (5-1)-(5-6) та (6)-(10), її фармацевтично прийнятна сіль або їх сольват.

[0059]

30 (20) Застосування сполуки відповідно до будь-якого з пунктів (I), (1-1), (1-2), (2)-(4), (5-1)-(5-6) та (6)-(10), її фармацевтично прийнятної солі або їх сольвату для лікування або попередження захворювання Альцгеймера.

[0060]

(21) Сполука відповідно до будь-якого з пунктів (I), (1-1), (1-2), (2) - (4), (5-1)-(5-6) та (6)-(10), її фармацевтично прийнятна сіль або їх сольват для лікування або попередження захворювання Альцгеймера.

35 [0061]

(22) Спосіб, система, пристрій, набір або подібне для виготовлення сполуки відповідно до будь-якого з пунктів (I), (1-1), (I-2), (2) - (4), (5-1)-(5-6) та (6)-(10), її фармацевтично прийнятної солі або їх сольвату.

[0062]

40 (23) Спосіб, система, пристрій, набір або подібне для виготовлення фармацевтичної композиції, що містить сполуку відповідно до будь-якого з пунктів (I), (1-1), (1-2), (2)-(4), (5-1)-(5-6) та (6)-(10), її фармацевтично прийнятну сіль або їх сольват.

[0063]

45 (24) Спосіб, система, пристрій, набір або подібне для застосування сполуки відповідно до будь-якого з пунктів (I), (1-1), (1-2), (2)-(4), (5-1)-(5-6) та (6)-(10), її фармацевтично прийнятної солі або їх сольвату.

[0064]

50 (25) Фармацевтична композиція відповідно до пункту (11) або (12) для лікування або попередження захворювань, що спричинені утворенням, секрецією або накопиченням білків амілоїду  $\beta$ .

[0065]

(26) Фармацевтична композиція відповідно до пункту (11) або (12) для лікування або попередження захворювання Альцгеймера.

[Переваги винаходу]

55 [0066]

Сполука даного винаходу є корисною в якості засобу для лікування або попередження захворювання, що спричинено утворенням, секрецією або накопиченням білків амілоїду  $\beta$ , такого як захворювання Альцгеймера.

[Спосіб виконання винаходу]

60 [0067]

В описі "галоген" включає фтор, хлор, бром та йод.

[0068]

В описі "алкіл" включає лінійний або розгалужений алкіл із кількістю атомів вуглецю від 1 до 15, наприклад, кількістю атомів вуглецю від 1 до 10, наприклад, кількістю атомів вуглецю від 1 до 6 та, наприклад, кількістю атомів вуглецю від 1 до 3. Приклади включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, неопентил, гексил, ізогексил, н-гептил, ізогептил, н-октил, ізооктил, н-ноніл та н-децил.

[0069]

Алکیلні частини в "алкокі", "галогеналкілі", "гідроксіалкілі", "галогеналкокі",  
10 "гідроксіалкокі", "алкоксикарбонілі", "галогеналкоксикарбонілі", "алкіламіно", "аміноалкілі",  
"алкоксіалкокі", "алкоксіалкенілокі", "алкоксіалкінілі", "алкілкарбонілі", "алкілкарбамоїлі",  
"гідроксіалкілкарбамоїлі", "алкоксііміно", "алкілтіо", "алкілсульфонілі", "алкілсульфоніламіно",  
"алкілсульфонілаалкіламіно", "алкілсульфоніліміно", "алкілсульфініламіно",  
"алкілсульфінілаалкіламіно", "алкілсульфініліміно", "алкілсульфамоїлі", "алкілсульфінілі",  
15 "карбоцикліалкілі", "карбоцикліалкокі", "карбоцикліалкоксикарбонілі",  
"карбоцикліалкіламіно", "карбоцикліалкілкарбамоїлі", "циклоалкілалкілі", "циклоалкілалкокі",  
"циклоалкілалкіламіно", "циклоалкілалкоксикарбонілі", "циклоалкілалкілкарбамоїлі", "арилалкілі",  
"арилалкокі", "арилалкіламіно", "арилалкоксикарбонілі", "арилалкілкарбамоїлі",  
"гетероцикліалкілі", "гетероцикліалкокі", "гетероцикліалкіламіно",  
20 "гетероцикліалкоксикарбонілі" та "гетероцикліалкілкарбамоїлі" є такими саме, як  
вищевказаний "алкіл".

[0070]

"Заміщений або незаміщений алкіл" може бути заміщеним одним або декількома замісниками, вибраними з групи замісників α.

25 [0071]

Як застосовується у даному документі, група замісників  $\alpha$  є групою, що складається з галогену, гідроксі, алкокси, галогеналкокси, гідроксіалкокси, алкоксиалкокси, ацилу, ацилокси, карбокси, алкоксикарбонілу, аміно, ациламіно, алкіламіно, іміно, гідроксііміно, алкоксіїміно, алкілтію, карбамоїлу, алкілкарбамоїлу, гідроксіалкілкарбамоїлу, сульфамойлу, алкілсульфамойлу, алкілсульфінілу, алкілсульфоніламіно, алкілсульфонілалкіламіно, алкілсульфоніліміно, алкілсульфініламіно, алкілсульфінілалкіламіно, алкілсульфініліміно, ціано, нітро, карбоциклічної групи та гетероциклічної групи, причому кожен з карбоциклу та гетероциклу факультативно заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, алкілу, гідроксі та алкокси.

35 [0072]

Прикладами замісників "заміщеного або незаміщеного алкоксі", "заміщеного або незаміщеного алкоксикарбонілу", "заміщеного або незаміщеного алкілтію", "заміщеного або незаміщеного алкілсульфонілу" та "заміщеного або незаміщеного алкілсульфінілу" є один або декілька, вибрані з вищезгаданої групи замісників  $\alpha$ .

40 [0073]

Прикладами "галогеналкілу" є трифторметил, фторметил та трихлорметил.

[0074]

Прикладами "галогеналкоксі" є трифторметоксі, фторметоксі, трихлорметоксі.

[0075]

45        Вираз "алкіліден" включає дивалентну групу вищевказаного "алкілу", та прикладами є метиліден, етиліден, пропіліден, ізопропіліден, бутиліден, пентиліден та гексиліден.

[0076]

Вираз "алкеніл" включає лінійний або розгалужений алкеніл з числом атомів вуглецю від 2 до 15, наприклад, кількістю атомів вуглецю від 2 до 10, наприклад, кількістю атомів вуглецю від 2 до 6 та, наприклад, кількістю атомів вуглецю від 2 до 4, який має один або декілька подвійних зв'язків у будь-якому доступному положенні. Приклади, що включають вініл, аліл, пропеніл, ізопропеніл, бутеніл, ізобутеніл, преніл, бутадієніл, пентеніл, ізопентеніл, пентадієніл, гексеніл, ізогексеніл, гексадієніл, гептеніл, октеніл, ноненіл, деценіл, ундеценіл, додеценіл, тридеценіл, тетрадеценіл та пентадеценіл.

55 [0077]

Алкенільні частини в "алкенілокси", "алкенілоксикарбонілі", "алкенілкарбонілі", "алкоксіалкенілокси", "алкенілтїо", "алкеніламіно", "алкенілсульфонілі" та "алкенілсульфїнілі" є такими саме, як вищевказаний "алкенїл".

[0078]

Вираз "алкініл" включає лінійний або розгалужений алкініл з кількістю атомів вуглецю від 2 до 10, у переважному варіанті винаходу кількість атомів вуглецю від 2 до 8, крім того у переважному варіанті винаходу кількість атомів вуглецю від 3 до 6, який має один або декілька потрібних зв'язків у будь-яких положеннях. Приклади включають етиніл, пропініл, бутиніл, пентиніл, гексиніл, гептиніл, октиніл, нонініл та дециніл. Вони можуть мати, крім того, подвійний зв'язок у будь-якому положенні.

[0079]

Алкінільні частини у "алкоксіалкінілі", "алкінілоксі", "алкінілоксикарбонілі", "алкінілкарбонілі", "алкоксіалкінілоксі", "алкінілтіо", "алкінілсульфінілі", "алкінілсульфонілі" та "алкініламіно" є такими саме, як вищевказаний "алкініл".

[0080]

Прикладами замісника "заміщеного або незаміщеного алкенілу", "заміщеного або незаміщеного алкенілоксі", "заміщеного або незаміщеного алкенілоксикарбонілу", "заміщеного або незаміщеного алкенілтіо", "заміщеного або незаміщеного алкенілсульфінілу", "заміщеного або незаміщеного алкенілсульфонілу", "заміщеного або незаміщеного алкінілоксі", "заміщеного або незаміщеного алкінілтіо", "заміщеного або незаміщеного алкінілоксикарбонілу", "заміщеного або незаміщеного алкінілсульфінілу" та "заміщеного або незаміщеного алкінілсульфонілу" є один або декілька замісників, вибрані з вищезгаданої групи замісників  $\alpha$ .

[0081]

Прикладами замісника у "заміщеному або незаміщеному аміно", "заміщеному або незаміщеному карбамоїлі", "заміщеному або незаміщеному тіокарбамоїлі" та "заміщеному або незаміщеному сульфоаміні" є один або два замісника, вибрані з алкілу, ацилу, гідроксі, алкоксі, алкоксикарбонілу, карбоциклічної групи та гетероциклічної групи.

[0082]

Вираз "ацил" включає форміл, алкілкарбоніл з кількістю атомів вуглецю від 1 до 10, алкенілкарбоніл з кількістю атомів вуглецю від 2 до 10, алкінілкарбоніл з кількістю атомів вуглецю від 2 до 10, карбоциклілкарбоніл та гетероциклілкарбоніл. Прикладами є форміл, ацетил, пропіоніл, бутирил, ізобутирил, валерил, півалоїл, гексаноїл, акридоїл, пропіолоїл, метакрилоїл, кротоноїл, бензоїл, циклогексанкарбоніл, піридинкарбоніл, фуранкарбоніл, тіофенкарбоніл, бензотіазолкарбоніл, піразинкарбоніл, піперидинкарбоніл та тіоморфоліно.

[0083]

Ацильні частини в "ацилоксі" та "ациламіно" є такими саме, як вищевказаний "ацил".

[0084]

Прикладами замісників "заміщеного або незаміщеного ацилу" та "заміщеного або незаміщеного ацилоксі" є один або декілька замісників, вибрані з групи замісників  $\alpha$ . Кільцеві частини у карбоциклілкарбонілі та гетероциклілкарбонілі можуть бути заміщеними одним або декількома замісниками, вибраними з алкілу, групи замісників  $\alpha$  та алкілу, заміщеного одним або декількома замісниками, вибраними з групи замісників  $\alpha$ .

[0085]

Вираз "карбоциклічна група" включає циклоалкіл, циклоалкеніл, арил та неароматичний конденсований карбоцикліл.

[0086]

Вираз "циклоалкіл" включає карбоциклічну групу з кількістю атомів вуглецю від 3 до 10, наприклад, кількістю атомів вуглецю від 3 до 8 та, наприклад, кількістю атомів вуглецю від 4 до 8. Прикладами є циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононіл та циклодецил.

[0087]

Циклоалкільні частини у "циклоалкілалкілі", "циклоалкілоксі", "циклоалкілалкоксі", "циклоалкілтіо", "циклоалкіламіно", "циклоалкілалкіламіно", "циклоалкілсульфоаміні", "циклоалкілсульфонілі", "циклоалкілкарбамоїлі", "циклоалкілалкілкарбамоїлі", "циклоалкілалкоксикарбонілі" та "циклоалкілоксикарбонілі" є такими саме, як вищевказаний "циклоалкіл".

[0088]

Вираз "циклоалкеніл" включає групу, що має один або декілька подвійних зв'язків у будь-яких положеннях у кільці вищевказаного "циклоалкілу". Прикладами є циклопропеніл, циклобутеніл, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл, циклооктеніл та циклогексадієніл.

[0089]

Вираз "арил" включає феніл, нафтіл, антріл та фенантріл. Конкретним прикладом є феніл.

[0090]

Вираз "неароматична конденсована карбоциклічна група" включає неароматичні групи, де дві або більше циклічні групи, вибрані з вищезгаданих "циклоалкілу", "циклоалкенілу" та "арилу", є конденсованими. Прикладами є інданіл, інденіл, тетрагідронафтіл та фтореніл.

[0091]

5 Карбоциклічні частини у "неароматичному карбоциклі" є такими самими, як "циклоалкіл", "циклоалкеніл" та "неароматична конденсована карбоциклічна група". Прикладами є циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан, циклогептан, циклооктан, циклононан, циклодекан, циклопропен, циклобутен, циклопентен, циклогексен, циклогептен та циклооктен.

10 Карбоциклічні частини у "карбоциклі", "карбоциклілоксі", "карбоцикліалкілі", "карбоцикліалкоксі", "карбоцикліалкоксикарбонілі", "карбоциклілітіо", "карбоцикліламіно", "карбоцикліалкіламіно", "карбоциклілкарбонілі", "карбоциклілсульфамоїлі", "карбоциклілсульфонілі", "карбоциклілкарбамоїлі", "карбоцикліалкілкарбамоїлі", "карбоциклілоксикарбонілі", "карбоциклілсульфінілі" та "карбоциклілсульфонілі" є такими саме, як вищевказана "карбоциклічна група".

15 [0092]

Арильні частини у "арилалкілі", "арилоксі", "арилоксикарбонілі", "арилалкоксикарбонілі", "арилтіо", "ариламіно", "арилалкоксі", "арилалкіламіно", "арилсульфонілі", "арилсульфамоїлі", "арилкарбамоїлі" та "арилалкілкарбамоїлі" є такими саме, як вищевказаний "арил".

[0093]

20 Термін "гетероциклічна група" включає гетероциклічну групу, яка має один або більше гетероатомів, факультативно вибраних з O, S та N у кільці, та приклади включають 5- та 6-членні гетероарили, такі як піроліл, імідазоліл, піразоліл, піридил, піридазиніл, примідиніл, піразиніл, тріазоліл, тріазиніл, тетразоліл, фурил, тієніл, ізоксазоліл, оксазоліл, оксадіазоліл, ізотіазоліл, тіазоліл та тіадіазоліл; неароматичний гетероцикліл, такий як діоксаніл, тіраніл, оксиранил, оксетанил, оксатіоланіл, азетидиніл, тіаніл, тіазолідиніл, піролідиніл, піролініл, імідазолідиніл, імідазолініл, піразолідиніл, піразоліл, піперидил, піперазиніл, морфолініл, морфоліно, тіоморфолініл, тіоморфоліно, дигідропіридил, тетрагідропіридил, тетрагідрофурил, тетрагідропіраніл, дигідротіазоліл, тетрагідротіазоліл, тетрагідроізотіазоліл, дигідрооксазиніл, гексагідроазепініл, тетрагідродіазепініл та тетрагідропіридазиніл; конденсований біциклічний гетероцикліл, такий як індоліл, ізоіндоліл, індазоліл, індолізиніл, індолініл, ізоіндолініл, хіноліл, ізохіноліл, цинолініл, фталазиніл, хіназолініл, нафтиридиніл, хіноксалініл, пуриніл, птеридиніл, бензопіраніл, бензімідазоліл, бензотріазоліл, бензазоксазоліл, бензоксазоліл, бензоксадіазоліл, бензізотіазоліл, бензотіазоліл, бензотіадіазоліл, бензофурил, ізобензофурил, бензотієніл, бензотріазоліл, тієнопіридил, тієнопіроліл, тієнопіразоліл, тієнопіразиніл, фурупіроліл, фурупіридил, тієнотієніл, імідазопіридил, імідазопіразоліл, піразолопіридил, піразолопіразиніл, тіазолопіридил, піразолопіримідиніл, піразолотріазиніл, піридазолопіридил, тріазолопіридил, імідазотіазоліл, піразинопіридазиніл, дигідротіазолопіримідиніл, тетрагідрохіноліл, тетрагідроізохіноліл, дигідробензофурил, дигідробензоксазиніл, дигідробензімідазоліл, тетрагідробензотієніл, тетрагідробензофурил, бензодіоксоліл, бензодіоксоніл, хроманіл, хроменіл, октагідрохроменіл, дигідробензодіоксиніл, дигідробензоксезиніл, дигідробензодіоксепініл та дигідротієнодіоксиніл; конденсований трициклічний гетероцикліл, такий як карбазоліл, акридиніл, ксантил, фенотіазиніл, феноксатініл, феноксазиніл, дибензофурил, імідазохіноліл та тетрагідрокарбазоліл. Конкретними прикладами є 5- або 6-членний гетероарил та неароматичний гетероцикліл.

45 [0094]

Гетероциклічні частини у "гетероциклі", "гетероцикліалкілі", "гетероциклілоксі", "гетероциклілітіо", "гетероциклілкарбонілі", "гетероцикліалкоксі", "гетероцикліламіно", "гетероциклілсульфамоїлі", "гетероциклілсульфонілі", "гетероциклілкарбамоїлі", "гетероциклілоксикарбонілі", "гетероцикліалкіламіно", "гетероцикліалкоксикарбонілі", "гетероцикліалкілкарбамоїлі" та "гетероциклілсульфінілі" є такими саме, як у вищевказаному "гетероциклілі".

Гетероциклічні частини "неароматичного гетероциклу" є такими саме, як гетероциклічна частина вищевказаного "неароматичного гетероциклілу". Конкретними прикладами є діоксан, тіран, оксирани, оксетани, аксатіолан, азетидин, тіан, тіазолідін, піролідін, піролін, імідазолідін, імідазолін, піразолідін, піразолін, піперидин, піперазин, морфолін, тіоморфолін, дигідропіридин, тетрагідропіридин, тетрагідрофуран, тетрагідропіран, дигідротіазол, тетрагідротіазол, тетрагідроізотіазол, дигідрооксазин, гексагідроазепін, тетрагідродіазепін та тетрагідропіридазин.

[0095]

Зв'язок вищевказаної "гетероциклічної групи" може знаходитись на будь-якому кільці.

60 [0096]

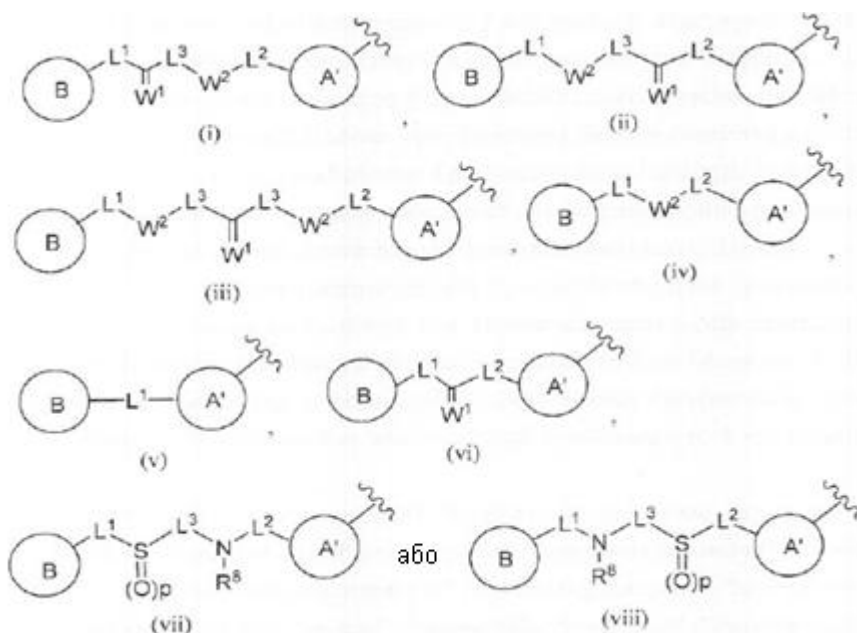
Вираз "гетероарил" включає ароматичну циклічну групу серед "гетероциклічних груп".

[0097]

В описі приклади кільця A є наступними:

[0098]

5 [Хімічна формула 22]



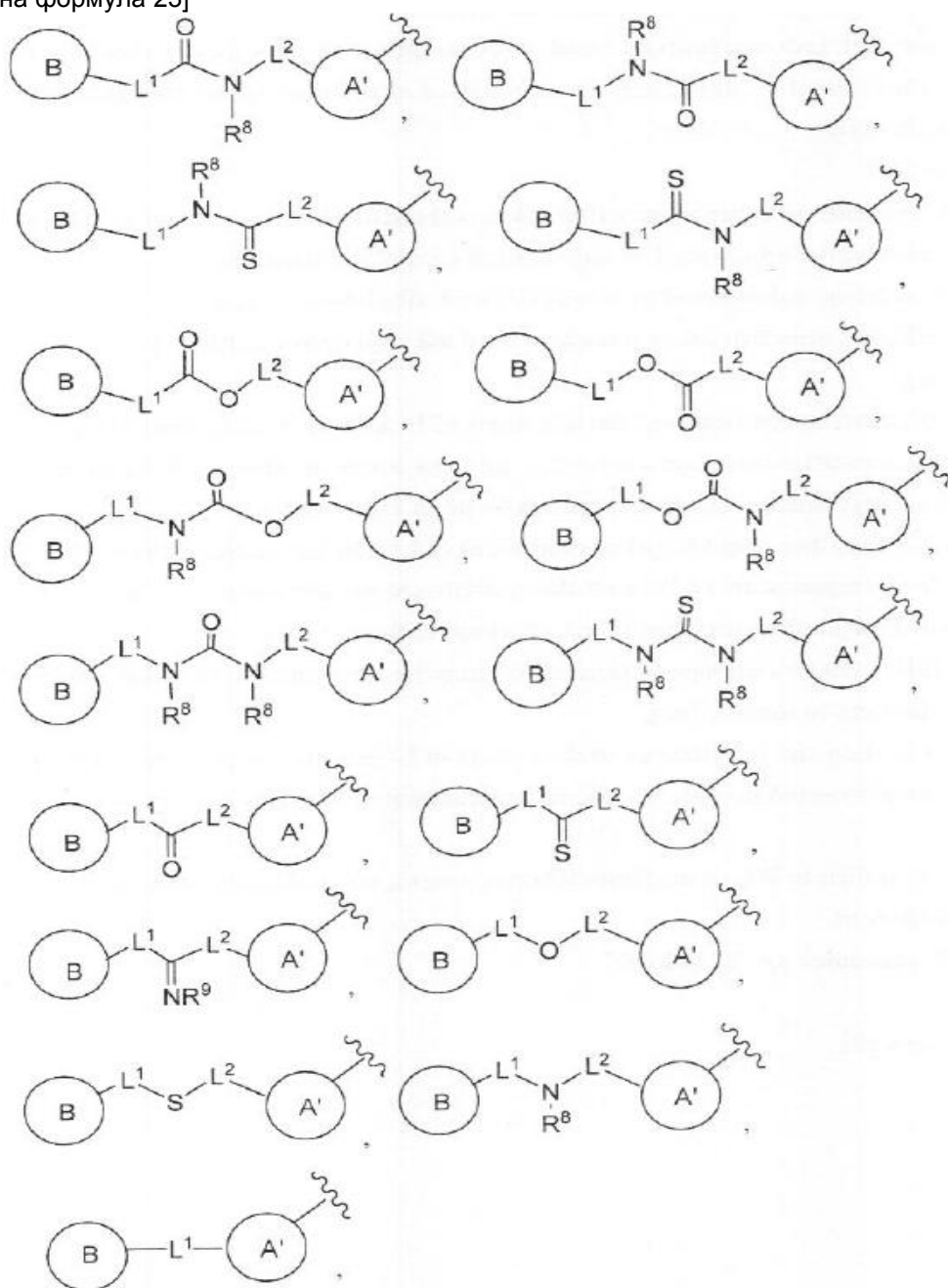
[0099]

- 10 де кільце A" та кільце B кожне незалежно представляє собою заміщений або незаміщений карбоцикл або заміщений або незаміщений гетероцикл,  $L^1$ ,  $L^2$  та  $L^3$  кожний незалежно представляє собою зв'язок, заміщений або незаміщений алкінілен, заміщений або незаміщений алкенілен, або заміщений або незаміщений алкінілен,  $=W^1$  представляє собою  $=O$ ,  $=S$  або  $=NR^9$ ,  $W^2$  представляє собою  $O$ ,  $S$  або  $N(R^8)$ ,  $R^8$  представляє собою водень, заміщений або
- 15 незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений алкініл, або заміщений або незаміщений ацил,  $R^9$  представляє собою водень, гідроксі, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений алкініл, або заміщений або незаміщений ацил, коли кільце A представляє собою (i), тоді структурний атом вуглецю  $L^1$  та структурний атом вуглецю  $L^2$  або структурний атом вуглецю  $L^1$  та атом азоту
- 20  $W^2$  можуть бути зв'язані з заміщеним або незаміщеним алкіленом для формування кільця, коли кільце A представляє собою (ii), тоді структурний атом вуглецю  $L^1$  та структурний атом вуглецю  $L^2$  або атом азоту  $W^2$  та структурний атом вуглецю  $L^2$  можуть бути зв'язані з заміщеним або незаміщеним алкіленом для формування кільця, коли кільце A представляє собою (iii), тоді два атоми азоту  $W^2$  можуть бути зв'язаними з заміщеним або незаміщеним алкіленом для
- 25 формування кільця, коли кільце A представляє собою (vi), тоді структурний атом вуглецю  $L^1$  та структурний атом вуглецю  $L^2$  можуть бути зв'язані заміщеним або незаміщеним алкіленом для формування кільця, p дорівнює 1 або 2, та коли декілька  $L^3$ , декілька  $W^2$  або декілька  $R^9$  присутні, кожний з них незалежно може бути відмінним.

Конкретними прикладами є наступні:

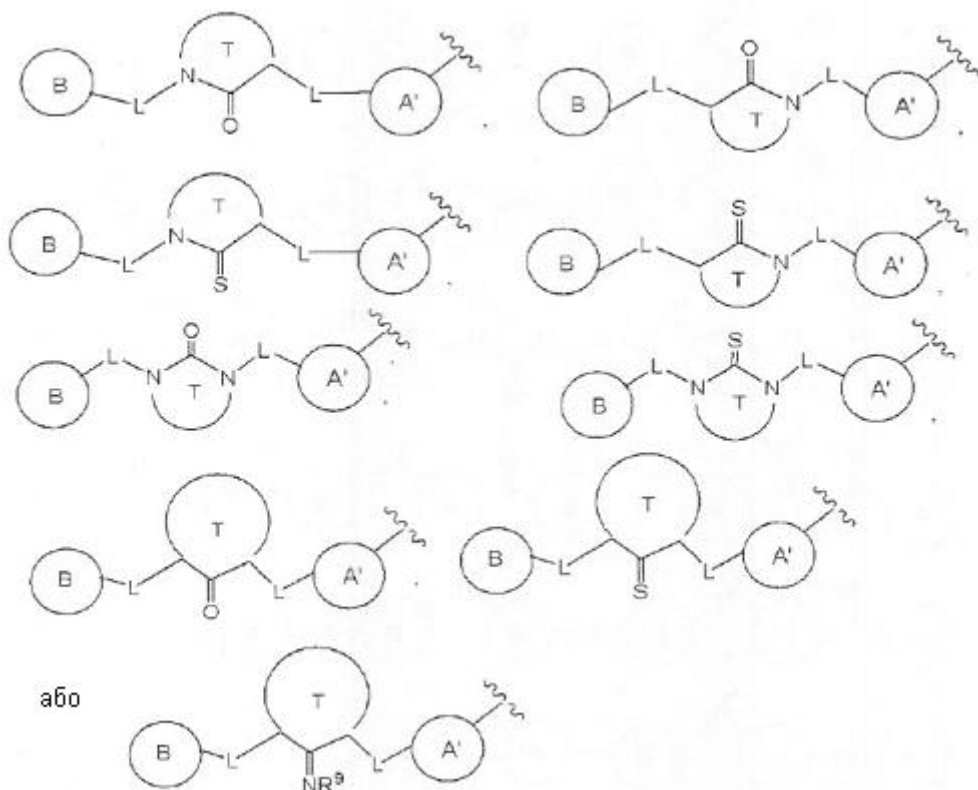
[0100]

[Хімічна формула 23]



[0101]

[Хімічна формула 24]



5

[0102]

де L кожний незалежно представляє собою зв'язок, заміщений або незаміщений алкілен, заміщений або незаміщений алкенілен або заміщений або незаміщений алкінілен, кільце T представляє собою карбоцикл, факультативно заміщений групою(ами), вибраною з групи замісників  $\alpha$ , або гетероцикл, факультативно заміщений групою(ами), вибраною з групи замісників  $\alpha$ , і ці та інші умовні позначення є такими саме, як визначено вище.

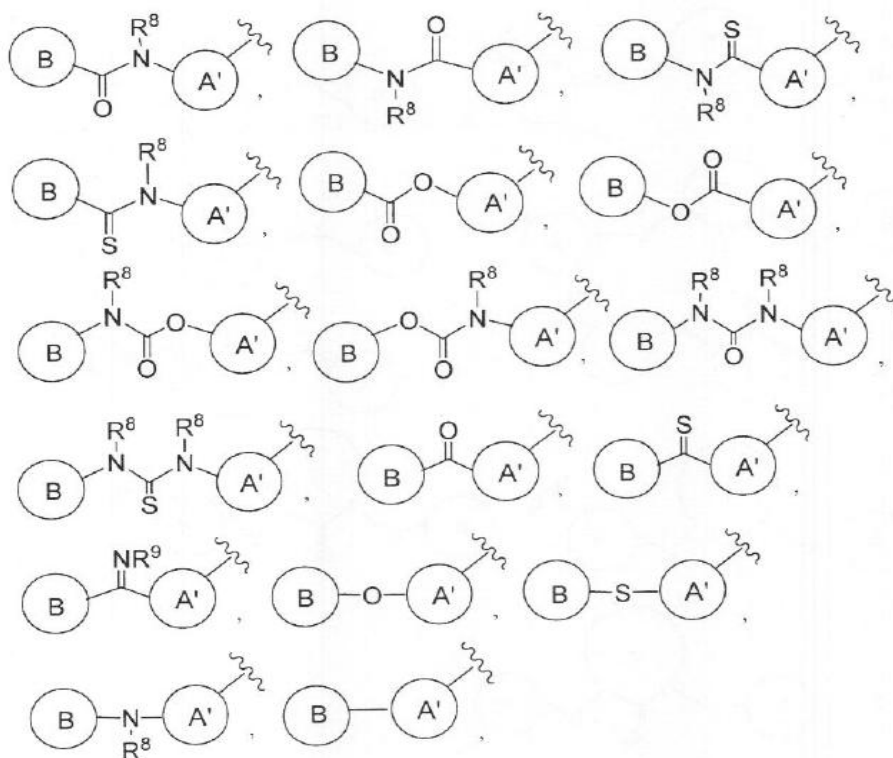
10

[0103]

Більш конкретними прикладами є наступні:

[0104]

[Хімічна формула 25]



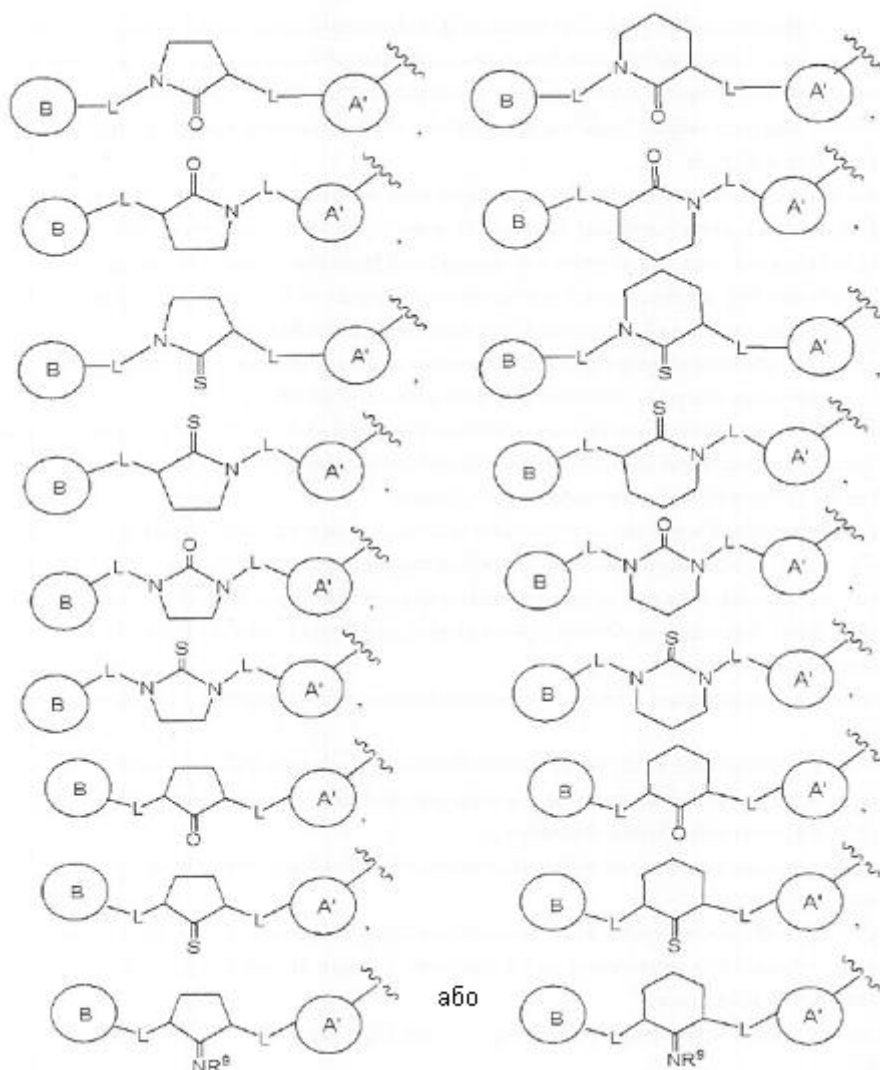
5

[0105]

де кожне умовне позначення є таким саме, як визначено вище.

[0106]

[Хімічна формула 26]



5

[0107]

де кожне умовне позначення є таким саме, як визначено вище.

[0108]

- 10 Інші приклади замісників "заміщеного карбоциклу", "заміщеного або незаміщеного карбоциклу", "заміщеного або незаміщеного гетероциклу", "заміщеного або незаміщеного бензолу", "заміщеного або незаміщеного піридину", "заміщеного або незаміщеного піримідину" та "заміщеного або незаміщеного піразину" у кільці A, кільці A' та кільці B включають:

- 15 групу, вибрану з групи замісників  $\alpha$ , таких як галоген, гідроксі, алкоксі, ацил, ацилоксі, карбоксі, алкоксикарбоніл, карбамоїл, аміно, ціано, алкіламіно та/або алкілтіо; алкіл, заміщений однією або декількома групами, вибраними з групи замісників  $\alpha$ , гідроксіміно та алкоксіміно, де замісник представляє собою, наприклад, галоген, гідроксі, алкоксі та/або алкоксикарбоніл, або незаміщений алкіл; аміноалкіл, заміщений однією або декількома групами, вибраними з групи замісників  $\alpha$ , де замісник представляє собою, наприклад, ацил, алкіл та/або алкоксі; алкеніл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи замісників  $\alpha$ , де замісник представляє собою, наприклад, алкоксикарбоніл, галоген та/або галогеналкоксикарбоніл або незаміщений алкеніл; алкініл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи замісників  $\alpha$ , де замісник представляє собою, наприклад, алкоксикарбоніл або незаміщений алкініл; алкоксі, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи замісників  $\alpha$ , де замісник представляє собою, наприклад, галоген, карбамоїл, алкілкарбамоїл та/або гідроксіалкілкарбамоїл; алкоксіалкоксі, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи замісників  $\alpha$ ; алкенілоксі, заміщений одним або декількома замісниками,
- 20
- 25

[illegible]

азиду, алкілу та галогеналкілу, або незаміщений карбоциклісульфоніл, такий як циклоалкілсульфоніл та арилсульфоніл; гетероциклісульфоніл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи замісників  $\alpha$ , азида, алкілу та галогеналкілу, або незаміщений гетероциклісульфоніл; карбоциклікарбамоїл, такий як циклоалкілкарбамоїл та арилкарбамоїл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи замісників  $\alpha$ , азида, алкілу та галогеналкілу, або незаміщений карбоциклікарбамоїл, такий як циклоалкілкарбамоїл та арилкарбамоїл; гетероциклікарбамоїл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи замісників  $\alpha$ , азида, алкілу та галогеналкілу, або незаміщений гетероциклікарбамоїл; карбоцикліалкілкарбамоїл, такий як циклоалкілалкілкарбамоїл та арилалкілкарбамоїл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи замісників  $\alpha$ , азида, алкілу та галогеналкілу, або незаміщений карбоцикліалкілкарбамоїл, такий як циклоалкілалкілкарбамоїл та арилалкілкарбамоїл, гетероцикліалкілкарбамоїл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи замісників  $\alpha$ , азида, алкілу та галогеналкілу, або незаміщений гетероцикліалкілкарбамоїл; карбоциклілоксикарбоніл, такий як циклоалкілоксикарбоніл та арилоксикарбоніл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи замісників  $\alpha$ , азида, алкілу та галогеналкілу, або незаміщений карбоциклілоксикарбоніл, такий як циклоалкілоксикарбоніл та арилоксикарбоніл; гетероциклілоксикарбоніл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи замісників  $\alpha$ , азида, алкілу та галогеналкілу, або незаміщений гетероциклілоксикарбоніл; алкілендіоксі, заміщений галогеном, або незаміщений алкілендіоксі; оксо; та азид.

Вищезгадане кільце кільця А та кільця В кожне може бути заміщене одним або декількома замісниками, вибраними з них.

[0109]

В описі приклади замісників "заміщеного або незаміщеного карбоциклу", "заміщеного або незаміщеного бензолу", "заміщеного або незаміщеного гетероциклу", "заміщеного або незаміщеного піридину", "заміщеного або незаміщеного піримідину" та "заміщеного або незаміщеного піразину" у кільці А та кільці В включають галоген, ціано, гідроксі, нітро, карбоксі, алкіл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи замісників  $\alpha$ , незаміщений алкіл, алкоксі, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи замісників  $\alpha$ , незаміщений алкоксі, аміно, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи замісників  $\alpha$ , незаміщений аміно, карбамоїл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи замісників  $\alpha$ , незаміщений карбамоїл, алкоксикарбоніл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи замісників  $\alpha$ , та незаміщений алкоксикарбоніл.

[0110]

Приклади замісників, відмінних від "-Z-кільце В" "заміщеного або незаміщеного карбоциклу" або "заміщеного або незаміщеного гетероциклу" у кільці А включають галоген, алкіл, алкеніл, алкініл, алкоксі, алкенілоксі, алкінілоксі або ціано.

[0111]

Приклади замісників "заміщеного або незаміщеного карбоциклу", "заміщеного або незаміщеного бензолу" або "заміщеного або незаміщеного гетероциклу" у кільці А включають галоген.

[0112]

Приклади замісників "заміщеного або незаміщеного карбоциклу", "заміщеного або незаміщеного гетероциклу", "заміщеного або незаміщеного піридину", "заміщеного або незаміщеного піримідину" або "заміщеного або незаміщеного піразину" у кільці В включають галоген, алкіл, алкеніл, алкініл, алкоксі, алкенілоксі, алкінілоксі або ціано.

[0113]

Приклади замісників "заміщеної або незаміщеної карбоциклічної групи", "заміщеного або незаміщеного карбоциклітію", "заміщеного або незаміщеного карбоциклілоксикарбонілу", "заміщеного або незаміщеного гетероциклілу", "заміщеного або незаміщеного карбоциклілоксі", "заміщеного або незаміщеного карбоциклілсульфінілу", "заміщеного або незаміщеного карбоциклілсульфонілу", "заміщеного або незаміщеного карбоциклу", "заміщеного або незаміщеного гетероциклілу", "заміщеного або незаміщеного гетероциклілоксі", "заміщеного або незаміщеного гетероциклітію", "заміщеного або незаміщеного гетероциклілоксикарбонілу", "заміщеного або незаміщеного гетероциклілсульфінілу", "заміщеного або незаміщеного гетероциклілсульфонілу", "заміщеного або незаміщеного гетероциклу", "заміщеного або незаміщеного циклопентану", "заміщеного або незаміщеного циклопентену", "заміщеного або незаміщеного циклогексану" та "заміщеного або незаміщеного циклогексену" в інших, ніж кільце

А, кільце А" та кільце В включають один або декілька замісників, вибраних з групи замісників  $\alpha$ , незаміщеного алкілу та алкілу, заміщеного одним або декількома замісниками, вибраними з групи замісників  $\alpha$ .

[0114]

- 5 Вираз "алкілен" включає лінійний або розгалужений дивалентний вуглецевий ланцюг з кількістю атомів вуглецю від 1 до 10, наприклад, кількістю атомів вуглецю від 1 до 6 або кількістю атомів вуглецю від 1 до 3. Приклади включають метилен, диметилен, триметилен, тетраметилен та метилтриметилен.

[0115]

- 10 Алкіленільні частини у "алкілендіоксі" є такими саме, як вищевказаний "алкілен".

[0116]

Вираз "алкенілен" включає лінійний або розгалужений дивалентний вуглецевий ланцюг з кількістю атомів вуглецю від 2 до 10, наприклад, кількістю атомів вуглецю від 2 до 6 або кількістю атомів вуглецю від 2 до 4, який має подвійний зв'язок у будь-якому положенні.

- 15 Приклади включають вінілен, пропенілен, бутенілен, бутадієнілен, метилпропенілен, пентенілен та гексенілен.

[0117]

Термін "алкінілен" включає лінійний або розгалужений дивалентний вуглецевий ланцюг з кількістю атомів вуглецю від 2 до 10, наприклад, кількістю атомів вуглецю від 2 до 6 або кількістю атомів вуглецю від 2 до 4, який має потрійний зв'язок у будь-якому положенні, а також факультативно має подвійний зв'язок. Приклади включають етинілен, пропінілен, бутинілен, пентинілен та гексинілен.

20

[0118]

Приклади замісників "заміщеного або незаміщеного алкілену", "заміщеного або незаміщеного алкенілену" та "заміщеного або незаміщеного алкінілену" включають групу(и), вибрану з групи замісників  $\alpha$ , а конкретними прикладами є галоген та гідроксі.

25

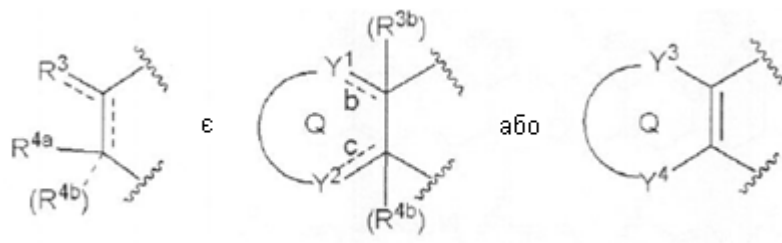
[0119]

У формулі (I) приклади груп, де

[0120]

30

[Хімічна формула 27]



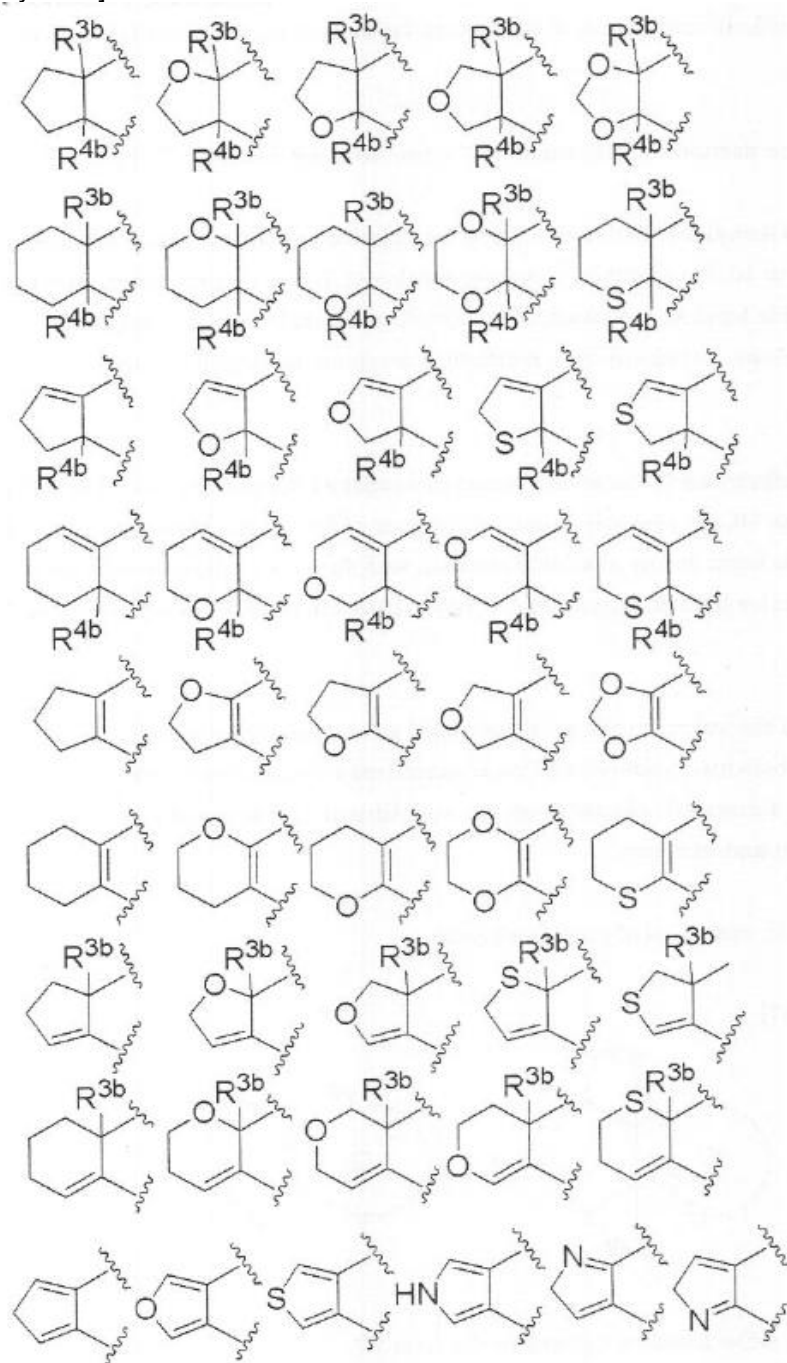
[0121]

35

де кожне умовне позначення є таким саме, як визначено у пункті (I), включають,

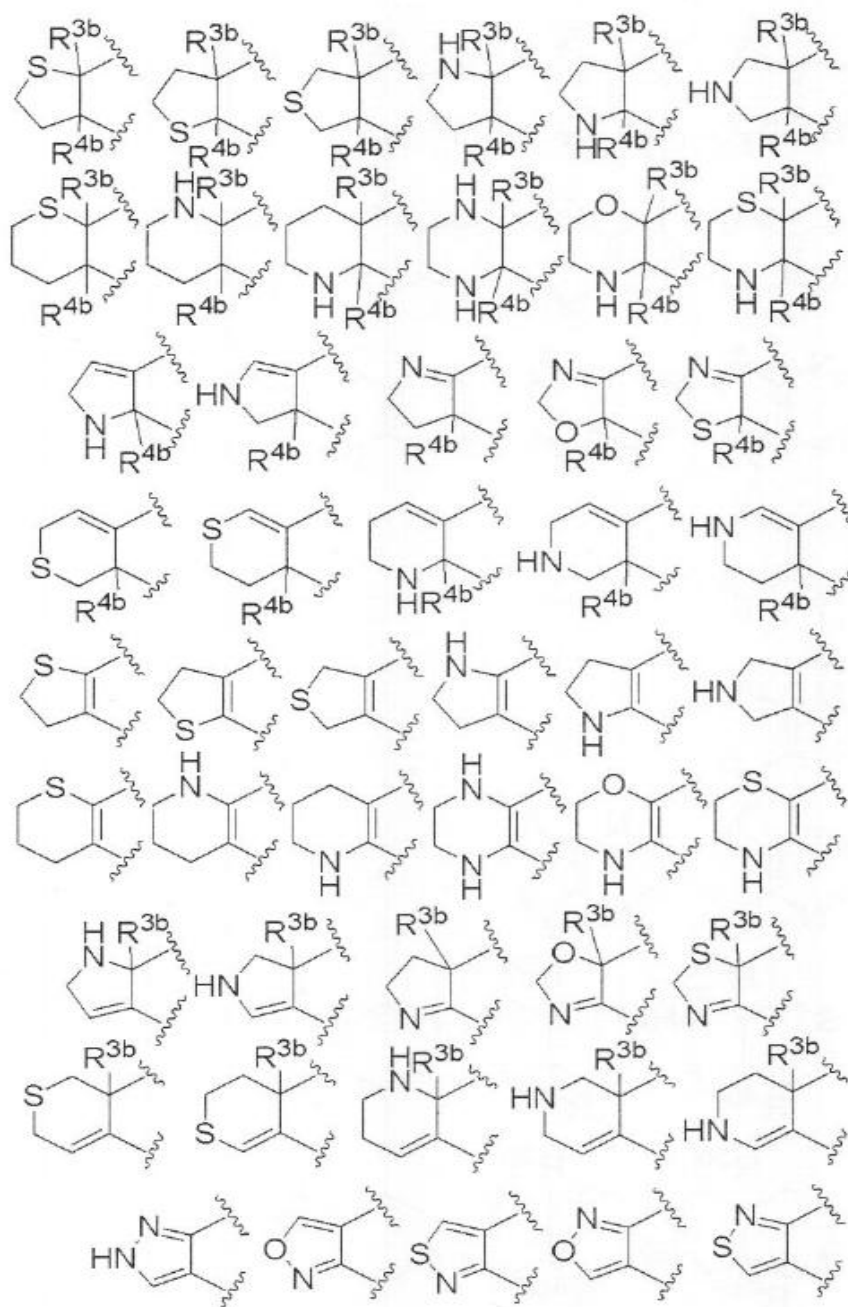
[0122]

[Хімічна формула 28]



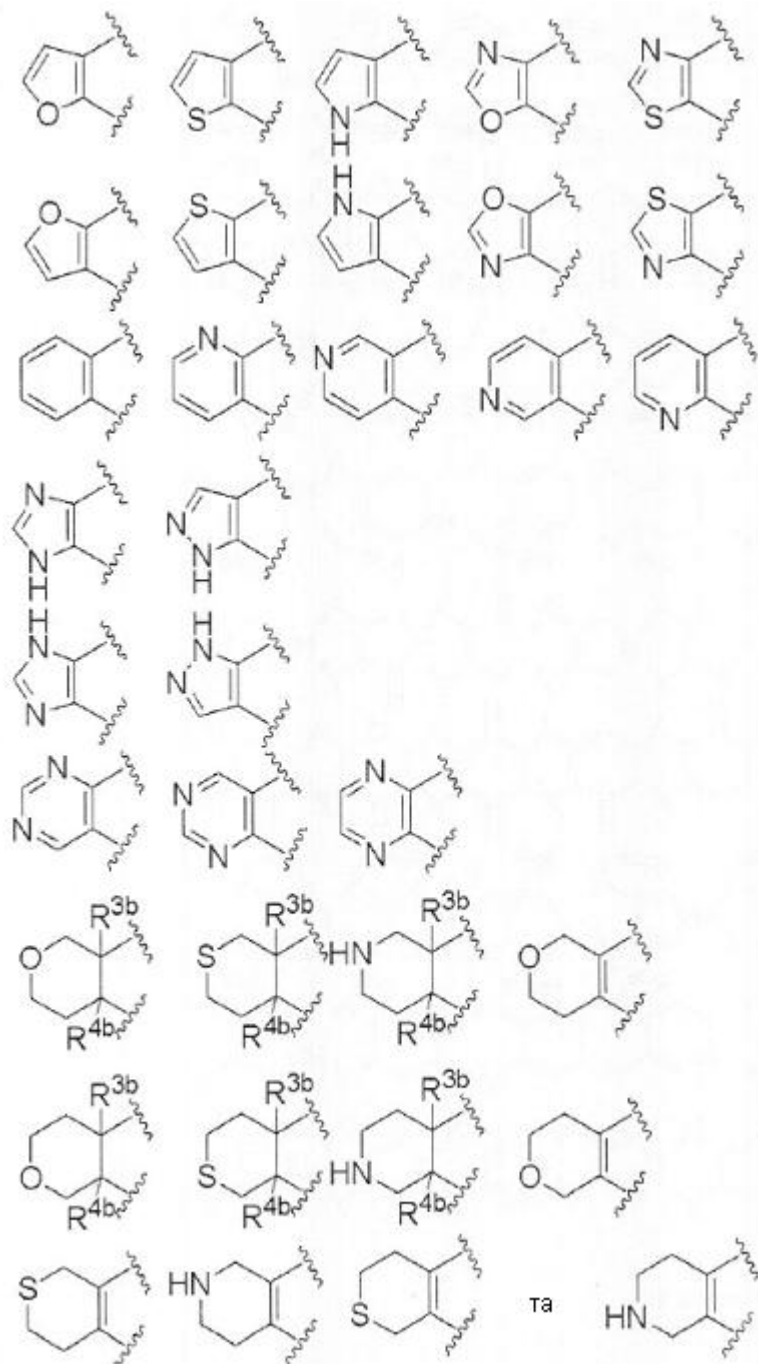
[0123]

[Хімічна формула 29]



[0124]

[Хімічна формула 30]



5

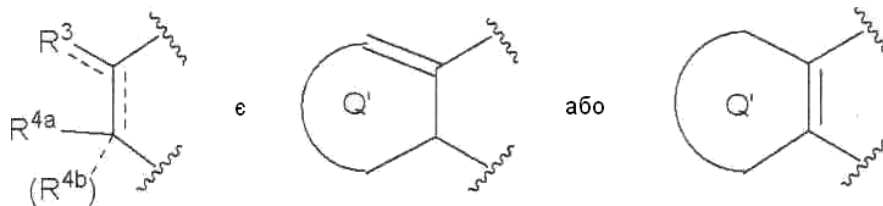
[0125]

Вказані групи можуть бути заміщені одним або декількома вибраними алкілами, заміщені одним або декількома вибраними з групи замісників  $\alpha$ ; незаміщеним алкілом та алкілом, заміщеним одним або декількома замісниками, вибраними з групи замісників  $\alpha$ , у будь-якому положенні.

10

[0126]

Приклади груп, де  
[Хімічна формула 31]



5

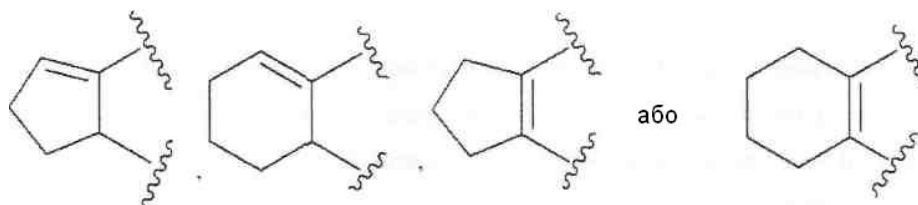
[0127]

де кожне умовне позначення є таким саме, як визначено у пункті (1), та Q" представляє собою заміщений або незаміщений карбоцикл,

включають

[0128]

[Хімічна формула 32]



15

[0129]

Ці групи можуть бути заміщені одним або декількома вибраними з алкілу, заміщеного одним або декількома вибраними з групи замісників  $\alpha$ , незаміщеного алкілу та алкілу, заміщеного одним або декількома замісниками, вибраними з групи замісників  $\alpha$ , у будь-якому положенні.

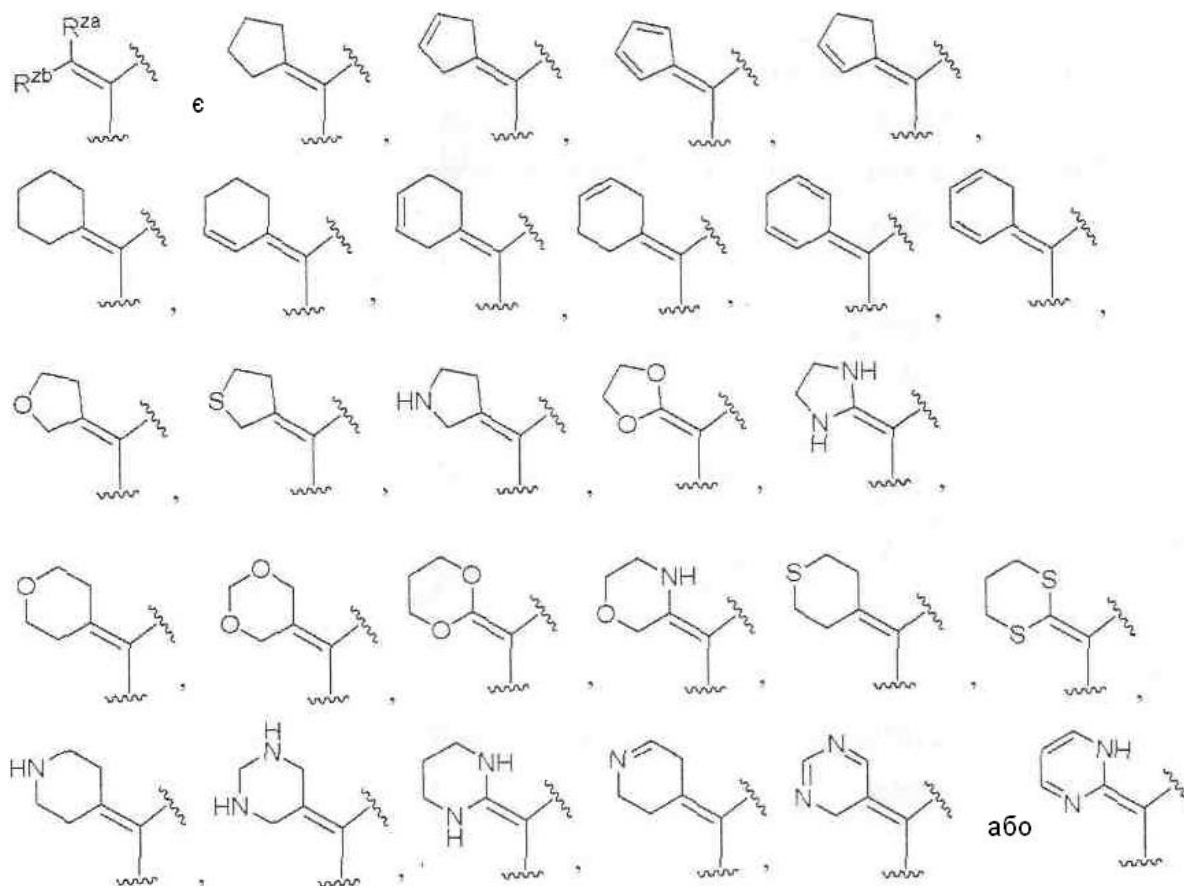
[0130]

Фраза " $R^{za}$  та  $R^{zb}$  разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть формувати заміщений або незаміщений неароматичний карбоцикл або заміщений або незаміщений неароматичний гетероцикл" включає наступні приклади.

20

[0131]

[Хімічна формула 33]



5

[0132]

Ці групи можуть бути заміщені одним або декількома вибраними з алкілу, заміщеного одним або декількома, вибраними з групи замісників  $\alpha$ , незаміщеного алкілу та алкілу, заміщеного одним або декількома замісниками, вибраними з групи замісників  $\alpha$ , у будь-якому положенні.

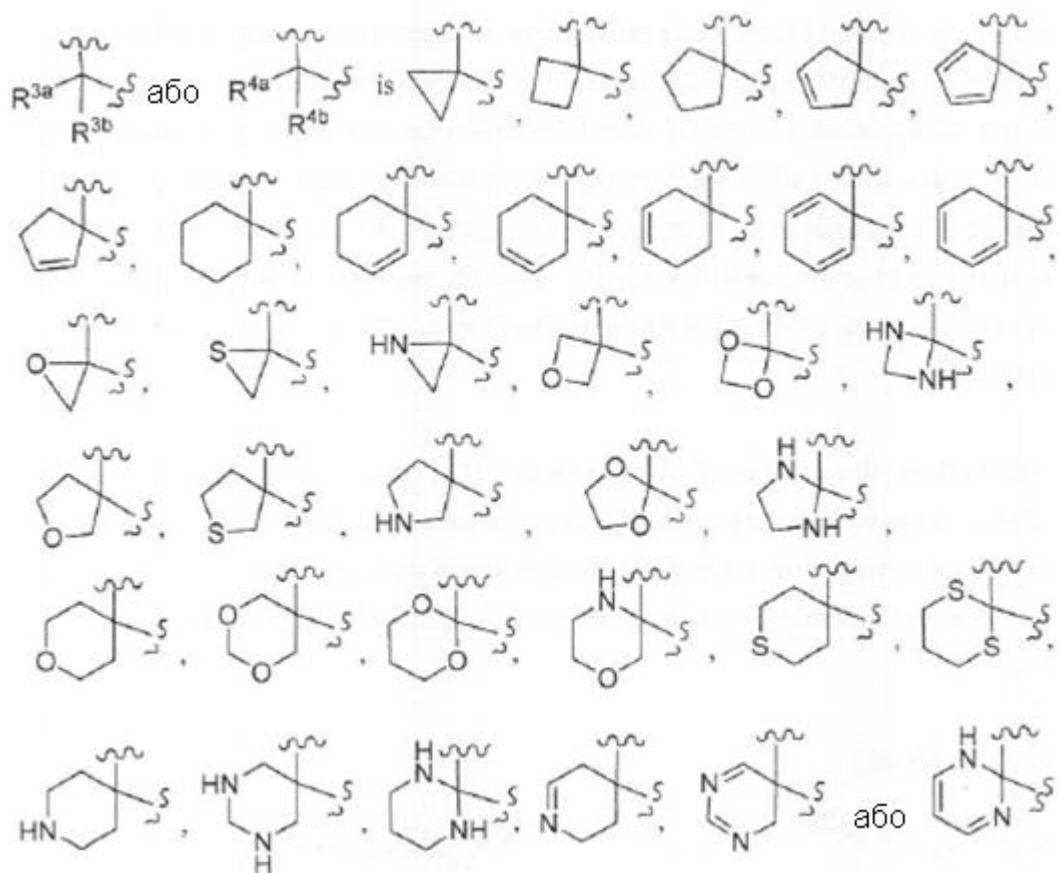
10 [0133]

Фрази "R<sup>3a</sup> та R<sup>3b</sup> разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть формувати заміщений або незаміщений карбоцикл або заміщений або незаміщений гетероцикл" та "R<sup>4a</sup> та R<sup>4b</sup> разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть формувати заміщений або незаміщений карбоцикл або заміщений або незаміщений гетероцикл" включають наступні

15 приклади.

[0134]

[Хімічна формула 34]



[0135]

- 5 Ці групи можуть бути заміщені одним або декількома вибраними з алкілу, заміщеного одним або декількома, вибраними з групи замісників  $\alpha$ , незаміщеного алкілу та алкілу, заміщеного одним або декількома замісниками, вибраними з групи замісників  $\alpha$ , у будь-якому положенні.

[0136]

- 10 В описі вираз "сольват" включає, наприклад, сольвати з органічними розчинниками та гідрати. Його можна отримати відповідно до відомих способів. Приклади сольвату включають сольват з ацетоном, 2-бутанолом, 2-пропанолом, етанолом, етилацетатом, тетрагідрофураном або діетиловим ефіром. Наприклад, він включає нетоксичний та водорозчинний гідрат або сольват, такий як сольват з етанолом. У випадку утворення гідрату або сольвату сполука або сіль може бути координувана з будь-якою кількістю молекул сольвату або молекул води.

[0137]

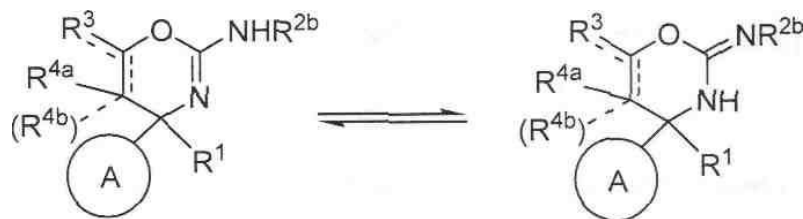
- 15 Сполука формули (I) включає фармацевтично прийнятну сіль. Приклади включають солі з лужними металами, такими як літій, натрій або калій; лужно-земельними металами, такими як кальцій, магній; перехідними металами, такими як цинк або залізо; амонієм; органічними основами; та амінокислотами; або солі з неорганічними кислотами, такими як соляна кислота, сірчана, азотна кислота, бромистоводнева кислота, фосфорна кислота або йодистоводнева кислота; та органічними кислотами, такими як оцтова кислота, трифтороцтова кислота, лимонна кислота, молочна кислота, винна кислота, оксалатна кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, мигдальна кислота, глутарова кислота, яблучна кислота, бензойна кислота, фталева кислота, бензолсульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, метансульфонова кислота або етансульфонова кислота. Конкретними прикладами є соляна кислота, фосфорна кислота, винна кислота та метансульфонова кислота. Ці солі можна отримати звичайними способами.

[0138]

- 30 Додатково, сполука формули (I) не обмежена конкретним ізомером, але включає всі можливі ізомери, такі як кетосольні ізомери, ізомери імін-єнамін, діастереоізомери, оптичні ізомери та ротаційні ізомери; та рацемат. Наприклад, сполука формули (I), де  $R^{2a}$  представляє собою водень, включає наступні таутомери.

[0139]

[Хімічна формула 35]



5

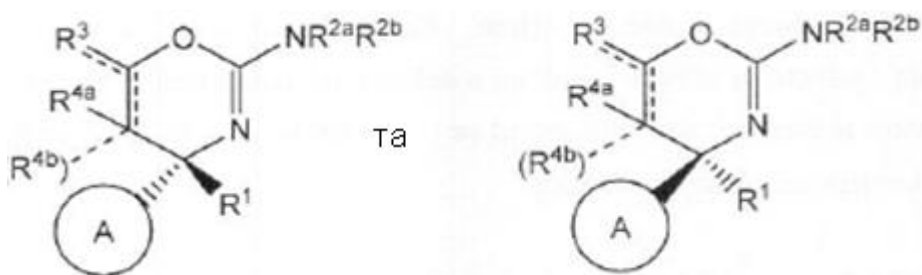
[0140]

Сполуки формул (Ia)-(If), які зазначені нижче, також включають подібні таутомери.

Сполука формули (I) має асиметричний атом вуглецю, і сполука включає наступні оптичні ізомери.

10

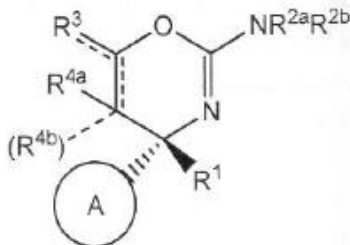
[Хімічна формула 36]



Переважним прикладом є наступний:

15

[Хімічна формула 37]



Оптичний ізомер сполуки формули (I) можна отримати відомими способами, такими як хіральна хроматографія або утворення діастереомерної солі з застосуванням оптично активної кислоти або основи.

[0141]

Додатково, один або більше атомів водню, вуглецю або інших атомів сполуки формули (I) можна замінити ізотопом водню, вуглецю або іншого атома. Сполуки формули (I) включають усі мічені ізотопами форми сполук формули (I). "Мічений ізотопом", "мічена ізотопом форма" та подібне сполуки формули (I) включені у даний винахід та корисні в якості дослідного та/або діагностичного засобу у вивченні фармакокінетики метаболізму та в аналізі зв'язування. Це також корисне для лікарського засобу.

[0142]

Приклади ізотопів, що можуть бути введені у сполуку формули (I) даного винаходу, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, сірки, фтору, йоду та хлору, такі як <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>18</sup>O, <sup>17</sup>O, <sup>31</sup>P, <sup>32</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>18</sup>F, <sup>123</sup>I та <sup>3</sup>Cl, відповідно. Мічені ізотопом сполуки даного винаходу можна отримати відомими у даній області способами. Наприклад, мічені тритієм сполуки формули (I) можна отримати введенням тритію у конкретну сполуку формули (I), наприклад, каталітичним дегалогенуванням з тритієм. Цей спосіб може включати реакцію відповідного заміщеного галогеном попередника сполуки формули (I) з газоподібним тритієм у присутності підходящого каталізатору, такого як Pd/C, у присутності або відсутності основи. Інші способи приготування мічених тритієм сполук можна знайти в Isotopes in the Physical and

Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Part A) Chapter 6, (1987). Мічені  $^{14}\text{C}$  сполуки можна отримати, використовуючи вихідний матеріал з вуглецем  $^{14}\text{C}$ .

[0143]

(Загальні методики)

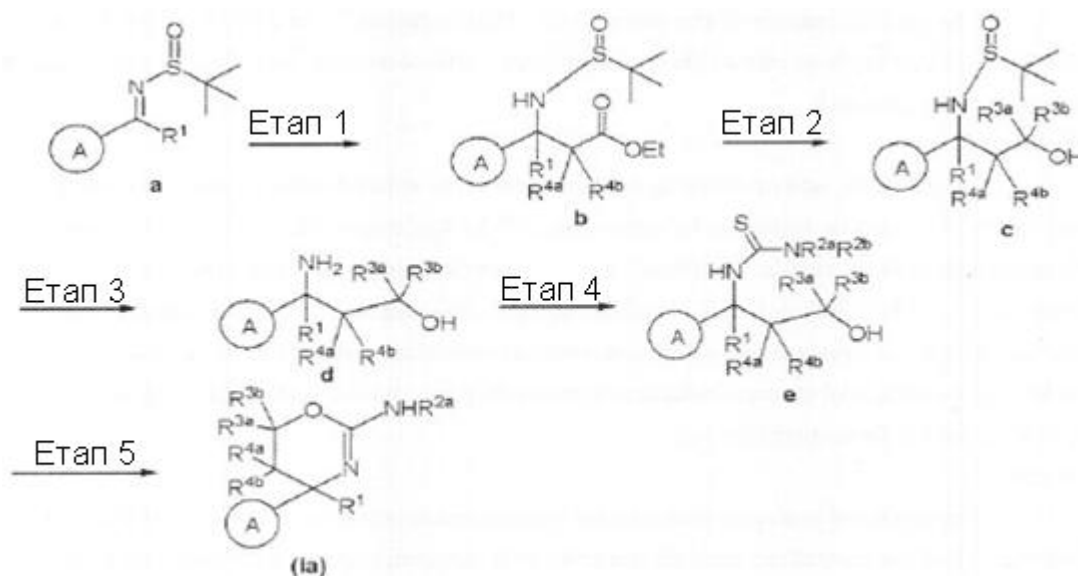
- 5 Сполуки формул (I) та (Ia)-(If) даного винаходу можна отримати способами, описаними нижче. На наступних етапах, коли замісник, що заважає реакції, наприклад, гідроксі, меркапто, аміно, форміл, карбоніл, карбоксі, замісник захищають заздалегідь за одним із способів таких, як ті, що описані в Protective Groups in organic Synthesis, and Theodora W Greene (John Wiley & Sons), і захисна група може бути видалена на будь-якому етапі.

10 [0144]

I) Синтез сполуки (Ia)

[0145]

[Хімічна формула 38]



15

[0146]

де кожне умовне позначення є таким саме, як визначено вище.

Етап 1

- 20 Сполуку **b** можна отримати додаванням титанового реагенту, такого як хлортитану тріізопропоксид до еноляту, який отримують реакцією цільового складного ефіру, такого як етилпропіонат, у присутності основи, такої як літію діізопропіламід, у розчиннику, такому як толуол, дихлорметан та тетрагідрофуран, або змішаному з них розчині, додаючи Сполуку **a**, яку можна отримати відомими способами, та приведенням їх у реакцію при температурі від  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  до  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , у переважно від  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  до  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  протягом 0,1-24 годин, переважно 0,1-12 годин.

25

[0147]

Етап 2

- 30 Сполуку **c** можна отримати додаванням реагенту Грин'єра, такого як метилмагнійбромід, який комерційно доступний або може бути отриманий відомими способами, або відновника, такого як боран, натрій боргідрид та літію алюмогідрид, до сполуки **b** у розчиннику, такому як діоксан, тетрагідрофуран, ефір та толуол, або змішаному з них розчині. Реакція перебігає при від  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  до  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ , у переважно при від  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  до  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , протягом 0,5-48 годин, переважно 1-12 годин.

[0148]

35 Этап 3

Сполуку **d** можна отримати реакцією Сполук **c** у присутності кислоти, такої як соляна кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота та трифтороцтова кислота, у розчиннику, такому як діоксан, метанол та дихлорметан, або змішаному з них розчині при  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ , переважно при  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , протягом 0,5-48 годин, переважно 1-24 годин.

40

[0149]

Етап 4

Сполуку е можна отримати додаванням ізотіоціанату, який має захисну групу, такий як бензоїл ізотіоціанат, який комерційно доступний або який отримують відомими способами, до Сполуки d у розчиннику, такому як діоксан, тетрагідрофуран, толуол та ацетон, або змішаному з них розчині при від -30 до 50 °С, переважно -10-25 °С, протягом 0,1-12 годин, переважно 0,1-3 годин.

[0150]

Етап 5

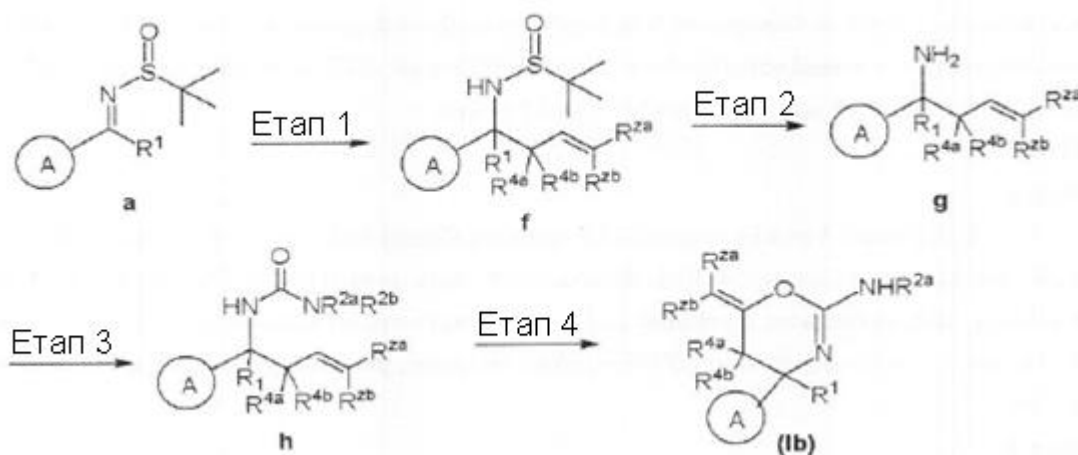
Сполуку (Ia) можна отримати додаванням алкілюючого засобу, такого як метилйодид, діетилсульфат та бензилбромід, до Сполуки е у присутності або відсутності основи, такої як діізопропілетиламін, триетиламін, піридин та натрію гідроксид, у розчиннику, такому як метанол, етанол, диметилформамід та тетрагідрофуран, при 0-200 °С, переважно при 40-150 °С, протягом 1-48 годин, переважно 0,5-24 годин.

[0151]

2) Синтез сполуки (Ib)

[0152]

[Хімічна формула 39]



[0153]

де кожне умовне позначення є таким саме, як визначено вище.

Етап 1

Сполуку f можна отримати додаванням Сполуки а, яку можна отримати відомим способом, до реагенту Грин'єра, такого як алілмагнійбромід, у розчиннику, такому як тлуол, дихлорометан та тетрагідрофуран, або змішаному з них розчині при -80-30 °С, переважно -80-0 °С, протягом 0,1-24 годин, переважно 0,1-12 годин.

[0154]

Етап 2

Сполуку g можна отримати реакцією Сполуки f, яка отримана на Етапі 1, у присутності кислоти, такої як соляна кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота та трифтороцтова кислота, у розчиннику, такому як діоксан, метанол та дихлорометан, або змішаному з них розчині при 0-80 °С, переважно при 0-30 °С, протягом 0,5-48 годин, переважно 1-24 годин.

[0155]

Етап 3

Сполуку h можна отримати додаванням ізоціанату, який має захисну групу, такий як бензоїл ізоціанат, який комерційно доступний або який отримують відомим способом, до Сполуки g у розчиннику, такому як дихлорметан, діоксан, тетрагідрофуран, толуол та ацетон, або змішаному з них розчині при -30-50 °С, переважно при 10-25 °С протягом 0,1-12 годин, переважно 0,1-3 годин.

[0156]

Етап 4

Сполуку (Ib) можна отримати додаванням джерела катіону галогену, такого як йод, бром, N-бромосукцинімід (NBS), до Сполуки h у розчиннику, такому як дихлорметан, при -20-40 °С, переважно при 0-20 °С, протягом 0,1-12 годин, переважно 0,1-6 годин, з наступним додаванням основи, такої як піролідін, піперидин, піперазин та морфолін, при 20-100 °С, переважно при 40-80 °С, протягом 0,1-24 годин, переважно 1-12 годин.

[0157]

3) Синтез сполуки (Ic)

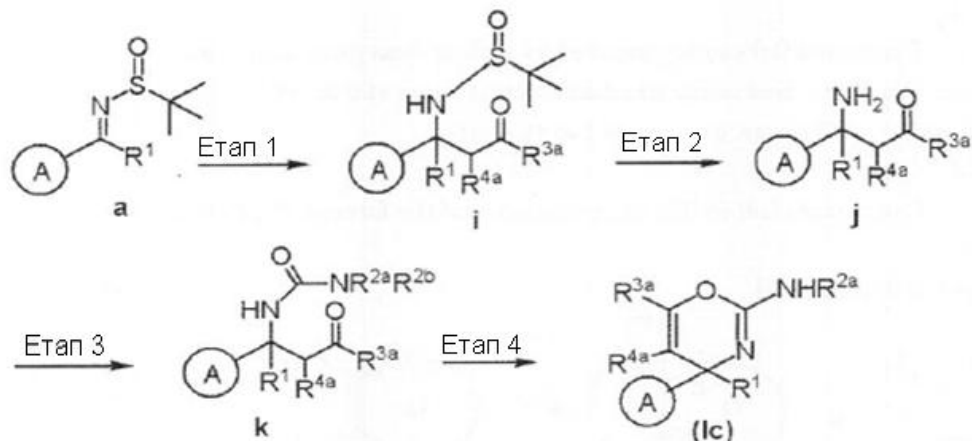
[0158]

[Хімічна формула 40]

5

[0159]

де кожне умовне позначення є таким саме, як визначено вище.



- 10 Сполуку **i** отримують додаванням титанового реагенту, такого як титану тріс(ізопропоксид)хлорид, до еноляту, який можна отримати з цільової карбонільної сполуки, такої як діетил-кетон, у присутності основи, такої як літію діізопропіламід, у розчиннику, такому як толуол, дихлорометан, тетрагідрофуран, або змішаному з них розчині, додаванням Сполуки **a**, яку можна отримати відомими способами, та приведенням їх у реакцію при  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , переважно  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , протягом 0,1-24 годин, переважно 0,1-12 годин.

[0160]

Етап 2

- 20 Сполуку **j** можна отримати реакцією Сполуки **i** у присутності кислоти, такої як соляна кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота та трифтороцтова кислота, у розчиннику, такому як діоксан, метанол та дихлорометан, або змішаному з них розчині при  $0$ - $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ , переважно при  $0$ - $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , протягом 0,5-48 годин, переважно 1-24 годин.

[0161]

Етап 3

- 25 Сполуку **k** можна отримати додаванням ізоціанату, який має захисну групу, такого як бензоїл ізоціанат, який комерційно доступний або який отримують відомими способами, до Сполуки **j** у розчиннику, такому як діоксан, тетрагідрофуран, толуол та ацетон, або змішаному з них розчині та приведенням їх у реакцію при  $30$ - $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ , переважно при  $10$ - $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ , протягом 0,1-12 годин, переважно 0,1-3 годин.

[0162]

- 30 Этап 4

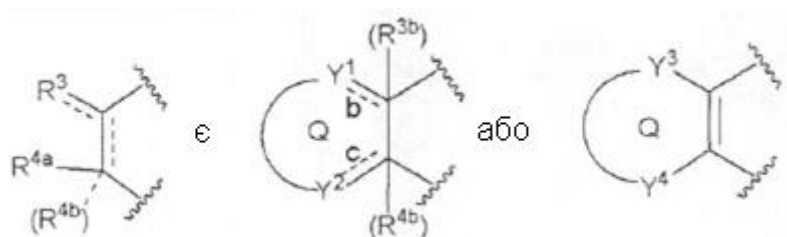
Сполуку (Ic) можна отримати додаванням концентрованої сірчаної кислоти, концентрованої азотної кислоти або подібного та приведенням їх у реакцію при  $0$ - $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ , переважно при  $0$ - $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ , протягом 0,5-24 годин, переважно 1-12 годин.

[0163]

- 35 Сполуки (Id)-(If), тобто сполуки формули (I), де

[0164]

[Хімічна формула 41]



[0165]

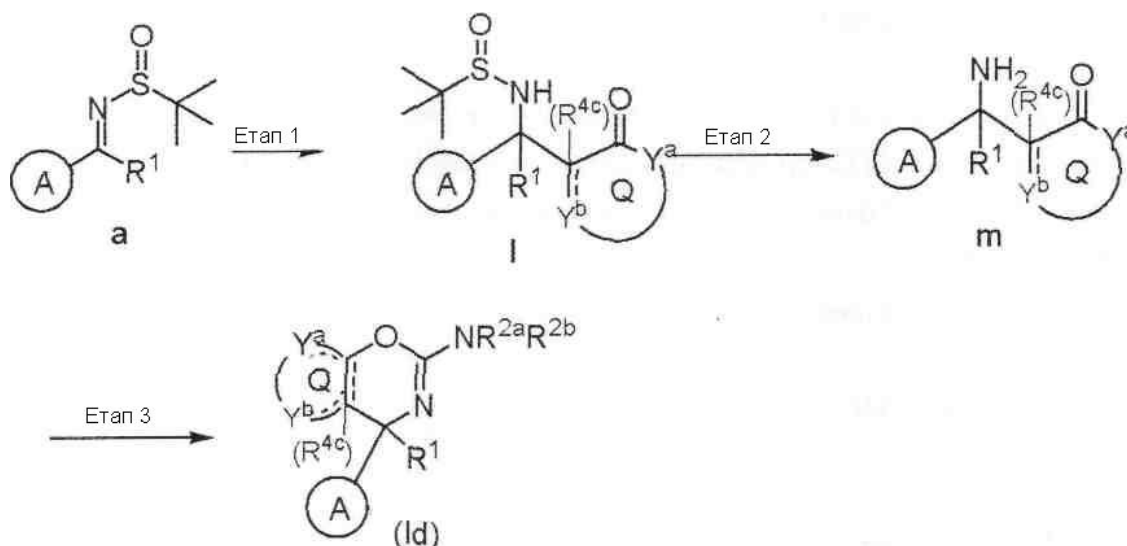
можна отримати, наприклад, методиками, що зазначені нижче.

[0166]

5 4) Синтез Сполуки (Id)

[0167]

[Хімічна формула 42]



10

[0168]

де Y<sup>a</sup> представляє собою Y<sup>1</sup> або Y<sup>3</sup>, Y<sup>b</sup> представляє собою Y<sup>2</sup> або Y<sup>4</sup>, пунктирна лінія відображує присутність або відсутність зв'язку, а кожне з інших умовних позначень є таким саме, як визначено вище.

15 Етап 1

Сполуку I можна отримати додаванням Сполуки а, яку можна отримати відомими способами, до еноляту, який отримують реакцією цільової карбонільної сполуки, такої як цикlopentanон, у присутності основи, такої як літію діізопропіламід, у розчиннику, такому як толуол, дихлорометан та тетрагідрофуран, або або змішаному з них розчині та приведенням їх у реакцію при -80-30 °С, переважно -80-0 °С, протягом 0,1-24 годин, переважно 0,1-12 годин.

20

[0169]

Етап 2

Сполуку m можна отримати реакцією сполуки I у присутності кислоти, такої як соляна кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота або трифтороцтова кислота, у розчиннику, такому як діоксан, метанол та дихлорометан, або змішаному з них розчині при 0-80 °С, переважно при 0-30 °С, протягом 0,5-48 годин, переважно 1-24 годин.

25

[0170]

Етап 3

Сполуку (Id) отримують додаванням ізоціанату, який має захисну групу, такого як бензоїл ізоціанат, який комерційно доступний або який отримують відомими способами, до сполуки m та приведенням їх у реакцію при -30-50 °С, переважно -10-25 °С, протягом 0,1-12 годин, переважно 0,1-3 годин, у розчиннику, такому як діоксан, тетрагідрофуран, толуол та ацетон, або змішаному з них розчині, додаванням концентрованої сірчаної кислоти або концентрованої азотної кислоти, з подальшою реакцією при 0-100 °С, переважно 0-60 °С, протягом 0,5-24 годин, переважно 1-12 годин.

35

[0171]

Сполуку (Id), де пунктирна лінія означає відсутність зв'язку, можна отримати приготуванням Сполуки (Id), де будь-яка з пунктирних ліній означає присутність зв'язку, з наступним додаванням водню при стандартних умовах.

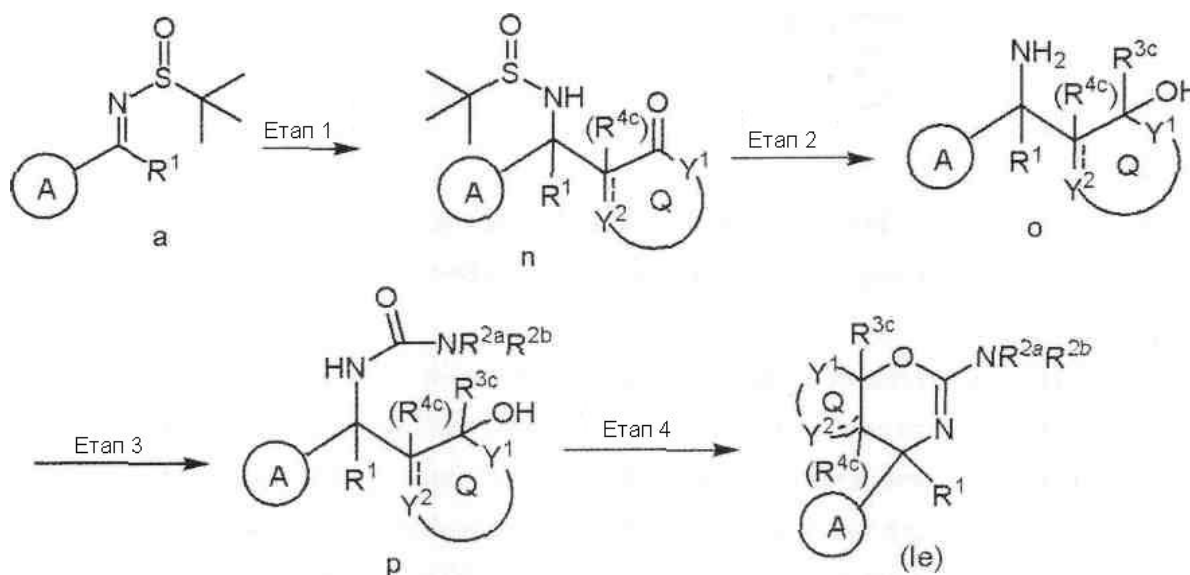
40

[0172]

5) Синтез сполуки (Ie)

[0173]

[Хімічна формула 43]



5 [0174]

де кожне умовне позначення є таким саме, як визначено вище.

Етап 1

Сполуку п можна отримати додаванням Сполуки а, яку можна отримати відомими способами, до еноляту, який отримують реакцією цільової карбонільної сполуки, такої як цикlopentanон, у присутності основи, такої як літію діізопропіламід, у розчиннику, такому як толуол, дихлорометан та тетрагідрофуран, або змішаному з них розчині при -80-30 °С, переважно при -80-0 °С, протягом 0,1-24 годин, переважно 0,1-12 годин.

[0175]

Етап 2

Сполуку о можна отримати додаванням реагенту Грин'єра, такого як метилмагнійбромід, який комерційно доступний або який отримують відомими способами, до Сполуки п у розчиннику, такому як діоксан, тетрагідрофуран, ефір та толуол, або змішаному з них розчині та приведенням у реакцію при -80-80 °С, переважно -20-30 °С, протягом 0,5-48 годин, переважно 1-12 годин, з наступною реакцією у присутності кислоти, такої як соляна кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота або трифтороцтова кислота, при 0-80 °С, переважно при 0-30 °С, протягом 0,5-48 годин, переважно 1-24 годин.

[0176]

Етап 3

Сполуку р можна отримати додаванням ізоціанату, який має захисну групу, таку як бензоїл ізоціанат, який комерційно доступний або який отримують відомими способами, до Сполуки о, приведенням у реакцію при -30-50 °С, переважно при 10-25 °С, протягом 0,1-12 годин, переважно 0,1-3 годин, у розчиннику, такому як діоксан, тетрагідрофуран, толуол та ацетон, або змішаному з них розчині, та потім додаванням концентрованої сірчаної кислоти або концентрованої азотної кислоти, з наступним реагуванням при 0-100 °С, переважно при 0 °С-60 °С, протягом 0,5-24 годин, переважно 1-12 годин.

[0177]

Етап 4

Сполуку (le) можна отримати додаванням оксалілхлориду, тіонілхлориду або подібного та каталітичної кількості N, N-диметилформаміду або додаванням хлоруючого реагенту, такого як хлор-2-триметилпропеніламін, до Сполуки р у розчиннику, такому як дихлорометан, тетрагідрофуран та толуол, та приведенням їх у реакцію при 0-100 °С, переважно 10-50 °С, протягом 0,5-72 годин, переважно 0,5-6 годин.

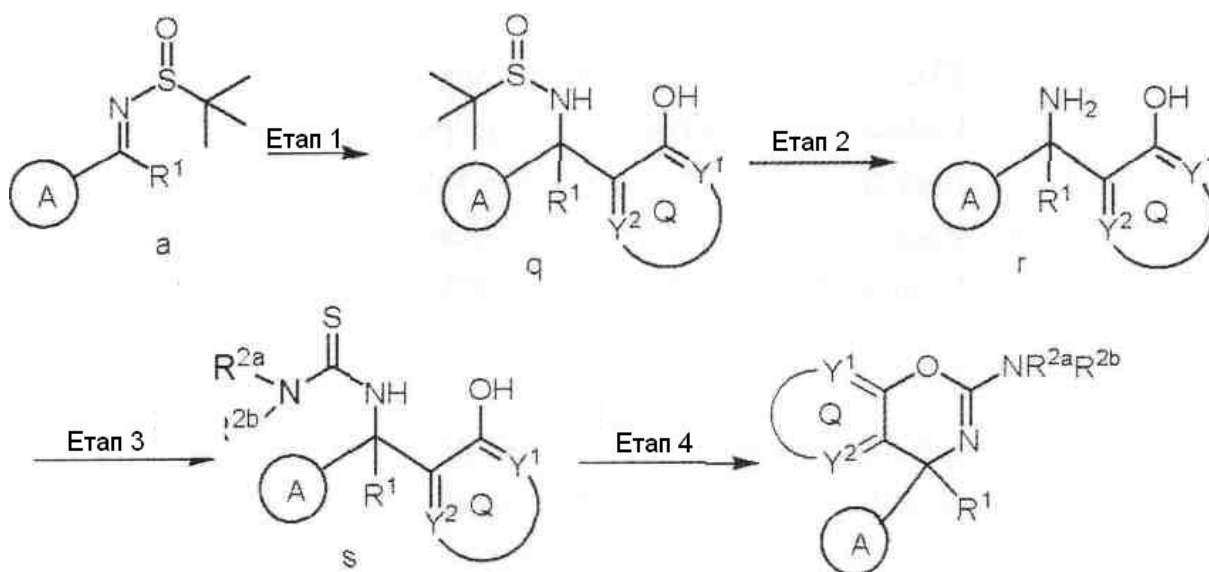
[0178]

6) Синтез сполуки (lf)

40

[0179]

[Хімічна формула 44]



5

(If)

[0180]

де кожне умовне позначення є таким саме, як визначено вище.

Етап 1

10 Сполуку **q** отримують додаванням Сполуки **a**, яка може бути отримана відомими способами, до реагенту Грин'єра, такого як фенолмагнійбромід, який має факультативно захищену гідроксі-групу в орто положенні, або літєвий реагент, такий як піридиллітій, який має факультативно захищену гідроксі-групу в орто положенні, та приведенням їх у реакцію у розчиннику, такому як толуол, диетилетер та тетрагідрофуран, або змішаному з них розчині при -80-30 °С, переважно -80-0 °С, протягом 0,1-24 годин, переважно 0,1-12 годин, з наступним видаленням захисної групи гідроксі-групи відомими способами.

15

[0181]

Етап 2

20 Сполуку **r** можна отримати реакцією Сполуки **q** у присутності кислоти, такої як соляна кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота або трифтороцтова кислота, у розчиннику, такому як діоксан, метанол та дихлорометан, або змішаному з них розчині при 0 °С-80 °С, переважно при 0 °С-30 °С, протягом 0,5-48 годин, переважно 1-24 годин.

Етап 3

25 Сполуку **s** можна отримати додаванням ізотіоціанату, який має захисну групу, який комерційно доступний або який отримують відомими способами, такий як бензоїл ізотіоціанат, та приведенням їх у реакцію у розчиннику, такому як діоксан, тетрагідрофуран, толуол та ацетон, або змішаному з них розчині при -30 °С-50 °С, переважно при -10 °С-25 °С, протягом 0,1-12 годин, переважно 0,1-3 годин.

[0182]

Етап 4

30 Сполуку (If) отримують реакцією Сполуки **s** з алкілюючим засобом, таким як метилйодид, диетилсульфат та бензилбромід, у присутності або відсутності основи, такої як діізопропілетиламін, триетиламін, піридин, натрію гідроксид, у розчиннику, такому як метанол, етанол, диметилформамід та тетрагідрофуран, при 0 °С-200 °С, переважно 40 °С-150 °С, протягом 1-48 годин, переважно 0,5-24 годин.

35

[0183]

В усіх вищевказаних етапах порядок здійснення етапів може бути відповідним чином змінений, а кожен проміжний продукт може бути виділений та застосований у наступному етапі.

[0184]

7) Перетворення замісника

40

Вищезазначені Сполуки (Ia) - (If) та сполуки, де кільце **A** заміщене різними замісниками, наприклад, В-З- група кільця або подібне, можуть бути отримані відповідно до вищезазначеного способу або відомими способами, такими як способи, що описані у Патентному документі 2, Патентному документі 3, Патентному документі 4 та подібних.

[0185]

Крім того, оптично активний ізомер сполуки (I) можна отримати із застосуванням оптично активної сполуки в якості вихідного матеріалу, через асиметричний синтез на відповідному етапі для отримання оптично активного проміжного продукту або оптичним розщепленням рацемату проміжного продукту або цільової сполуки на відповідному етапі. Спосіб оптичного розщеплення включає вилучення оптичного ізомеру з застосуванням оптично активної колонки, кінетичного оптичного розщеплення з застосуванням ферментативних реакцій або подібне, кристалізації та розділення діастереомерів через утворення солі з застосуванням хіральних кислот або хіральних основ, вибіркової кристалізації або подібного.

[0186]

Конкретні варіанти здійснення даного винаходу описані нижче. Кожне умовне позначення є таким саме, як визначено вище.

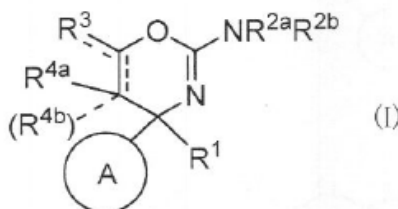
[0187]

(A)

У формулі (I) ілюструється наступне.

[188]

[Хімічна формула 45]



[0189]

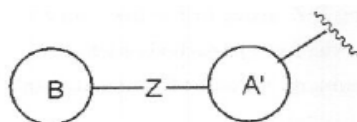
Кільце A включає заміщений карбоцикл або заміщений або незаміщений гетероцикл.

[0190]

Кільце A включає

[0191]

[Хімічна формула 46]

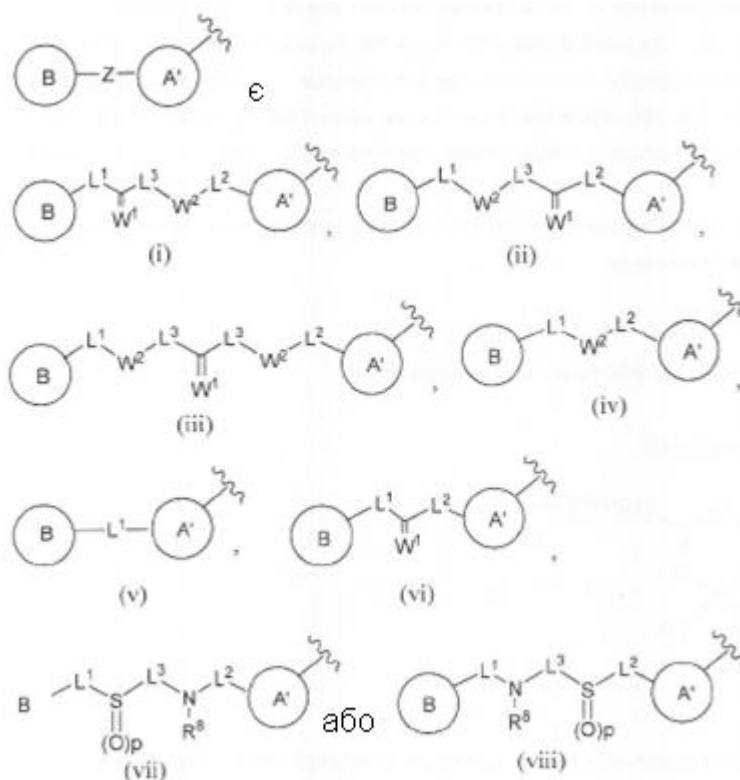


[0192]

де

[0193]

[Хімічна формула 47]



[0194]

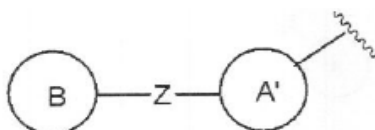
- Кільце A" та кільце B кожне незалежно представляє собою заміщений або незаміщений карбоцикл або заміщений або незаміщений гетероцикл, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup> та L<sup>3</sup> кожний незалежно представляє собою зв'язок, заміщений або незаміщений алкінілен, заміщений або незаміщений алкенілен або заміщений або незаміщений алкінілен, = W<sup>1</sup> представляє собою =O, =S або =NR<sup>9</sup>, W<sup>2</sup> представляє собою O, S або N(R<sup>8</sup>), R<sup>8</sup> представляє собою водень, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений алкініл, або заміщений або незаміщений ацил, R<sup>9</sup> представляє собою водень, гідроксі, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений алкініл, або заміщений або незаміщений ацил, коли кільце A представляє собою (i), тоді структурний атом вуглецю L<sup>1</sup> та структурний атом вуглецю L<sup>2</sup> або структурний атом вуглецю L<sup>1</sup> та атом азоту W<sup>2</sup> можуть бути зв'язаними з заміщеним або незаміщеним алкіленом для формування кільця, коли кільце A представляє собою (ii), тоді структурний атом вуглецю L<sup>1</sup> та структурний атом вуглецю L<sup>2</sup> або атом азоту W<sup>2</sup> та структурний атом вуглецю L<sup>2</sup> можуть бути зв'язаними з заміщеним або незаміщеним алкіленом для формування кільця, коли кільце A представляє собою (iii), тоді два атоми азоту W<sup>2</sup> можуть бути зв'язаними з заміщеним або незаміщеним алкіленом для формування кільця, коли кільце A представляє собою (vi), тоді структурний атом вуглецю L<sup>1</sup> та структурний атом вуглецю L<sup>2</sup> можуть бути зв'язаними з заміщеним або незаміщеним алкіленом для формування кільця, р дорівнює 1 або 2, та коли присутні декілька L<sup>3</sup>, декілька W<sup>2</sup> або декілька R<sup>9</sup>, кожен з них може незалежно бути відмінним.

[0195]

Кільце A включає

[0196]

[Хімічна формула 48]

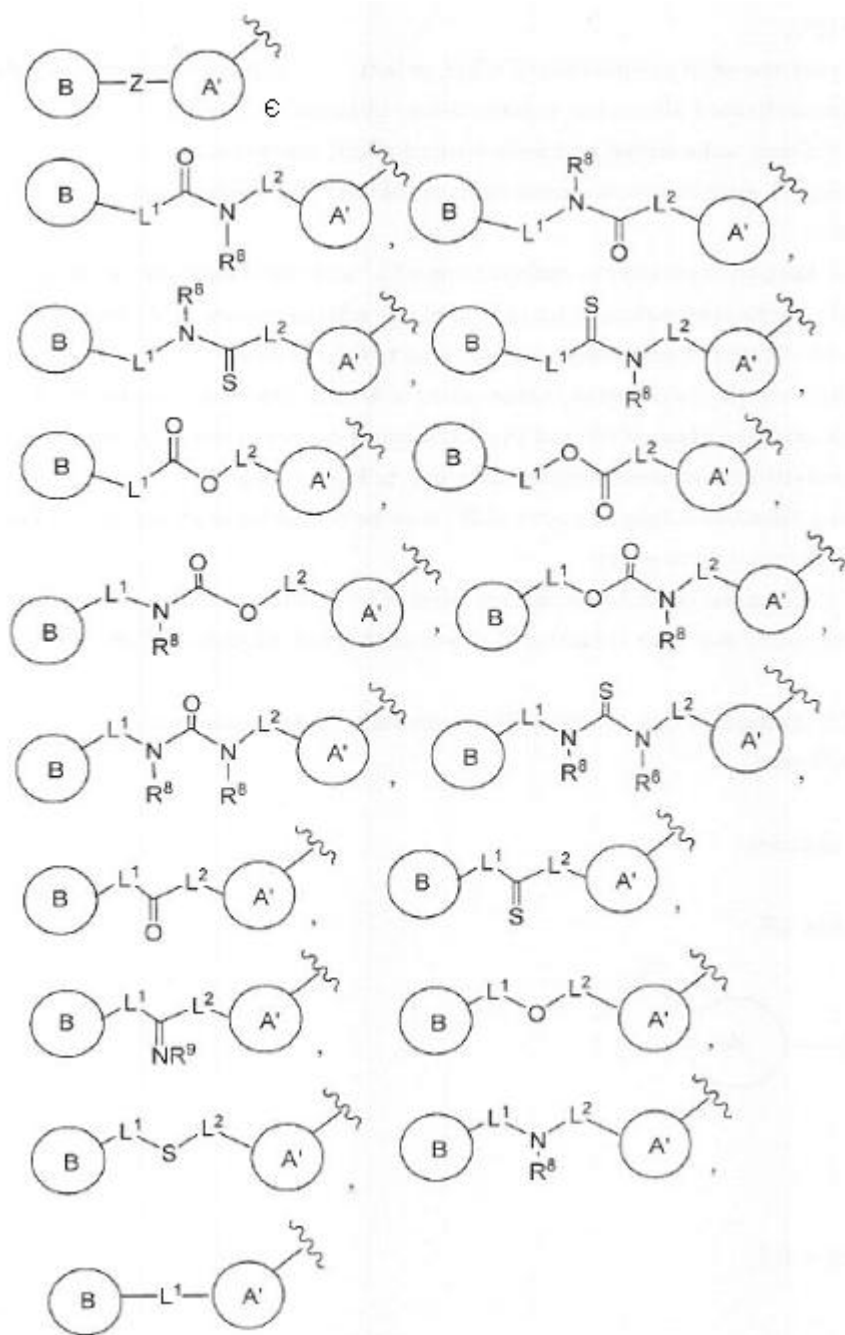


[0197]

де

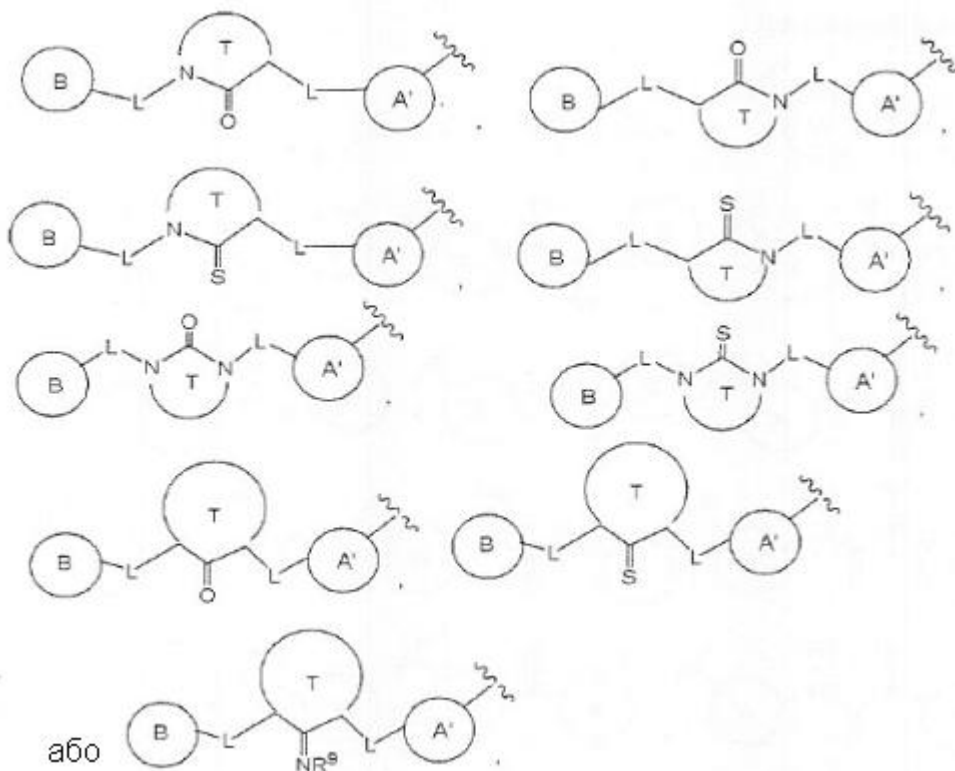
[0198]

[Хімічна формула 49]



[0199]

[Хімічна формула 50]



5 [0200]

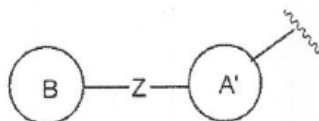
де L кожний незалежно представляє собою зв'язок, заміщений або незаміщений алкілен, заміщений або незаміщений алкенілен, заміщений або незаміщений алкінілен, кільце T представляє собою кільце, яке може бути заміщеним групою(ами), вибраною з групи замісників  $\alpha$ , а кожне з інших умовних позначень є таким саме, як визначено вище.

10 [0201]

Кільце A включає

[0202]

[Хімічна формула 51]

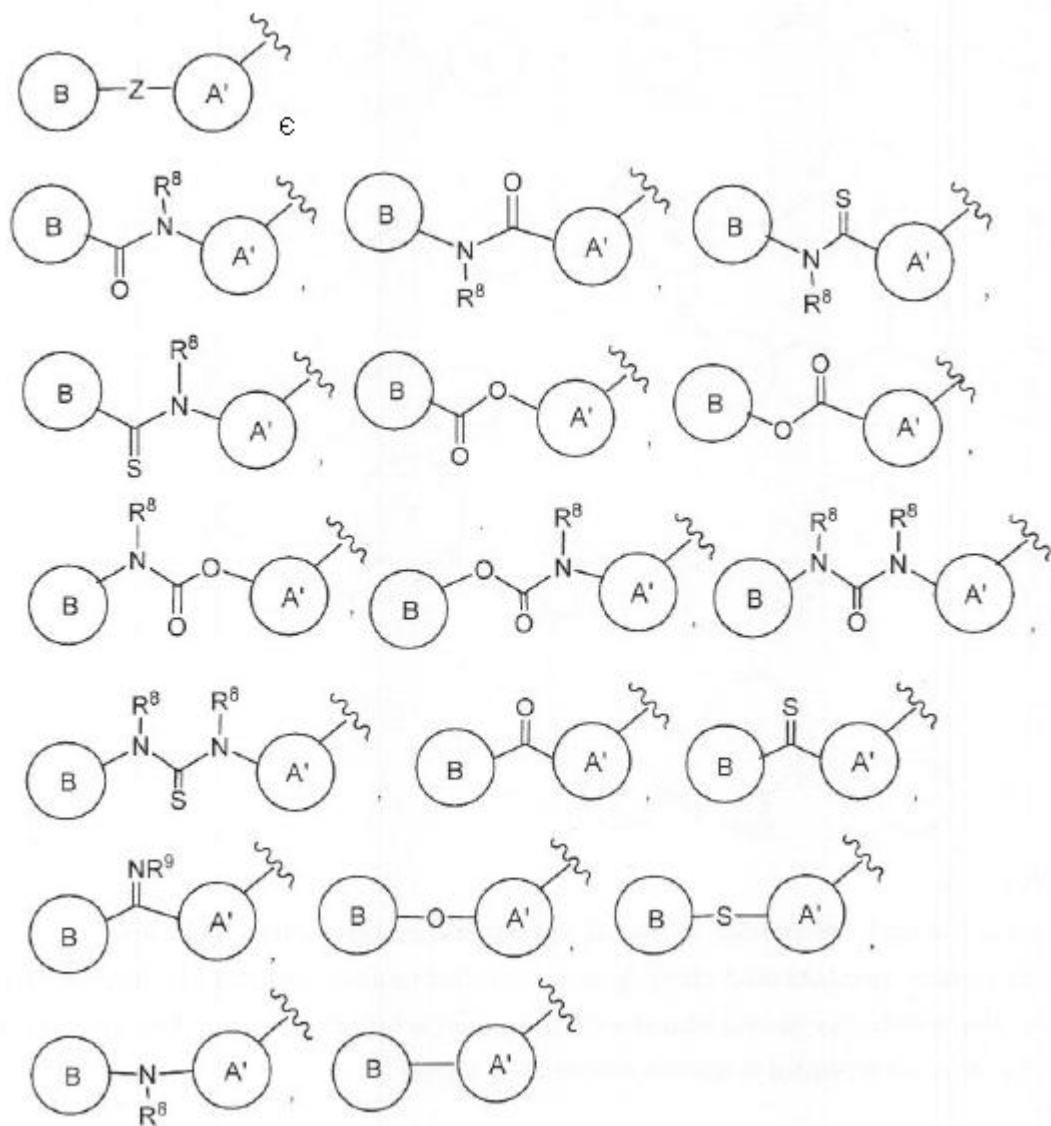


15 [0203]

де

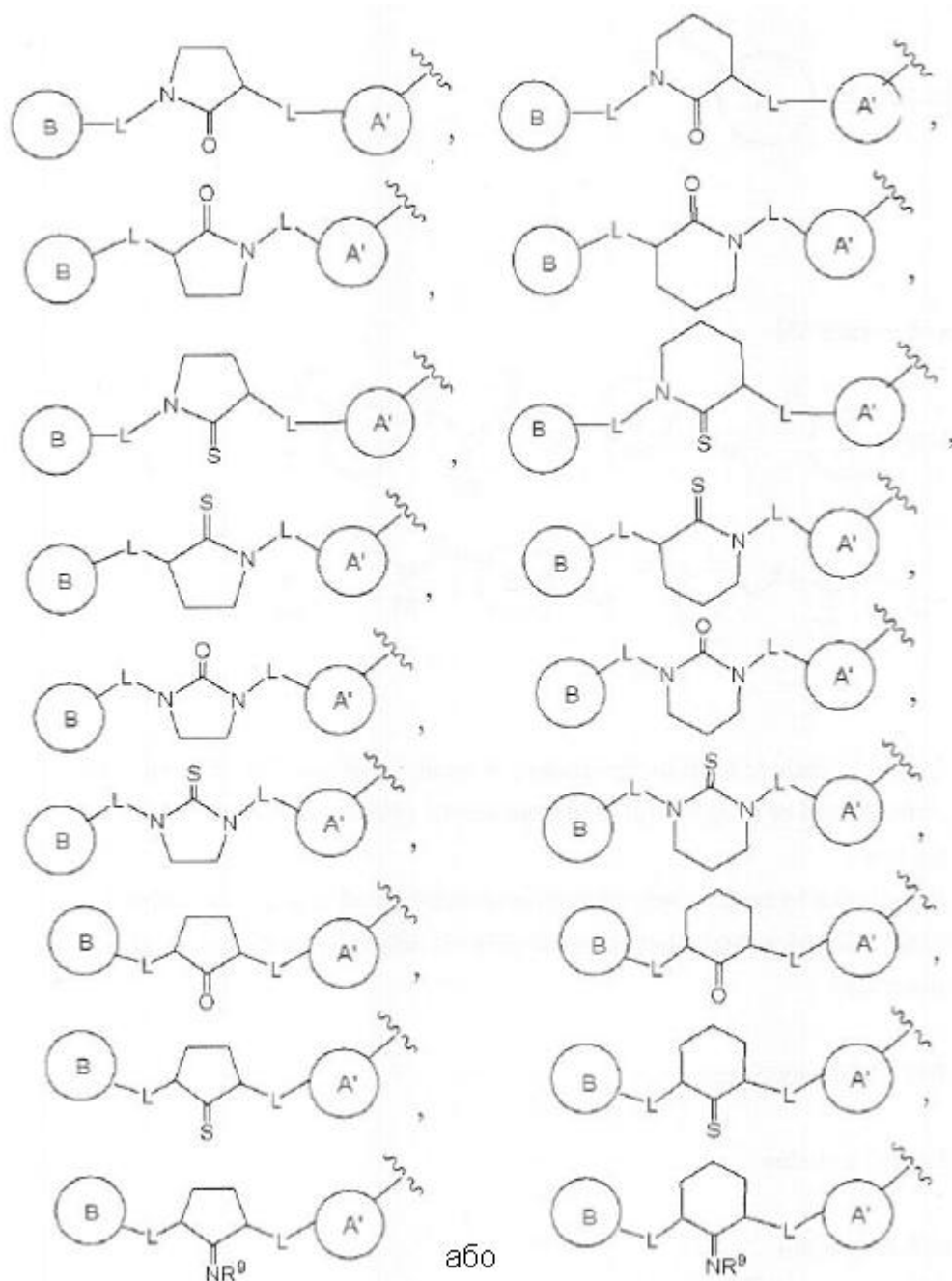
[0204]

[Хімічна формула 52]



[0205]

[Хімічна формула 53]



5

[0206]

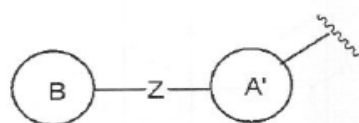
[0207]

Кільце А включає

[0208]

10

[Хімічна формула 54]

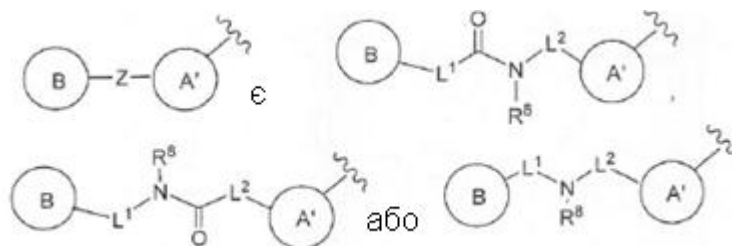


[0209]

де

[0210]

[Хімічна формула 55]



5

[0211]

[0212]

$L^1$  та  $L^2$  кожний незалежно включає зв'язок, заміщений або незаміщений алкілен, заміщений або незаміщений алкенілен або заміщений або незаміщений алкінілен, та

10  $R^8$  включає водень, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений алкініл, або заміщений або незаміщений ацил.

[0213]

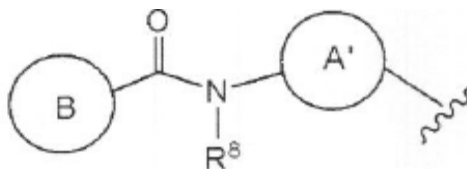
 $R^8$  включає водень.

[0214]

15 Кільце A включає

[0215]

[Хімічна формула 56]



20

[0216]

[0217]

Кільце A" та кільце B кожне незалежно включає заміщений або незаміщений карбоцикл або заміщений або незаміщений гетероцикл.

25

[0218]

Кільце A" представляє собою, наприклад, заміщений або незаміщений бензол, та кільце B представляє собою заміщений або незаміщений піридин, заміщений або незаміщений піримідин, або заміщений або незаміщений піразин.

[0219]

30

$R^1$  включає заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений алкініл, заміщений або незаміщений ацил, ціано, карбоксі, заміщений або незаміщений алкоксикарбоніл, заміщений або незаміщений алкенілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений алкінілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений карбамоїл, заміщений або незаміщений тіокарбамоїл, заміщену або незаміщену карбоциклічну групу, або заміщену або незаміщену гетероциклічну групу.

35

[0220]

$R^1$  включає заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений алкініл, ціано, заміщену або незаміщену карбоциклічну групу, або заміщену або незаміщену гетероциклічну групу.

40

[0221]

 $R^1$  представляє собою, наприклад, C1-C3 незаміщений алкіл.

[0222]

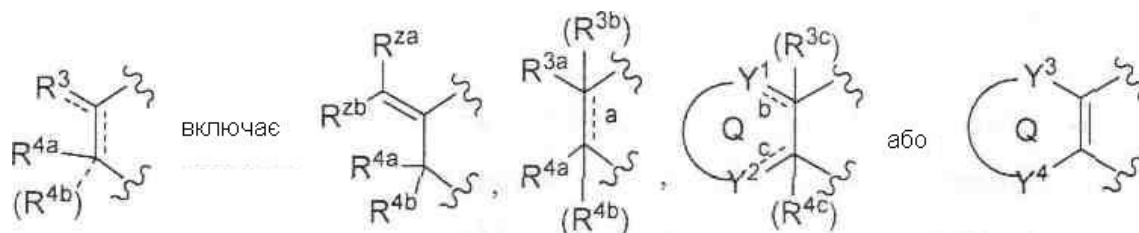
45  $R^{2a}$  та  $R^{2b}$  кожний незалежно представляє собою водень, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений ацил, заміщений або незаміщений алкоксикарбоніл або заміщений або незаміщений карбамоїл.

[0223]

 $R^{2a}$  та  $R^{2b}$ , наприклад, обидва представляють собою водень.

[0224]

[Хімічна формула 57]



5 (r-a) (r-b) (r-c) (r-d)

[0225]

[0226]

Як один з аспектів у замісника (r-a),  $R^{za}$  та  $R^{zb}$  кожний незалежно включає водень, галоген, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений алкініл, заміщений або незаміщений алкоксі, заміщений або незаміщений алкенілоксі, заміщений або незаміщений алкінілоксі, заміщений або незаміщений алкілтіо, заміщений або незаміщений алкенілтіо, заміщений або незаміщений алкінілтіо, заміщений або незаміщений ацил, карбоксі, заміщений або незаміщений алкоксикарбоніл, заміщений або незаміщений алкенілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений алкінілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений аміно, заміщений або незаміщений карбамоїл, заміщений або незаміщений тіокарбамоїл, заміщену або незаміщену карбоциклічну групу, заміщений або незаміщений карбоциклілоксі, заміщений або незаміщений карбоциклілтіо, заміщений або незаміщений карбоциклілоксикарбоніл, заміщену або незаміщену гетероциклічну групу, заміщений або незаміщений гетероциклілоксі, заміщений або незаміщений гетероциклілтіо, або заміщений або незаміщений гетероциклілоксикарбоніл, або  $R^{za}$  та  $R^{zb}$  разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть утворювати заміщений або незаміщений карбоцикл або заміщений або незаміщений гетероцикл.

[0227]

Як один з аспектів у замісника (r-a), приклади  $R^{za}$  та  $R^{zb}$  кожний незалежно представляє собою водень, галоген та заміщений або незаміщений алкіл, або  $R^{za}$  та  $R^{zb}$  разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть утворювати заміщений або незаміщений карбоцикл.

[0228]

Як один з аспектів замісника (r-a), приклади  $R^{za}$  та  $R^{zb}$  кожний незалежно представляє собою водень, галоген та заміщений або незаміщений алкіл.

[0229]

Як один з аспектів замісника (r-b), пунктирна а означає, наприклад, присутність зв'язку.

Як один з аспектів замісника (r-b), пунктирна лінія а означає, наприклад, відсутність зв'язку.

Як один з аспектів замісника (r-b),  $R^{3a}$  та  $R^{3b}$  кожний незалежно представляє собою водень, галоген, гідроксі, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений алкініл, заміщений або незаміщений алкоксі, заміщений або незаміщений алкенілоксі, заміщений або незаміщений алкінілоксі, заміщений або незаміщений алкілтіо, заміщений або незаміщений алкенілтіо, заміщений або незаміщений алкінілтіо, заміщений або незаміщений ацил, заміщений або незаміщений ацилоксі, ціано, нітро, карбоксі, заміщений або незаміщений алкоксикарбоніл, заміщений або незаміщений алкенілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений алкінілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений аміно, заміщений або незаміщений карбамоїл, заміщений або незаміщений тіокарбамоїл, заміщений або незаміщений сульфамойл, заміщений або незаміщений алкілсульфініл, заміщений або незаміщений алкенілсульфініл, заміщений або незаміщений алкінілсульфініл, заміщений або незаміщений алкілсульфоніл, заміщений або незаміщений алкенілсульфоніл, заміщений або незаміщений алкінілсульфоніл, заміщену або незаміщену карбоциклічну групу, заміщений або незаміщений карбоциклілоксі, заміщений або незаміщений карбоциклілтіо, заміщений або незаміщений карбоциклілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений карбоциклілсульфініл, заміщений або незаміщений карбоциклілсульфоніл, заміщену або незаміщену гетероциклічну групу, заміщений або незаміщений гетероциклілоксі, заміщений або незаміщений гетероциклілтіо, заміщений або незаміщений гетероциклілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений гетероциклілсульфініл або заміщений або незаміщений гетероциклілсульфоніл, або  $R^{3a}$  та  $R^{3b}$  разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть утворювати заміщений або незаміщений карбоцикл або заміщений або



незаміщений карбоциклісульфініл, заміщений або незаміщений карбоциклісульфоніл, заміщену або незаміщену гетероциклічну групу, заміщений або незаміщений гетероциклілоксі, заміщений або незаміщений гетероциклілтіо, заміщений або незаміщений гетероциклілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений гетероциклісульфініл або заміщений або незаміщений гетероциклісульфоніл,  $R^{4a}$  та  $R^{4b}$  разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть утворювати заміщений або незаміщений карбоцикл або заміщений або незаміщений гетероцикл, та коли пунктирна лінія а означає присутність зв'язку, тоді  $R^{4b}$  відсутній, та коли пунктирна лінія с означає присутність зв'язку, тоді  $R^{4c}$  відсутній.

[0235]

Як один з аспектів замісників (r-a), (r-b), або (r-c),  $R^{4a}$ ,  $R^{4h}$  та  $R^{4c}$  кожний незалежно представляє собою, наприклад, водень, галоген, гідроксі, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений алкеніл або заміщений або незаміщений алкініл, та коли пунктирна лінія а означає присутність зв'язку, тоді  $R^{4b}$  відсутній, та коли пунктирна лінія с означає присутність зв'язку, тоді  $R^{4c}$  відсутній.

[0236]

Як один з аспектів замісника (r-a), наприклад, обидва  $R^{4a}$  та  $R^{4b}$  представляють собою водень.

Як один з аспектів замісника (r-b), наприклад, обидва  $R^{4a}$  та  $R^{4b}$  представляють собою водень, та пунктирна лінія а означає відсутність зв'язку.

Як один з аспектів замісника (r-b),  $R^{4a}$  представляє собою, наприклад, водень, та пунктирна лінія а означає присутність зв'язку.

[0237]

Як один з аспектів замісника (r-c),  $R^{4c}$  представляє собою, наприклад, водень, та пунктирна лінія с означає відсутність зв'язку.

Як один з аспектів замісника (r-c),  $R^{4c}$ , наприклад, відсутній, та пунктирна лінія с означає присутність зв'язку.

[0238]

Як один з аспектів замісників (r-c) або (r-d), кільце Q представляє собою, наприклад, заміщений або незаміщений карбоцикл або заміщений або незаміщений гетероцикл.

[0239]

Як один з аспектів замісника (r-c),  $Y^1$  та  $Y^2$  кожний незалежно представляє собою  $-C(R^5)(R^6)$ ,  $-C(R^5)=$ ,  $-N(R^7)-$ ,  $-N=$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$  або  $-O-$ .

[0240]

Як один з аспектів замісника (r-c),  $Y^1$  та  $Y^2$ , наприклад, кожний незалежно представляє собою  $-C(R^5)(R^6)-$  або  $-C(R^5)=$ .

[0241]

Як один з аспектів замісника (r-d),  $Y^3$  та  $Y^4$  кожний незалежно представляє собою  $-C(R^5)(R^6)-$ ,  $-N(R^7)-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$  або  $-O-$ .

[0242]

Як один з аспектів замісника (r-d),  $Y^3$  та  $Y^1$ , наприклад, кожний незалежно представляє собою  $-C(R^5)(R^6)-$ .

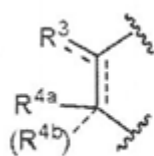
[0243]

Як один з аспектів замісників (r-c) або (r-d),  $R^5$  та  $R^6$ , наприклад, кожний незалежно представляє собою водень, галоген, гідроксі, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений алкініл, заміщений або незаміщений алкоксі, заміщений або незаміщений алкенілоксі, заміщений або незаміщений алкінілоксі, заміщений або незаміщений алкілтіо, заміщений або незаміщений алкенілтіо, заміщений або незаміщений алкінілтіо, заміщений або незаміщений ацил, заміщений або незаміщений ацилоксі, ціано, нітро, карбоксі, заміщений або незаміщений алкоксикарбоніл, заміщений або незаміщений алкенілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений алкінілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений аміно, заміщений або незаміщений карбамоїл, заміщений або незаміщений тіокарбамоїл, заміщений або незаміщений сульфамойл, заміщений або незаміщений алкілсульфініл, заміщений або незаміщений алкенілсульфініл, заміщений або незаміщений алкінілсульфініл, заміщений або незаміщений алкілсульфоніл, заміщений або незаміщений алкінілсульфоніл, заміщену або незаміщену карбоциклічну групу, заміщений або незаміщений карбоциклілоксі, заміщений або незаміщений карбоциклілтіо, заміщений або незаміщений карбоциклілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений карбоциклілсульфініл, заміщений або незаміщений карбоциклілсульфоніл, заміщену або незаміщену гетероциклічну групу, заміщений або незаміщений гетероциклілоксі, заміщений або незаміщений гетероциклілтіо, заміщений або незаміщений

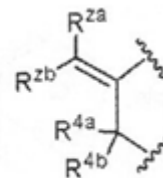


Як один з аспектів замісників (r-c) або (r-d),  $R^7$  представляє собою, наприклад, водень, галоген, гідроксі, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений ацил, ціано, карбокси, заміщений або незаміщений алкоксикарбоніл, або заміщений або незаміщений карбамоїл.

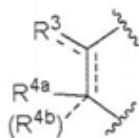
5 [0249]  
[Хімічна формула 58]



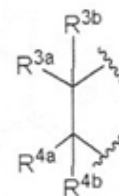
є, наприклад,



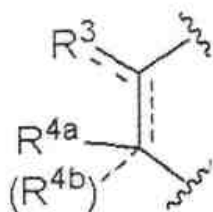
10 [0250]  
[0251]  
[Хімічна формула 59]



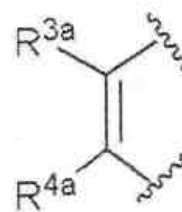
є, наприклад,



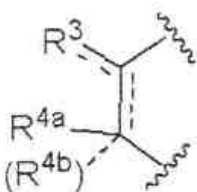
15 [0252]  
[0253]  
[Хімічна формула 60]



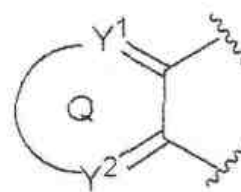
є, наприклад,



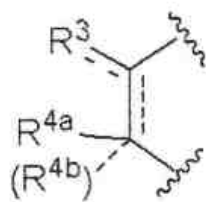
20 [0254]  
[0255]  
[Хімічна формула 61]



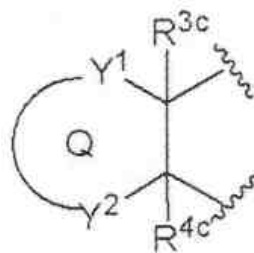
є, наприклад,



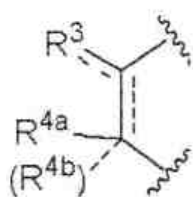
25 [0256]  
[0257]  
[Хімічна формула 62]



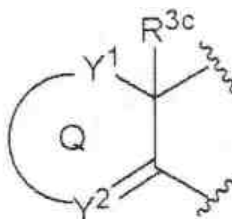
є, наприклад,



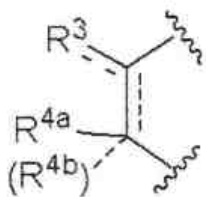
5 [0258]  
[0259]  
[Хімічна формула 63]



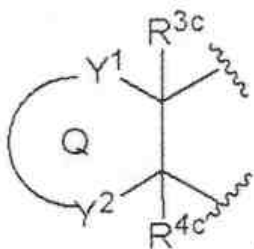
є, наприклад,



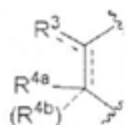
10 [0260]  
[0261]  
[Хімічна формула 64]



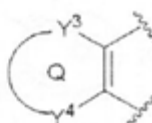
є, наприклад,



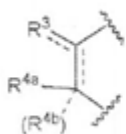
15 [0262]  
[0263]  
[Хімічна формула 65]



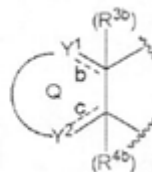
є, наприклад,



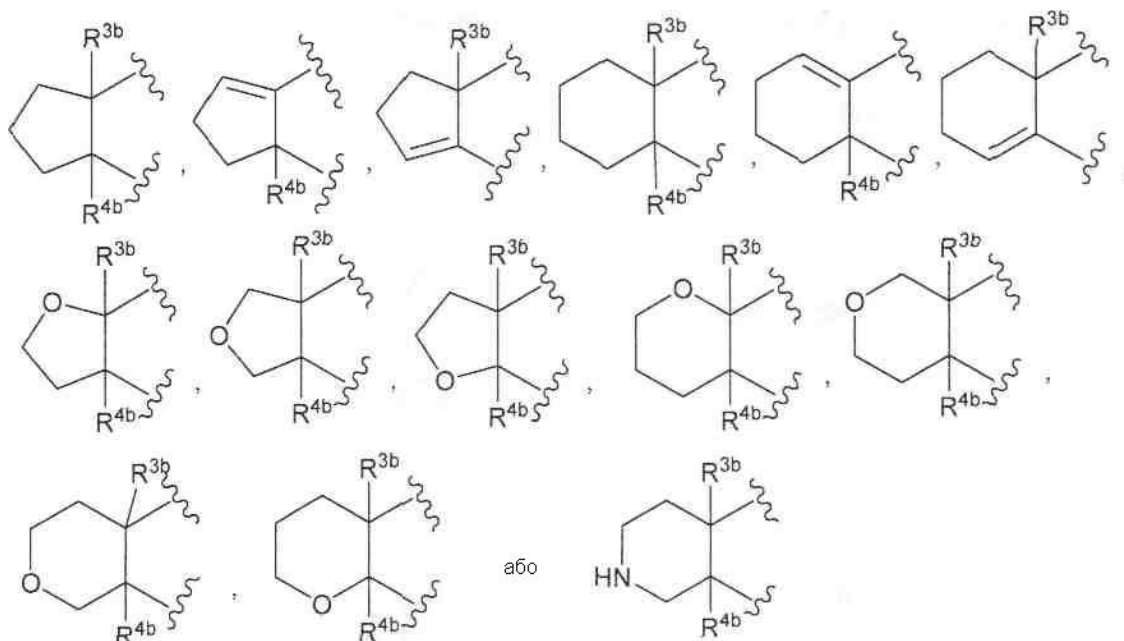
20 [0264]  
[0265]  
[Хімічна формула 66]



є, наприклад,



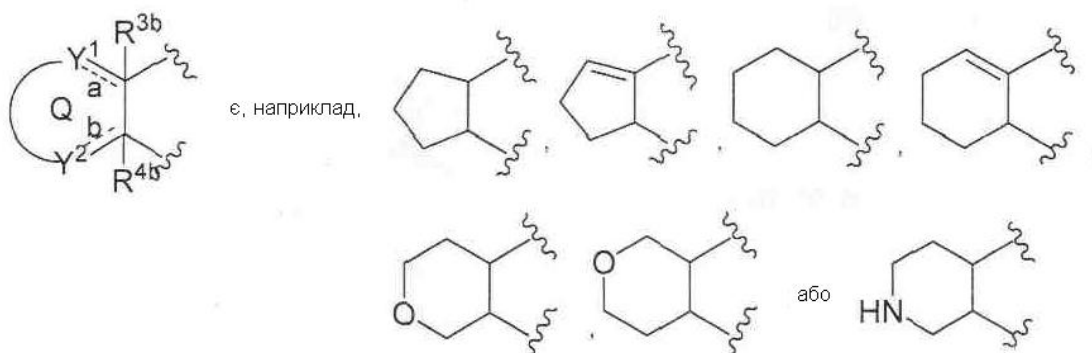
25 [0266]  
та, більш конкретно,  
[Хімічна формула 67]



- [0268]  
 Будь-яке доступне положення у цих групах може бути заміщене одним або декількома замісниками, вибраний з групи замісників  $\alpha$ , незаміщеного алкілу та алкілу, заміщеного одним або декількома замісниками, вибраними з групи замісників  $\alpha$ .

[0269]

[Хімічна формула 68]



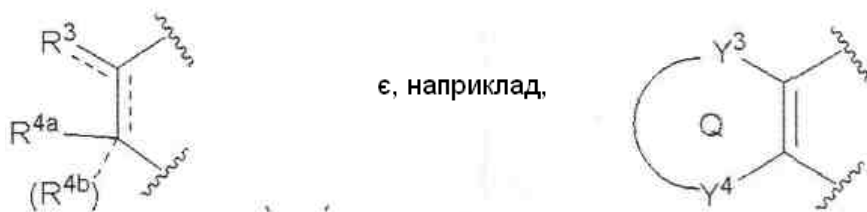
10

[0270]

- Будь-яке доступне положення у цих групах може бути заміщене одним або декількома замісниками, вибраними з групи замісників  $\alpha$ , незаміщеного алкілу та алкілу, заміщеного одним або декількома замісниками, вибраними з групи замісників  $\alpha$ .

[0271]

[Хімічна формула 69]



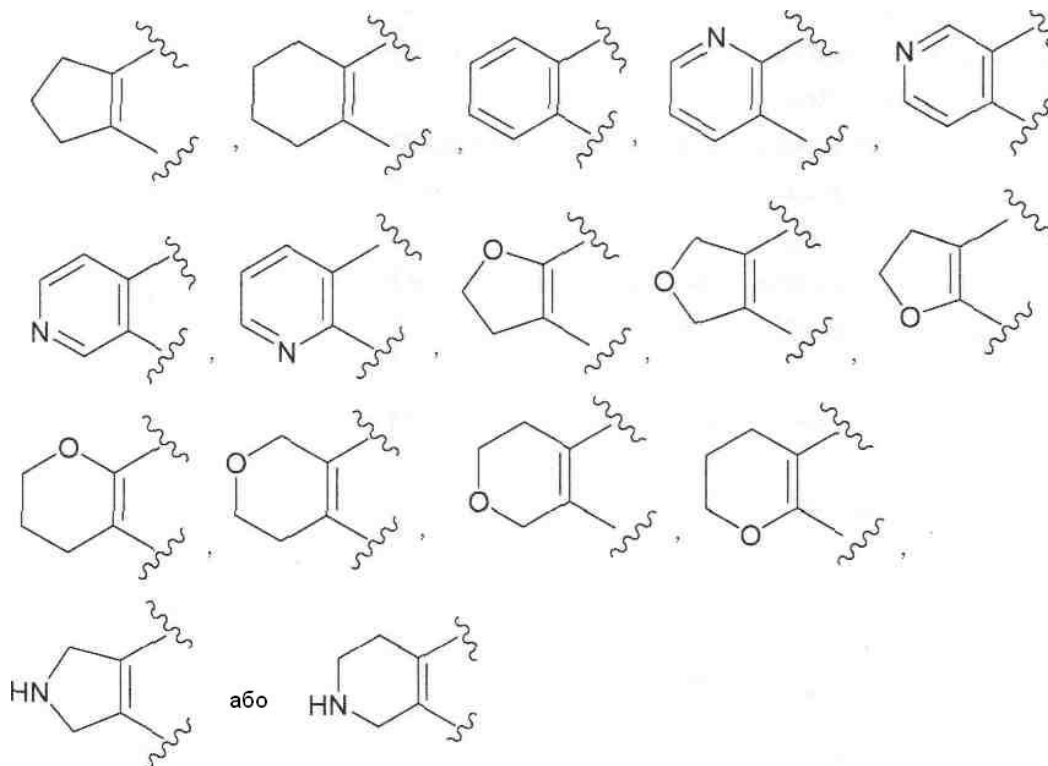
20

[0272]

та, більш конкретно,

[0273]

[Хімічна формула 70]



5

[0274]

Будь-яке доступне положення у цих групах може бути заміщене одним або декількома замісниками, вибраними з замісників групи  $\alpha$ , незаміщеного алкілу та алкілу, заміщеного одним або декількома замісниками, вибраними з групи замісників  $\alpha$ .

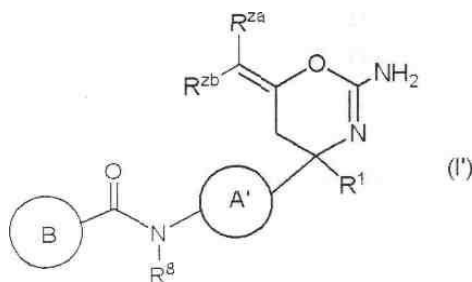
10

[0275]

Як один аспект сполуки (I), ілюструється наступна сполука:

[0276]

[Хімічна формула 71]



15

[0277]

де кільце A'' представляє собою заміщений або незаміщений карбоцикл, де замісник представляє собою, наприклад, галоген, кільце B представляє собою заміщений або незаміщений піридин, заміщений або незаміщений піримідин або заміщений або незаміщений піразин, де замісник представляє собою, наприклад, галоген, гідроксі, алкокси, аміно або ціано, R<sup>1</sup> представляє собою заміщений або незаміщений алкіл, більш конкретно R<sup>1</sup> представляє собою незаміщений алкіл, R<sup>8</sup> представляє собою водень, заміщений або незаміщений алкіл або заміщений або незаміщений ацил, більш конкретно R<sup>8</sup> представляє собою водень, R<sup>Za</sup> та R<sup>Zb</sup> кожен незалежно представляє собою водень або заміщений або незаміщений алкіл, більш конкретно обидва R<sup>Za</sup> та R<sup>Zb</sup> представляють собою водень.

20

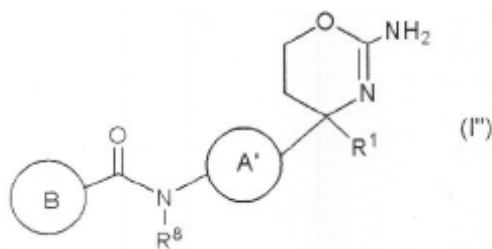
25

[0278]

Як інший аспект, ілюструється наступна сполука:

[0279]

[Хімічна формула 72]

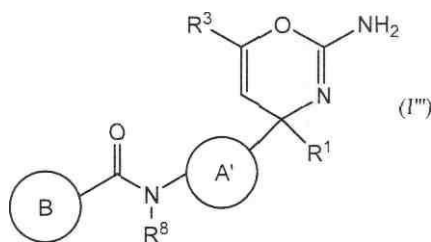


- 5 де кільце A'' представляє собою заміщений або незаміщений карбоцикл, де замісник представляє собою, наприклад, галоген; або заміщений або незаміщений тіофен, де замісник представляє собою, наприклад, галоген, кільце B представляє собою заміщений або незаміщений піридин, заміщений або незаміщений піримідин або заміщений або незаміщений піразин, де замісник представляє собою, наприклад, галоген, гідроксі, алкіл, галогеноалкіл, алкініл, алкокси, галогеналкокси, аміно або ціано, R<sup>1</sup> представляє собою заміщений або незаміщений алкіл, більш конкретно, R<sup>1</sup> представляє собою незаміщений алкіл, R<sup>8</sup> представляє собою водень, заміщений або незаміщений алкіл або заміщений або незаміщений ацил, більш конкретно, R<sup>8</sup> представляє собою водень.

[0280]

- 15 Як інший варіант здійснення винаходу, ілюструється наступна сполука:

[Хімічна формула 73]

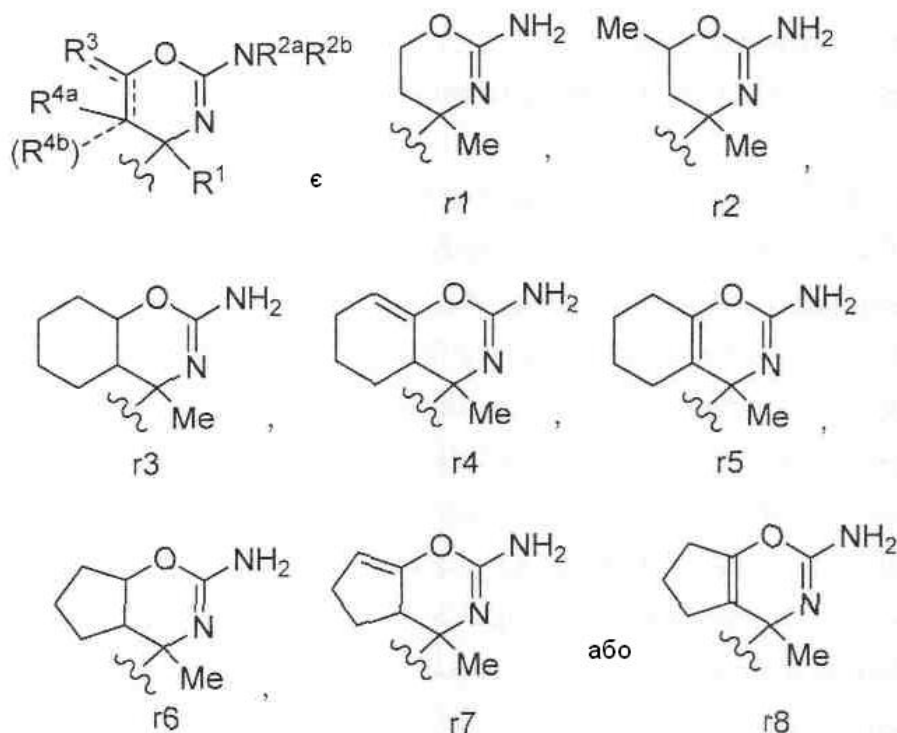


- 20 де кільце A'' представляє собою заміщений або незаміщений карбоцикл, де замісник представляє собою, наприклад, галоген, кільце B представляє собою заміщений або незаміщений піридин, заміщений або незаміщений піримідин або заміщений або незаміщений піразин, де замісник представляє собою, наприклад, галоген, гідроксі, алкіл, галогеноалкіл, алкокси, галогеналкокси, аміно або ціано, R<sup>1</sup> представляє собою заміщений або незаміщений алкіл, більш конкретно R<sup>1</sup> представляє собою незаміщений алкіл, R<sup>3</sup> представляє собою водень або заміщений або незаміщений алкіл, більш конкретно R<sup>3</sup> представляє собою незаміщений алкіл, R<sup>8</sup> представляє собою водень, заміщений або незаміщений алкіл або заміщений або незаміщений ацил, більш конкретно R<sup>8</sup> представляє собою водень.

[0281]

- 30 Як інший аспект, сполука формули (I), де

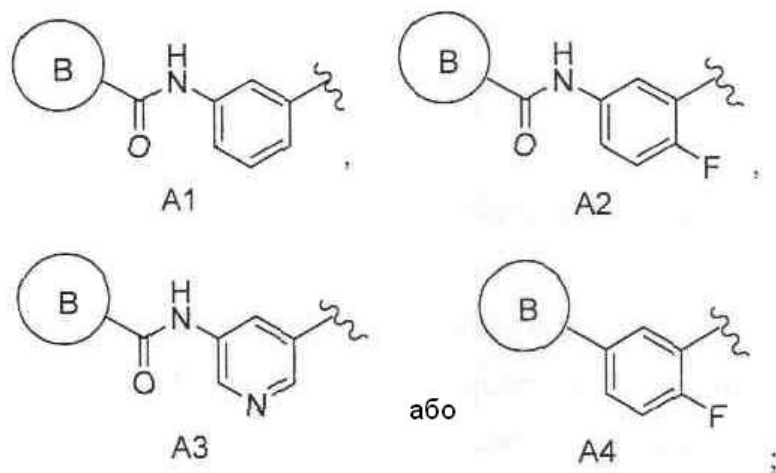
[Хімічна формула 74]



де Me означає метил;

[0282]

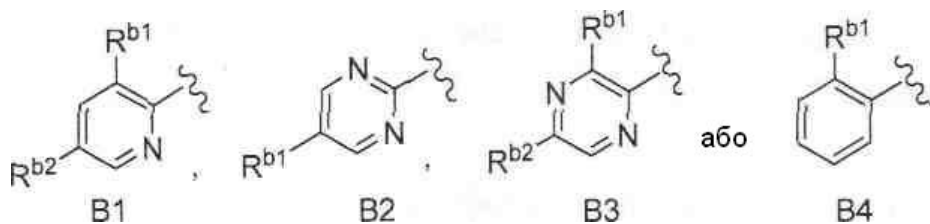
- 5 сполука формули (I), де кільце A представляє собою  
[Хімічна формула 75]



10

[0283]

- сполука формули (I), де кільце B представляє собою  
[Хімічна формула 76]



15

де  $R^{b1}$  та  $R^{b2}$  кожний незалежно представляє собою водень, хлор, фтор, метоксі, бутинілоксі, ціано, аміно, або карбамоїл; сполука формули (I), де комбінація кільця В,  $R^{b1}$  та  $R^{b2}$  (В,  $R^{b1}$ ,  $R^{b2}$ ) є наступною:

[illegible]

[0284]

[illegible]

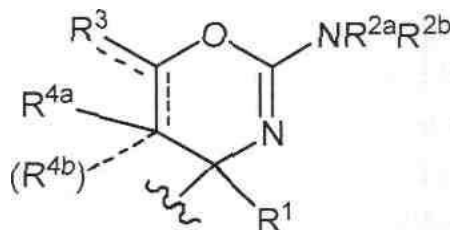
[285]

Сполука формули (I), де комбінація кілець B та  $R^{b_1}$  ( $B, R^{b_1}$ ) є наступною:

(B2, водень) (тут і надалі розглядається як кільце В представляє собою b119), (B2, хлор) (тут і надалі розглядається як кільце В представляє собою b120), (B2, фтор) (тут і надалі

розглядається як кільце В представляє собою b121), (B2, метоксі) (тут і надалі розглядається як кільце В представляє собою b122), (B2, бутинілокси) (тут і надалі розглядається як кільце В представляє собою b123), (B2, ціано) (тут і надалі розглядається як кільце В представляє собою b124), (B2, аміно) (тут і надалі розглядається як кільце В представляє собою b125), (B2, карбамоїл) (тут і надалі розглядається як кільце В представляє собою b126), (B4, водень) (тут і надалі розглядається як кільце В представляє собою b127), (B4, хлор) (тут і надалі розглядається як кільце В представляє собою b128), (B4, фтор) (тут і надалі розглядається як кільце В представляє собою b129), (B4, метоксі) (тут і надалі розглядається як кільце В представляє собою b130), (B4, бутинілокси) (тут і надалі розглядається як кільце В представляє собою b131), (B4, ціано) (тут і надалі розглядається як кільце В представляє собою b132), (B4, аміно) (тут і надалі розглядається як кільце В представляє собою b133) або (B4, карбамоїл) (тут і надалі розглядається як кільце В представляє собою b134).

У формулі (I), комбінація  
[Хімічна формула 77]



кільця А та кільця В (r, A, b) є наступною:

(r1,A1,b1), (r1,A1,b2), (r1,A1,b3), (r1,A1,b4), (r1,A1,b5), (r1,A1,b6), (r1,A1,b7), (r1,A1,b8),  
(r1,A1,b9), (r1,A1,b10), (r1,A1,b11), (r1,A1,b12), (r1,A1,b13), (r1,A1,b14), (r1,A1,b15), (r1,A1,b16),  
(r1,A1,b17), (r1,A1,b18), (r1,A1,b19), (r1,A1,b20), (r1,A1,b21), (r1,A1,b22), (r1,A1,b23), (r1,A1,b24),  
(r1,A1,b25), (r1,A1,b26), (r1,A1,b27), (r1,A1,b28), (r1,A1,b29), (r1,A1,b30), (r1,A1,b31), (r1,A1,b32),  
(r1,A1,b33), (r1,A1,b34), (r1,A1,b35), (r1,A1,b36), (r1,A1,b37), (r1,A1,b38), (r1,A1,b39), (r1,A1,b40),  
(r1,A1,b41), (r1,A1,b42), (r1,A1,b43), (r1,A1,b44), (r1,A1,b45), (r1,A1,b46), (r1,A1,b47), (r1,A1,b48),  
(r1,A1,b49), (r1,A1,b50), (r1,A1,b51), (r1,A1,b52), (r1,A1,b53), (r1,A1,b54), (r1,A1,b55), (r1,A1,b56),  
(r1,A1,b57), (r1,A1,b58), (r1,A1,b59), (r1,A1,b60), (r1,A1,b61), (r1,A1,b62), (r1,A1,b63), (r1,A1,b64),  
(r1,A1,b65), (r1,A1,b66), (r1,A1,b67), (r1,A1,b68), (r1,A1,b69), (r1,A1,b70), (r1,A1,b71), (r1,A1,b72),  
(r1,A1,b73), (r1,A1,b74), (r1,A1,b75), (r1,A1,b76), (r1,A1,b77), (r1,A1,b78), (r1,A1,b79), (r1,A1,b80),  
(r1,A1,b81), (r1,A1,b82), (r1,A1,b83), (r1,A1,b84), (r1,A1,b85), (r1,A1,b86), (r1,A1,b87), (r1,A1,b88),  
(r1,A1,b89), (r1,A1,b90), (r1,A1,b91), (r1,A1,b92), (r1,A1,b93), (r1,A1,b94), (r1,A1,b95), (r1,A1,b96),  
(r1,A1,b97), (r1,A1,b98), (r1,A1,b99), (r1,A1,b100), (r1,A1,b101), (r1,A1,b102), (r1,A1,b103),  
(r1,A1,b104), (r1,A1,b105), (r1,A1,b106), (r1,A1,b107), (r1,A1,b108), (r1,A1,b109), (r1,A1,b110),  
(r1,A1,b111), (r1,A1,b112), (r1,A1,b113), (r1,A1,b114), (r1,A1,b115), (r1,A1,b116), (r1,A1,b117),  
(r1,A1,b118), (r1,A1,b119), (r1,A1,b120), (r1,A1,b121), (r1,A1,b122), (r1,A1,b123), (r1,A1,b124),  
(r1,A1,b125), (r1,A1,b126), (r1,A1,b127), (r1,A1,b128), (r1,A1,b129), (r1,A1,b130), (r1,A1,b131),  
(r1,A1,b132), (r1,A1,b133), (r1,A1,b134), (r1,A2,b1), (r1,A2,b2), (r1,A2,b3), (r1,A2,b4), (r1,A2,b5),  
(r1,A2,b6), (r1,A2,b7), (r1,A2,b8), (r1,A2,b9), (r1,A2,b10), (r1,A2,b11), (r1,A2,b12), (r1,A2,b13),  
(r1,A2,b14), (r1,A2,b15), (r1,A2,b16), (r1,A2,b17), (r1,A2,b18), (r1,A2,b19), (r1,A2,b20), (r1,A2,b21),  
(r1,A2,b22), (r1,A2,b23), (r1,A2,b24), (r1,A2,b25), (r1,A2,b26), (r1,A2,b27), (r1,A2,b28), (r1,A2,b29),  
(r1,A2,b30), (r1,A2,b31), (r1,A2,b32), (r1,A2,b33), (r1,A2,b34), (r1,A2,b35), (r1,A2,b36), (r1,A2,b37),  
(r1,A2,b38), (r1,A2,b39), (r1,A2,b40), (r1,A2,b41), (r1,A2,b42), (r1,A2,b43), (r1,A2,b44), (r1,A2,b45),  
(r1,A2,b46), (r1,A2,b47), (r1,A2,b48), (r1,A2,b49), (r1,A2,b50), (r1,A2,b51), (r1,A2,b52), (r1,A2,b53),  
(r1,A2,b54), (r1,A2,b55), (r1,A2,b56), (r1,A2,b57), (r1,A2,b58), (r1,A2,b59), (r1,A2,b60), (r1,A2,b61),  
(r1,A2,b62), (r1,A2,b63), (r1,A2,b64), (r1,A2,b65), (r1,A2,b66), (r1,A2,b67), (r1,A2,b68), (r1,A2,b69),  
(r1,A2,b70), (r1,A2,b71), (r1,A2,b72), (r1,A2,b73), (r1,A2,b74), (r1,A2,b75), (r1,A2,b76), (r1,A2,b77),  
(r1,A2,b78), (r1,A2,b79), (r1,A2,b80), (r1,A2,b81), (r1,A2,b82), (r1,A2,b83), (r1,A2,b84), (r1,A2,b85),  
(r1,A2,b86), (r1,A2,b87), (r1,A2,b88), (r1,A2,b89), (r1,A2,b90), (r1,A2,b91), (r1,A2,b92), (r1,A2,b93),  
(r1,A2,b94), (r1,A2,b95), (r1,A2,b96), (r1,A2,b97), (r1,A2,b98), (r1,A2,b99), (r1,A2,b100),  
(r1,A2,b101), (r1,A2,b102), (r1,A2,b103), (r1,A2,b104), (r1,A2,b105), (r1,A2,b106), (r1,A2,b107),  
(r1,A2,b108), (r1,A2,b109), (r1,A2,b110), (r1,A2,b111), (r1,A2,b112), (r1,A2,b113), (r1,A2,b114),  
(r1,A2,b115), (r1,A2,b116), (r1,A2,b117), (r1,A2,b118), (r1,A2,b119), (r1,A2,b120), (r1,A2,b121),  
(r1,A2,b122), (r1,A2,b123), (r1,A2,b124), (r1,A2,b125), (r1,A2,b126), (r1,A2,b127), (r1,A2,b128),  
(r1,A2,b129), (r1,A2,b130), (r1,A2,b131), (r1,A2,b132), (r1,A2,b133), (r1,A2,b134), (r1,A3,b1),  
(r1,A3,b2), (r1,A3,b3), (r1,A3,b4), (r1,A3,b5), (r1,A3,b6), (r1,A3,b7), (r1,A3,b8), (r1,A3,b9),

(r1,A3,b10), (r1,A3,b11), (r1,A3,b12), (r1,A3,b13), (r1,A3,b14), (r1,A3,b15), (r1,A3,b16), (r1,A3,b17),  
 (r1,A3,b18), (r1,A3,b19), (r1,A3,b20), (r1,A3,b21), (r1,A3,b22), (r1,A3,b23), (r1,A3,b24), (r1,A3,b25),  
 (r1,A3,b26), (r1,A3,b27), (r1,A3,b28), (r1,A3,b29), (r1,A3,b30), (r1,A3,b31), (r1,A3,b32), (r1,A3,b33),  
 (r1,A3,b34), (r1,A3,b35), (r1,A3,b36), (r1,A3,b37), (r1,A3,b38), (r1,A3,b39), (r1,A3,b40), (r1,A3,b41),  
 5 (r1,A3,b42), (r1,A3,b43), (r1,A3,b44), (r1,A3,b45), (r1,A3,b46), (r1,A3,b47), (r1,A3,b48), (r1,A3,b49),  
 (r1,A3,b50), (r1,A3,b51), (r1,A3,b52), (r1,A3,b53), (r1,A3,b54), (r1,A3,b55), (r1,A3,b56), (r1,A3,b57),  
 (r1,A3,b58), (r1,A3,b59), (r1,A3,b60), (r1,A3,b61), (r1,A3,b62), (r1,A3,b63), (r1,A3,b64), (r1,A3,b65),  
 (r1,A3,b66), (r1,A3,b67), (r1,A3,b68), (r1,A3,b69), (r1,A3,b70), (r1,A3,b71), (r1,A3,b72), (r1,A3,b73),  
 (r1,A3,b74), (r1,A3,b75), (r1,A3,b76), (r1,A3,b77), (r1,A3,b78), (r1,A3,b79), (r1,A3,b80), (r1,A3,b81),  
 10 (r1,A3,b82), (r1,A3,b83), (r1,A3,b84), (r1,A3,b85), (r1,A3,b86), (r1,A3,b87), (r1,A3,b88), (r1,A3,b89),  
 (r1,A3,b90), (r1,A3,b91), (r1,A3,b92), (r1,A3,b93), (r1,A3,b94), (r1,A3,b95), (r1,A3,b96), (r1,A3,b97),  
 (r1,A3,b98), (r1,A3,b99), (r1,A3,b100), (r1,A3,b101), (r1,A3,b102), (r1,A3,b103), (r1,A3,b104),  
 (r1,A3,b105), (r1,A3,b106), (r1,A3,b107), (r1,A3,b108), (r1,A3,b109), (r1,A3,b110), (r1,A3,b111),  
 (r1,A3,b112), (r1,A3,b113), (r1,A3,b114), (r1,A3,b115), (r1,A3,b116), (r1,A3,b117), (r1,A3,b118),  
 15 (r1,A3,b119), (r1,A3,b120), (r1,A3,b121), (r1,A3,b122), (r1,A3,b123), (r1,A3,b124), (r1,A3,b125),  
 (r1,A3,b126), (r1,A3,b127), (r1,A3,b128), (r1,A3,b129), (r1,A3,b130), (r1,A3,b131), (r1,A3,b132),  
 (r1,A3,b133), (r1,A3,b134), (r1,A4,b1), (r1,A4,b2), (r1,A4,b3), (r1,A4,b4), (r1,A4,b5), (r1,A4,b6),  
 (r1,A4,b7), (r1,A4,b8), (r1,A4,b9), (r1,A4,b10), (r1,A4,b11), (r1,A4,b12), (r1,A4,b13), (r1,A4,b14),  
 (r1,A4,b15), (r1,A4,b16), (r1,A4,b17), (r1,A4,b18), (r1,A4,b19), (r1,A4,b20), (r1,A4,b21), (r1,A4,b22),  
 20 (r1,A4,b23), (r1,A4,b24), (r1,A4,b25), (r1,A4,b26), (r1,A4,b27), (r1,A4,b28), (r1,A4,b29), (r1,A4,b30),  
 (r1,A4,b31), (r1,A4,b32), (r1,A4,b33), (r1,A4,b34), (r1,A4,b35), (r1,A4,b36), (r1,A4,b37), (r1,A4,b38),  
 (r1,A4,b39), (r1,A4,b40), (r1,A4,b41), (r1,A4,b42), (r1,A4,b43), (r1,A4,b44), (r1,A4,b45), (r1,A4,b46),  
 (r1,A4,b47), (r1,A4,b48), (r1,A4,b49), (r1,A4,b50), (r1,A4,b51), (r1,A4,b52), (r1,A4,b53), (r1,A4,b54),  
 (r1,A4,b55), (r1,A4,b56), (r1,A4,b57), (r1,A4,b58), (r1,A4,b59), (r1,A4,b60), (r1,A4,b61), (r1,A4,b62),  
 25 (r1,A4,b63), (r1,A4,b64), (r1,A4,b65), (r1,A4,b66), (r1,A4,b67), (r1,A4,b68), (r1,A4,b69), (r1,A4,b70),  
 (r1,A4,b71), (r1,A4,b72), (r1,A4,b73), (r1,A4,b74), (r1,A4,b75), (r1,A4,b76), (r1,A4,b77), (r1,A4,b78),  
 (r1,A4,b79), (r1,A4,b80), (r1,A4,b81), (r1,A4,b82), (r1,A4,b83), (r1,A4,b84), (r1,A4,b85), (r1,A4,b86),  
 (r1,A4,b87), (r1,A4,b88), (r1,A4,b89), (r1,A4,b90), (r1,A4,b91), (r1,A4,b92), (r1,A4,b93), (r1,A4,b94),  
 (r1,A4,b95), (r1,A4,b96), (r1,A4,b97), (r1,A4,b98), (r1,A4,b99), (r1,A4,b100), (r1,A4,b101),  
 30 (r1,A4,b102), (r1,A4,b103), (r1,A4,b104), (r1,A4,b105), (r1,A4,b106), (r1,A4,b107), (r1,A4,b108),  
 (r1,A4,b109), (r1,A4,b110), (r1,A4,b111), (r1,A4,b112), (r1,A4,b113), (r1,A4,b114), (r1,A4,b115),  
 (r1,A4,b116), (r1,A4,b117), (r1,A4,b118), (r1,A4,b119), (r1,A4,b120), (r1,A4,b121), (r1,A4,b122),  
 (r1,A4,b123), (r1,A4,b124), (r1,A4,b125), (r1,A4,b126), (r1,A4,b127), (r1,A4,b128), (r1,A4,b129),  
 (r1,A4,b130), (r1,A4,b131), (r1,A4,b132), (r1,A4,b133), (r1,A4,b134),  
 35 [0287]  
 (r2,A1,b1), (r2,A1,b2), (r2,A1,b3), (r2,A1,b4), (r2,A1,b5), (r2,A1,b6), (r2,A1,b7), (r2,A1,b8),  
 (r2,A1,b9), (r2,A1,b10), (r2,A1,b11), (r2,A1,b12), (r2,A1,b13), (r2,A1,b14), (r2,A1,b15), (r2,A1,b16),  
 (r2,A1,b17), (r2,A1,b18), (r2,A1,b19), (r2,A1,b20), (r2,A1,b21), (r2,A1,b22), (r2,A1,b23), (r2,A1,b24),  
 40 (r2,A1,b25), (r2,A1,b26), (r2,A1,b27), (r2,A1,b28), (r2,A1,b29), (r2,A1,b30), (r2,A1,b31), (r2,A1,b32),  
 (r2,A1,b33), (r2,A1,b34), (r2,A1,b35), (r2,A1,b36), (r2,A1,b37), (r2,A1,b38), (r2,A1,b39), (r2,A1,b40),  
 (r2,A1,b41), (r2,A1,b42), (r2,A1,b43), (r2,A1,b44), (r2,A1,b45), (r2,A1,b46), (r2,A1,b47), (r2,A1,b48),  
 (r2,A1,b49), (r2,A1,b50), (r2,A1,b51), (r2,A1,b52), (r2,A1,b53), (r2,A1,b54), (r2,A1,b55), (r2,A1,b56),  
 (r2,A1,b57), (r2,A1,b58), (r2,A1,b59), (r2,A1,b60), (r2,A1,b61), (r2,A1,b62), (r2,A1,b63), (r2,A1,b64),  
 (r2,A1,b65), (r2,A1,b66), (r2,A1,b67), (r2,A1,b68), (r2,A1,b69), (r2,A1,b70), (r2,A1,b71), (r2,A1,b72),  
 45 (r2,A1,b73), (r2,A1,b74), (r2,A1,b75), (r2,A1,b76), (r2,A1,b77), (r2,A1,b78), (r2,A1,b79), (r2,A1,b80),  
 (r2,A1,b81), (r2,A1,b82), (r2,A1,b83), (r2,A1,b84), (r2,A1,b85), (r2,A1,b86), (r2,A1,b87), (r2,A1,b88),  
 (r2,A1,b89), (r2,A1,b90), (r2,A1,b91), (r2,A1,b92), (r2,A1,b93), (r2,A1,b94), (r2,A1,b95), (r2,A1,b96),  
 (r2,A1,b97), (r2,A1,b98), (r2,A1,b99), (r2,A1,b100), (r2,A1,b101), (r2,A1,b102), (r2,A1,b103),  
 (r2,A1,b104), (r2,A1,b105), (r2,A1,b106), (r2,A1,b107), (r2,A1,b108), (r2,A1,b109), (r2,A1,b110),  
 50 (r2,A1,b111), (r2,A1,b112), (r2,A1,b113), (r2,A1,b114), (r2,A1,b115), (r2,A1,b116), (r2,A1,b117),  
 (r2,A1,b118), (r2,A1,b119), (r2,A1,b120), (r2,A1,b121), (r2,A1,b122), (r2,A1,b123), (r2,A1,b124),  
 (r2,A1,b125), (r2,A1,b126), (r2,A1,b127), (r2,A1,b128), (r2,A1,b129), (r2,A1,b130), (r2,A1,b131),  
 (r2,A1,b132), (r2,A1,b133), (r2,A1,b134), (r2,A2,b1), (r2,A2,b2), (r2,A2,b3), (r2,A2,b4), (r2,A2,b5),  
 (r2,A2,b6), (r2,A2,b7), (r2,A2,b8), (r2,A2,b9), (r2,A2,b10), (r2,A2,b11), (r2,A2,b12), (r2,A2,b13),  
 55 (r2,A2,b14), (r2,A2,b15), (r2,A2,b16

(r2,A2,b62), (r2,A2,b63), (r2,A2,b64), (r2,A2,b65), (r2,A2,b66), (r2,A2,b67), (r2,A2,b68), (r2,A2,b69),  
 (r2,A2,b70), (r2,A2,b71), (r2,A2,b72), (r2,A2,b73), (r2,A2,b74), (r2,A2,b75), (r2,A2,b76), (r2,A2,b77),  
 (r2,A2,b78), (r2,A2,b79), (r2,A2,b80), (r2,A2,b81), (r2,A2,b82), (r2,A2,b83), (r2,A2,b84), (r2,A2,b85),  
 (r2,A2,b86), (r2,A2,b87), (r2,A2,b88), (r2,A2,b89), (r2,A2,b90), (r2,A2,b91), (r2,A2,b92), (r2,A2,b93),  
 5 (r2,A2,b94), (r2,A2,b95), (r2,A2,b96), (r2,A2,b97), (r2,A2,b98), (r2,A2,b99), (r2,A2,b100),  
 (r2,A2,b101), (r2,A2,b102), (r2,A2,b103), (r2,A2,b104), (r2,A2,b105), (r2,A2,b106), (r2,A2,b107),  
 (r2,A2,b108), (r2,A2,b109), (r2,A2,b110), (r2,A2,b111), (r2,A2,b112), (r2,A2,b113), (r2,A2,b114),  
 (r2,A2,b115), (r2,A2,b116), (r2,A2,b117), (r2,A2,b118), (r2,A2,b119), (r2,A2,b120), (r2,A2,b121),  
 (r2,A2,b122), (r2,A2,b123), (r2,A2,b124), (r2,A2,b125), (r2,A2,b126), (r2,A2,b127), (r2,A2,b128),  
 10 (r2,A2,b129), (r2,A2,b130), (r2,A2,b131), (r2,A2,b132), (r2,A2,b133), (r2,A2,b134), (r2,A3,b1),  
 (r2,A3,b2), (r2,A3,b3), (r2,A3,b4), (r2,A3,b5), (r2,A3,b6), (r2,A3,b7), (r2,A3,b8), (r2,A3,b9),  
 (r2,A3,b10), (r2,A3,b11), (r2,A3,b12), (r2,A3,b13), (r2,A3,b14), (r2,A3,b15), (r2,A3,b16), (r2,A3,b17),  
 (r2,A3,b18), (r2,A3,b19), (r2,A3,b20), (r2,A3,b21), (r2,A3,b22), (r2,A3,b23), (r2,A3,b24), (r2,A3,b25),  
 (r2,A3,b26), (r2,A3,b27), (r2,A3,b28), (r2,A3,b29), (r2,A3,b30), (r2,A3,b31), (r2,A3,b32), (r2,A3,b33),  
 15 (r2,A3,b34), (r2,A3,b35), (r2,A3,b36), (r2,A3,b37), (r2,A3,b38), (r2,A3,b39), (r2,A3,b40), (r2,A3,b41),  
 (r2,A3,b42), (r2,A3,b43), (r2,A3,b44), (r2,A3,b45), (r2,A3,b46), (r2,A3,b47), (r2,A3,b48), (r2,A3,b49),  
 (r2,A3,b50), (r2,A3,b51), (r2,A3,b52), (r2,A3,b53), (r2,A3,b54), (r2,A3,b55), (r2,A3,b56), (r2,A3,b57),  
 (r2,A3,b58), (r2,A3,b59), (r2,A3,b60), (r2,A3,b61), (r2,A3,b62), (r2,A3,b63), (r2,A3,b64), (r2,A3,b65),  
 (r2,A3,b66), (r2,A3,b67), (r2,A3,b68), (r2,A3,b69), (r2,A3,b70), (r2,A3,b71), (r2,A3,b72), (r2,A3,b73),  
 20 (r2,A3,b74), (r2,A3,b75), (r2,A3,b76), (r2,A3,b77), (r2,A3,b78), (r2,A3,b79), (r2,A3,b80), (r2,A3,b81),  
 (r2,A3,b82), (r2,A3,b83), (r2,A3,b84), (r2,A3,b85), (r2,A3,b86), (r2,A3,b87), (r2,A3,b88), (r2,A3,b89),  
 (r2,A3,b90), (r2,A3,b91), (r2,A3,b92), (r2,A3,b93), (r2,A3,b94), (r2,A3,b95), (r2,A3,b96), (r2,A3,b97),  
 (r2,A3,b98), (r2,A3,b99), (r2,A3,b100), (r2,A3,b101), (r2,A3,b102), (r2,A3,b103), (r2,A3,b104),  
 (r2,A3,b105), (r2,A3,b106), (r2,A3,b107), (r2,A3,b108), (r2,A3,b109), (r2,A3,b110), (r2,A3,b111),  
 25 (r2,A3,b112), (r2,A3,b113), (r2,A3,b114), (r2,A3,b115), (r2,A3,b116), (r2,A3,b117), (r2,A3,b118),  
 (r2,A3,b119), (r2,A3,b120), (r2,A3,b121), (r2,A3,b122), (r2,A3,b123), (r2,A3,b124), (r2,A3,b125),  
 (r2,A3,b126), (r2,A3,b127), (r2,A3,b128), (r2,A3,b129), (r2,A3,b130), (r2,A3,b131), (r2,A3,b132),  
 (r2,A3,b133), (r2,A3,b134), (r2,A4,b1), (r2,A4,b2), (r2,A4,b3), (r2,A4,b4), (r2,A4,b5), (r2,A4,b6),  
 (r2,A4,b7), (r2,A4,b8), (r2,A4,b9), (r2,A4,b10), (r2,A4,b11), (r2,A4,b12), (r2,A4,b13), (r2,A4,b14),  
 30 (r2,A4,b15), (r2,A4,b16), (r2,A4,b17), (r2,A4,b18), (r2,A4,b19), (r2,A4,b20), (r2,A4,b21), (r2,A4,b22),  
 (r2,A4,b23), (r2,A4,b24), (r2,A4,b25), (r2,A4,b26), (r2,A4,b27), (r2,A4,b28), (r2,A4,b29), (r2,A4,b30),  
 (r2,A4,b31), (r2,A4,b32), (r2,A4,b33), (r2,A4,b34), (r2,A4,b35), (r2,A4,b36), (r2,A4,b37), (r2,A4,b38),  
 (r2,A4,b39), (r2,A4,b40), (r2,A4,b41), (r2,A4,b42), (r2,A4,b43), (r2,A4,b44), (r2,A4,b45), (r2,A4,b46),  
 (r2,A4,b47), (r2,A4,b48), (r2,A4,b49), (r2,A4,b50), (r2,A4,b51), (r2,A4,b52), (r2,A4,b53), (r2,A4,b54),  
 35 (r2,A4,b55), (r2,A4,b56), (r2,A4,b57), (r2,A4,b58), (r2,A4,b59), (r2,A4,b60), (r2,A4,b61), (r2,A4,b62),  
 (r2,A4,b63), (r2,A4,b64), (r2,A4,b65), (r2,A4,b66), (r2,A4,b67), (r2,A4,b68), (r2,A4,b69), (r2,A4,b70),  
 (r2,A4,b71), (r2,A4,b72), (r2,A4,b73), (r2,A4,b74), (r2,A4,b75), (r2,A4,b76), (r2,A4,b77), (r2,A4,b78),  
 (r2,A4,b79), (r2,A4,b80), (r2,A4,b81), (r2,A4,b82), (r2,A4,b83), (r2,A4,b84), (r2,A4,b85), (r2,A4,b86),  
 (r2,A4,b87), (r2,A4,b88), (r2,A4,b89), (r2,A4,b90), (r2,A4,b91), (r2,A4,b92), (r2,A4,b93), (r2,A4,b94),  
 40 (r2,A4,b95), (r2,A4,b96), (r2,A4,b97), (r2,A4,b98), (r2,A4,b99), (r2,A4,b100), (r2,A4,b101),  
 (r2,A4,b102), (r2,A4,b103), (r2,A4,b104), (r2,A4,b105), (r2,A4,b106), (r2,A4,b107), (r2,A4,b108),  
 (r2,A4,b109), (r2,A4,b110), (r2,A4,b111), (r2,A4,b112), (r2,A4,b113), (r2,A4,b114), (r2,A4,b115),  
 (r2,A4,b116), (r2,A4,b117), (r2,A4,b118), (r2,A4,b119), (r2,A4,b120), (r2,A4,b121), (r2,A4,b122),  
 (r2,A4,b123), (r2,A4,b124), (r2,A4,b125), (r2,A4,b126), (r2,A4,b127), (r2,A4,b128), (r2,A4,b129),  
 45 (r2,A4,b130), (r2,A4,b131), (r2,A4,b132), (r2,A4,b133), (r2,A4,b134),  
 [0288]  
 (r3,A1,b1), (r3,A1,b2), (r3,A1,b3), (r3,A1,b4), (r3,A1,b5), (r3,A1,b6), (r3,A1,b7), (r3,A1,b8),  
 (r3,A1,b9), (r3,A1,b10), (r3,A1,b11), (r3,A1,b12), (r3,A1,b13), (r3,A1,b14), (r3,A1,b15), (r3,A1,b16),  
 50 (r3,A1,b17), (r3,A1,b18), (r3,A1,b19), (r3,A1,b20), (r3,A1,b21), (r3,A1,b22), (r3,A1,b23), (r3,A1,b24),  
 (r3,A1,b25), (r3,A1,b26), (r3,A1,b27), (r3,A1,b28), (r3,A1,b29), (r3,A1,b30), (r3,A1,b31), (r3,A1,b32),  
 (r3,A1,b33), (r3,A1,b34), (r3,A1,b35), (r3,A1,b36), (r3,A1,b37), (r3,A1,b38), (r3,A1,b39), (r3,A1,b40),  
 (r3,A1,b41), (r3,A1,b42), (r3,A1,b43), (r3,A1,b44), (r3,A1,b45), (r3,A1,b46), (r3,A1,b47), (r3,A1,b48),  
 (r3,A1,b49), (r3,A1,b50), (r3,A1,b51), (r3,A1,b52), (r3,A1,b53), (r3,A1,b54), (r3,A1,b55), (r3,A1,b56),  
 (r3,A1,b57), (r3,A1,b58), (r3,A1,b59), (r3,A1,b60), (r3,A1,b61), (r3,A1,b62), (r3,A1,b63), (r3,A1,b64),  
 55 (r3,A1,b65), (r3,A1,b66), (r3,A1,b67), (r3,A1,b68

[illegible]

	(r4,A1,b25),	(r4,A1,b26),	(r4,A1,b27),	(r4,A1,b28),	(r4,A1,b29),	(r4,A1,b30),	(r4,A1,b31),	(r4,A1,b32),
	(r4,A1,b33),	(r4,A1,b34),	(r4,A1,b35),	(r4,A1,b36),	(r4,A1,b37),	(r4,A1,b38),	(r4,A1,b39),	(r4,A1,b40),
	(r4,A1,b41),	(r4,A1,b42),	(r4,A1,b43),	(r4,A1,b44),	(r4,A1,b45),	(r4,A1,b46),	(r4,A1,b47),	(r4,A1,b48),
	(r4,A1,b49),	(r4,A1,b50),	(r4,A1,b51),	(r4,A1,b52),	(r4,A1,b53),	(r4,A1,b54),	(r4,A1,b55),	(r4,A1,b56),
5	(r4,A1,b57),	(r4,A1,b58),	(r4,A1,b59),	(r4,A1,b60),	(r4,A1,b61),	(r4,A1,b62),	(r4,A1,b63),	(r4,A1,b64),
	(r4,A1,b65),	(r4,A1,b66),	(r4,A1,b67),	(r4,A1,b68),	(r4,A1,b69),	(r4,A1,b70),	(r4,A1,b71),	(r4,A1,b72),
	(r4,A1,b73),	(r4,A1,b74),	(r4,A1,b75),	(r4,A1,b76),	(r4,A1,b77),	(r4,A1,b78),	(r4,A1,b79),	(r4,A1,b80),
	(r4,A1,b81),	(r4,A1,b82),	(r4,A1,b83),	(r4,A1,b84),	(r4,A1,b85),	(r4,A1,b86),	(r4,A1,b87),	(r4,A1,b88),
	(r4,A1,b89),	(r4,A1,b90),	(r4,A1,b91),	(r4,A1,b92),	(r4,A1,b93),	(r4,A1,b94),	(r4,A1,b95),	(r4,A1,b96),
10	(r4,A1,b97),	(r4,A1,b98),	(r4,A1,b99),	(r4,A1,b100),	(r4,A1,b101),	(r4,A1,b102),	(r4,A1,b103),	
	(r4,A1,b104),	(r4,A1,b105),	(r4,A1,b106),	(r4,A1,b107),	(r4,A1,b108),	(r4,A1,b109),	(r4,A1,b110),	
	(r4,A1,b111),	(r4,A1,b112),	(r4,A1,b113),	(r4,A1,b114),	(r4,A1,b115),	(r4,A1,b116),	(r4,A1,b117),	
	(r4,A1,b118),	(r4,A1,b119),	(r4,A1,b120),	(r4,A1,b121),	(r4,A1,b122),	(r4,A1,b123),	(r4,A1,b124),	
	(r4,A1,b125),	(r4,A1,b126),	(r4,A1,b127),	(r4,A1,b128),	(r4,A1,b129),	(r4,A1,b130),	(r4,A1,b131),	
15	(r4,A1,b132),	(r4,A1,b133),	(r4,A1,b134),	(r4,A2,b1),	(r4,A2,b2),	(r4,A2,b3),	(r4,A2,b4),	(r4,A2,b5),
	(r4,A2,b6),	(r4,A2,b7),	(r4,A2,b8),	(r4,A2,b9),	(r4,A2,b10),	(r4,A2,b11),	(r4,A2,b12),	(r4,A2,b13),
	(r4,A2,b14),	(r4,A2,b15),	(r4,A2,b16),	(r4,A2,b17),	(r4,A2,b18),	(r4,A2,b19),	(r4,A2,b20),	(r4,A2,b21),
	(r4,A2,b22),	(r4,A2,b23),	(r4,A2,b24),	(r4,A2,b25),	(r4,A2,b26),	(r4,A2,b27),	(r4,A2,b28),	(r4,A2,b29),
	(r4,A2,b30),	(r4,A2,b31),	(r4,A2,b32),	(r4,A2,b33),	(r4,A2,b34),	(r4,A2,b35),	(r4,A2,b36),	(r4,A2,b37),
20	(r4,A2,b38),	(r4,A2,b39),	(r4,A2,b40),	(r4,A2,b41),	(r4,A2,b42),	(r4,A2,b43),	(r4,A2,b44),	(r4,A2,b45),
	(r4,A2,b46),	(r4,A2,b47),	(r4,A2,b48),	(r4,A2,b49),	(r4,A2,b50),	(r4,A2,b51),	(r4,A2,b52),	(r4,A2,b53),
	(r4,A2,b54),	(r4,A2,b55),	(r4,A2,b56),	(r4,A2,b57),	(r4,A2,b58),	(r4,A2,b59),	(r4,A2,b60),	(r4,A2,b61),
	(r4,A2,b62),	(r4,A2,b63),	(r4,A2,b64),	(r4,A2,b65),	(r4,A2,b66),	(r4,A2,b67),	(r4,A2,b68),	(r4,A2,b69),
	(r4,A2,b70),	(r4,A2,b71),	(r4,A2,b72),	(r4,A2,b73),	(r4,A2,b74),	(r4,A2,b75),	(r4,A2,b76),	(r4,A2,b77),
25	(r4,A2,b78),	(r4,A2,b79),	(r4,A2,b80),	(r4,A2,b81),	(r4,A2,b82),	(r4,A2,b83),	(r4,A2,b84),	(r4,A2,b85),
	(r4,A2,b86),	(r4,A2,b87),	(r4,A2,b88),	(r4,A2,b89),	(r4,A2,b90),	(r4,A2,b91),	(r4,A2,b92),	(r4,A2,b93),
	(r4,A2,b94),	(r4,A2,b95),	(r4,A2,b96),	(r4,A2,b97),	(r4,A2,b98),	(r4,A2,b99),	(r4,A2,b100),	
	(r4,A2,b101),	(r4,A2,b102),	(r4,A2,b103),	(r4,A2,b104),	(r4,A2,b105),	(r4,A2,b106),	(r4,A2,b107),	
	(r4,A2,b108),	(r4,A2,b109),	(r4,A2,b110),	(r4,A2,b111),	(r4,A2,b112),	(r4,A2,b113),	(r4,A2,b114),	
30	(r4,A2,b115),	(r4,A2,b116),	(r4,A2,b117),	(r4,A2,b118),	(r4,A2,b119),	(r4,A2,b120),	(r4,A2,b121),	
	(r4,A2,b122),	(r4,A2,b123),	(r4,A2,b124),	(r4,A2,b125),	(r4,A2,b126),	(r4,A2,b127),	(r4,A2,b128),	
	(r4,A2,b129),	(r4,A2,b130),	(r4,A2,b131),	(r4,A2,b132),	(r4,A2,b133),	(r4,A2,b134),	(r4,A3,b1),	
	(r4,A3,b2),	(r4,A3,b3),	(r4,A3,b4),	(r4,A3,b5),	(r4,A3,b6),	(r4,A3,b7),	(r4,A3,b8),	(r4,A3,b9),
	(r4,A3,b10),	(r4,A3,b11),	(r4,A3,b12),	(r4,A3,b13),	(r4,A3,b14),	(r4,A3,b15),	(r4,A3,b16),	(r4,A3,b17),
35	(r4,A3,b18),	(r4,A3,b19),	(r4,A3,b20),	(r4,A3,b21),	(r4,A3,b22),	(r4,A3,b23),	(r4,A3,b24),	(r4,A3,b25),
	(r4,A3,b26),	(r4,A3,b27),	(r4,A3,b28),	(r4,A3,b29),	(r4,A3,b30),	(r4,A3,b31),	(r4,A3,b32),	(r4,A3,b33),
	(r4,A3,b34),	(r4,A3,b35),	(r4,A3,b36),	(r4,A3,b37),	(r4,A3,b38),	(r4,A3,b39),	(r4,A	

[illegible]

(r5,A3,b133), (r5,A3,b134), (r5,A4,b1), (r5,A4,b2), (r5,A4,b3), (r5,A4,b4), (r5,A4,b5), (r5,A4,b6), (r5,A4,b7), (r5,A4,b8), (r5,A4,b9), (r5,A4,b10), (r5,A4,b11), (r5,A4,b12), (r5,A4,b13), (r5,A4,b14), (r5,A4,b15), (r5,A4,b16), (r5,A4,b17), (r5,A4,b18), (r5,A4,b19), (r5,A4,b20), (r5,A4,b21), (r5,A4,b22), (r5,A4,b23), (r5,A4,b24), (r5,A4,b25), (r5,A4,b26), (r5,A4,b27), (r5,A4,b28), (r5,A4,b29), (r5,A4,b30),  
5 (r5,A4,b31), (r5,A4,b32), (r5,A4,b33), (r5,A4,b34), (r5,A4,b35), (r5,A4,b36), (r5,A4,b37), (r5,A4,b38), (r5,A4,b39), (r5,A4,b40), (r5,A4,b41), (r5,A4,b42), (r5,A4,b43), (r5,A4,b44), (r5,A4,b45), (r5,A4,b46), (r5,A4,b47), (r5,A4,b48), (r5,A4,b49), (r5,A4,b50), (r5,A4,b51), (r5,A4,b52), (r5,A4,b53), (r5,A4,b54), (r5,A4,b55), (r5,A4,b56), (r5,A4,b57), (r5,A4,b58), (r5,A4,b59), (r5,A4,b60), (r5,A4,b61), (r5,A4,b62), (r5,A4,b63), (r5,A4,b64), (r5,A4,b65), (r5,A4,b66), (r5,A4,b67), (r5,A4,b68), (r5,A4,b69), (r5,A4,b70),  
10 (r5,A4,b71), (r5,A4,b72), (r5,A4,b73), (r5,A4,b74), (r5,A4,b75), (r5,A4,b76), (r5,A4,b77), (r5,A4,b78), (r5,A4,b79), (r5,A4,b80), (r5,A4,b81), (r5,A4,b82), (r5,A4,b83), (r5,A4,b84), (r5,A4,b85), (r5,A4,b86), (r5,A4,b87), (r5,A4,b88), (r5,A4,b89), (r5,A4,b90), (r5,A4,b91), (r5,A4,b92), (r5,A4,b93), (r5,A4,b94), (r5,A4,b95), (r5,A4,b96), (r5,A4,b97), (r5,A4,b98), (r5,A4,b99), (r5,A4,b100), (r5,A4,b101), (r5,A4,b102), (r5,A4,b103), (r5,A4,b104), (r5,A4,b105), (r5,A4,b106), (r5,A4,b107), (r5,A4,b108),  
15 (r5,A4,b109), (r5,A4,b110), (r5,A4,b111), (r5,A4,b112), (r5,A4,b113), (r5,A4,b114), (r5,A4,b115), (r5,A4,b116), (r5,A4,b117), (r5,A4,b118), (r5,A4,b119), (r5,A4,b120), (r5,A4,b121), (r5,A4,b122), (r5,A4,b123), (r5,A4,b124), (r5,A4,b125), (r5,A4,b126), (r5,A4,b127), (r5,A4,b128), (r5,A4,b129), (r5,A4,b130), (r5,A4,b131), (r5,A4,b132), (r5,A4,b133), (r5,A4,b134),  
[0291]  
20 (r6,A1,b1), (r6,A1,b2), (r6,A1,b3), (r6,A1,b4), (r6,A1,b5), (r6,A1,b6), (r6,A1,b7), (r6,A1,b8), (r6,A1,b9), (r6,A1,b10), (r6,A1,b11), (r6,A1,b12), (r6,A1,b13), (r6,A1,b14), (r6,A1,b15), (r6,A1,b16), (r6,A1,b17), (r6,A1,b18), (r6,A1,b19), (r6,A1,b20), (r6,A1,b21), (r6,A1,b22), (r6,A1,b23), (r6,A1,b24), (r6,A1,b25), (r6,A1,b26), (r6,A1,b27), (r6,A1,b28), (r6,A1,b29), (r6,A1,b30), (r6,A1,b31), (r6,A1,b32), (r6,A1,b33), (r6,A1,b34), (r6,A1,b35), (r6,A1,b36), (r6,A1,b37), (r6,A1,b38), (r6,A1,b39), (r6,A1,b40),  
25 (r6,A1,b41), (r6,A1,b42), (r6,A1,b43), (r6,A1,b44), (r6,A1,b45), (r6,A1,b46), (r6,A1,b47), (r6,A1,b48), (r6,A1,b49), (r6,A1,b50), (r6,A1,b51), (r6,A1,b52), (r6,A1,b53), (r6,A1,b54), (r6,A1,b55), (r6,A1,b56), (r6,A1,b57), (r6,A1,b58), (r6,A1,b59), (r6,A1,b60), (r6,A1,b61), (r6,A1,b62), (r6,A1,b63), (r6,A1,b64), (r6,A1,b65), (r6,A1,b66), (r6,A1,b67), (r6,A1,b68), (r6,A1,b69), (r6,A1,b70), (r6,A1,b71), (r6,A1,b72), (r6,A1,b73), (r6,A1,b74), (r6,A1,b75), (r6,A1,b76), (r6,A1,b77), (r6,A1,b78), (r6,A1,b79), (r6,A1,b80),  
30 (r6,A1,b81), (r6,A1,b82), (r6,A1,b83), (r6,A1,b84), (r6,A1,b85), (r6,A1,b86), (r6,A1,b87), (r6,A1,b88), (r6,A1,b89), (r6,A1,b90), (r6,A1,b91), (r6,A1,b92), (r6,A1,b93), (r6,A1,b94), (r6,A1,b95), (r6,A1,b96), (r6,A1,b97), (r6,A1,b98), (r6,A1,b99), (r6,A1,b100), (r6,A1,b101), (r6,A1,b102), (r6,A1,b103), (r6,A1,b104), (r6,A1,b105), (r6,A1,b106), (r6,A1,b107), (r6,A1,b108), (r6,A1,b109), (r6,A1,b110), (r6,A1,b111), (r6,A1,b112), (r6,A1,b113), (r6,A1,b114), (r6,A1,b115), (r6,A1,b116), (r6,A1,b117),  
35 (r6,A1,b118), (r6,A1,b119), (r6,A1,b120), (r6,A1,b121), (r6,A1,b122), (r6,A1,b123), (r6,A1,b124), (r6,A1,b125), (r6,A1,b126), (r6,A1,b127), (r6,A1,b128), (r6,A1,b129), (r6,A1,b130), (r6,A1,b131), (r6,A1,b132), (r6,A1,b133), (r6,A1,b134), (r6,A2,b1), (r6,A2,b2), (r6,A2,b3), (r6,A2,b4), (r6,A2,b5), (r6,A2,b6), (r6,A2,b7), (r6,A2,b8), (r6,A2,b9), (r6,A2,b10), (r6,A2,b11), (r6,A2,b12), (r6,A2,b13), (r6,A2,b14), (r6,A2,b15), (r6,A2,b16), (r6,A2,b17), (r6,A2,b18), (r6,A2,b19), (r6,A2,b20), (r6,A2,b21),  
40 (r6,A2,b22), (r6,A2,b23), (r6,A2,b24), (r6,A2,b25), (r6,A2,b26), (r6,A2,b27), (r6,A2,b28), (r6,A2,b29), (r6,A2,b30), (r6,A2,b31), (r6,A2,b32), (r6,A2,b33), (r6,A2,b34), (r6,A2,b35), (r6,A2,b36), (r6,A2,b37), (r6,A2,b38), (r6,A2,b39), (r6,A2,b40), (r6,A2,b41), (r6,A2,b42), (r6,A2,b43), (r6,A2,b44), (r6,A2,b45), (r6,A2,b46), (r6,A2,b47), (r6,A2,b48), (r6,A2,b49), (r6,A2,b50), (r6,A2,b51), (r6,A2,b52), (r6,A2,b53), (r6,A2,b54), (r6,A2,b55), (r6,A2,b56), (r6,A2,b57), (r6,A2,b58), (r6,A2,b59), (r6,A2,b60), (r6,A2,b61),  
45 (r6,A2,b62), (r6,A2,b63), (r6,A2,b64), (r6,A2,b65), (r6,A2,b66), (r6,A2,b67), (r6,A2,b68), (r6,A2,b69), (r6,A2,b70), (r6,A2,b71), (r6,A2,b72), (r6,A2,b73), (r6,A2,b74), (r6,A2,b75), (r6,A2,b76), (r6,A2,b77), (r6,A2,b78), (r6,A2,b79), (r6,A2,b80), (r6,A2,b81), (r6,A2,b82), (r6,A2,b83), (r6,A2,b84), (r6,A2,b85), (r6,A2,b86), (r6,A2,b87), (r6,A2,b88), (r6,A2,b89), (r6,A2,b90), (r6,A2,b91), (r6,A2,b92), (r6,A2,b93), (r6,A2,b94), (r6,A2,b95), (r6,A2,b96), (r6,A2,b97), (r6,A2,b98), (r6,A2,b99), (r6,A2,b100),  
50 (r6,A2,b101), (r6,A2,b102), (r6,A2,b103), (r6,A2,b104), (r6,A2,b105), (r6,A2,b106), (r6,A2,b107), (r6,A2,b108), (r6,A2,b109), (r6,A2,b110), (r6,A2,b111), (r6,A2,b112), (r6,A2,b113), (r6,A2,b114), (r6,A2,b115), (r6,A2,b116), (r6,A2,b117), (r6,A2,b118), (r6,A2,b119), (r6,A2,b120), (r6,A2,b121), (r6,A2,b122), (r6,A2,b123), (r6,A2,b124), (r6,A2,b125), (r6,A2,b126), (r6,A2,b127), (r6,A2,b128), (r6,A2,b129), (r6,A2,b130), (r6,A2,b131), (r6,A2,b132), (r6,A2,b133), (r6,A2,b134), (r6,A3,b1),  
55 (r6,A3,b2), (r6,A3,b3), (r6,A3,b4), (r6,A3,b5), (r6,A3,b6), (r6,A3,b7), (r6,A3,b8), (r6,A3,b9), (r6,A3,b10), (r6,A3,b11), (r6,A3,b12), (r6,A3,b13), (r6,A3,b14), (r6,A3,b15), (r6,A3,b16), (r6,A3,b17), (r6,A3,b18), (r6,A3,b19), (r6,A3,b20), (r6,A3,b21), (r6,A3,b22), (r6,A3,b23), (r6,A3,b24), (r6,A3,b25), (r6,A3,b26), (r6,A3,b27), (r6,A3,b28), (r6,A3,b29), (r6,A3,b30), (r6,A3,b31), (r6,A3,b32), (r6,A3,b33), (r6,A3,b34), (r6,A3,b35), (r6,A3,b36), (r6,A3,b37), (r6,A3,b38), (r6,A3,b39), (r6,A3,b40), (r6,A3,b41),  
60 (r6,A3,b42), (r6,A3,b43), (r6,A3,b44), (r6,A3,b45), (r6,A3,b46), (r6,A3,b47), (r6,A3,b48), (r6,A3,b49),

(r6,A3,b50), (r6,A3,b51), (r6,A3,b52), (r6,A3,b53), (r6,A3,b54), (r6,A3,b55), (r6,A3,b56), (r6,A3,b57),  
 (r6,A3,b58), (r6,A3,b59), (r6,A3,b60), (r6,A3,b61), (r6,A3,b62), (r6,A3,b63), (r6,A3,b64), (r6,A3,b65),  
 (r6,A3,b66), (r6,A3,b67), (r6,A3,b68), (r6,A3,b69), (r6,A3,b70), (r6,A3,b71), (r6,A3,b72), (r6,A3,b73),  
 (r6,A3,b74), (r6,A3,b75), (r6,A3,b76), (r6,A3,b77), (r6,A3,b78), (r6,A3,b79), (r6,A3,b80), (r6,A3,b81),  
 5 (r6,A3,b82), (r6,A3,b83), (r6,A3,b84), (r6,A3,b85), (r6,A3,b86), (r6,A3,b87), (r6,A3,b88), (r6,A3,b89),  
 (r6,A3,b90), (r6,A3,b91), (r6,A3,b92), (r6,A3,b93), (r6,A3,b94), (r6,A3,b95), (r6,A3,b96), (r6,A3,b97),  
 (r6,A3,b98), (r6,A3,b99), (r6,A3,b100), (r6,A3,b101), (r6,A3,b102), (r6,A3,b103), (r6,A3,b104),  
 (r6,A3,b105), (r6,A3,b106), (r6,A3,b107), (r6,A3,b108), (r6,A3,b109), (r6,A3,b110), (r6,A3,b111),  
 (r6,A3,b112), (r6,A3,b113), (r6,A3,b114), (r6,A3,b115), (r6,A3,b116), (r6,A3,b117), (r6,A3,b118),  
 10 (r6,A3,b119), (r6,A3,b120), (r6,A3,b121), (r6,A3,b122), (r6,A3,b123), (r6,A3,b124), (r6,A3,b125),  
 (r6,A3,b126), (r6,A3,b127), (r6,A3,b128), (r6,A3,b129), (r6,A3,b130), (r6,A3,b131), (r6,A3,b132),  
 (r6,A3,b133), (r6,A3,b134), (r6,A4,b1), (r6,A4,b2), (r6,A4,b3), (r6,A4,b4), (r6,A4,b5), (r6,A4,b6),  
 (r6,A4,b7), (r6,A4,b8), (r6,A4,b9), (r6,A4,b10), (r6,A4,b11), (r6,A4,b12), (r6,A4,b13), (r6,A4,b14),  
 (r6,A4,b15), (r6,A4,b16), (r6,A4,b17), (r6,A4,b18), (r6,A4,b19), (r6,A4,b20), (r6,A4,b21), (r6,A4,b22),  
 15 (r6,A4,b23), (r6,A4,b24), (r6,A4,b25), (r6,A4,b26), (r6,A4,b27), (r6,A4,b28), (r6,A4,b29), (r6,A4,b30),  
 (r6,A4,b31), (r6,A4,b32), (r6,A4,b33), (r6,A4,b34), (r6,A4,b35), (r6,A4,b36), (r6,A4,b37), (r6,A4,b38),  
 (r6,A4,b39), (r6,A4,b40), (r6,A4,b41), (r6,A4,b42), (r6,A4,b43), (r6,A4,b44), (r6,A4,b45), (r6,A4,b46),  
 (r6,A4,b47), (r6,A4,b48), (r6,A4,b49), (r6,A4,b50), (r6,A4,b51), (r6,A4,b52), (r6,A4,b53), (r6,A4,b54),  
 (r6,A4,b55), (r6,A4,b56), (r6,A4,b57), (r6,A4,b58), (r6,A4,b59), (r6,A4,b60), (r6,A4,b61), (r6,A4,b62),  
 20 (r6,A4,b63), (r6,A4,b64), (r6,A4,b65), (r6,A4,b66), (r6,A4,b67), (r6,A4,b68), (r6,A4,b69), (r6,A4,b70),  
 (r6,A4,b71), (r6,A4,b72), (r6,A4,b73), (r6,A4,b74), (r6,A4,b75), (r6,A4,b76), (r6,A4,b77), (r6,A4,b78),  
 (r6,A4,b79), (r6,A4,b80), (r6,A4,b81), (r6,A4,b82), (r6,A4,b83), (r6,A4,b84), (r6,A4,b85), (r6,A4,b86),  
 (r6,A4,b87), (r6,A4,b88), (r6,A4,b89), (r6,A4,b90), (r6,A4,b91), (r6,A4,b92), (r6,A4,b93), (r6,A4,b94),  
 (r6,A4,b95), (r6,A4,b96), (r6,A4,b97), (r6,A4,b98), (r6,A4,b99), (r6,A4,b100), (r6,A4,b101),  
 25 (r6,A4,b102), (r6,A4,b103), (r6,A4,b104), (r6,A4,b105), (r6,A4,b106), (r6,A4,b107), (r6,A4,b108),  
 (r6,A4,b109), (r6,A4,b110), (r6,A4,b111), (r6,A4,b112), (r6,A4,b113), (r6,A4,b114), (r6,A4,b115),  
 (r6,A4,b116), (r6,A4,b117), (r6,A4,b118), (r6,A4,b119), (r6,A4,b120), (r6,A4,b121), (r6,A4,b122),  
 (r6,A4,b123), (r6,A4,b124), (r6,A4,b125), (r6,A4,b126), (r6,A4,b127), (r6,A4,b128), (r6,A4,b129),  
 (r6,A4,b130), (r6,A4,b131), (r6,A4,b132), (r6,A4,b133), (r6,A4,b134),  
 30 [0292]  
 (r7,A1,b1), (r7,A1,b2), (r7,A1,b3), (r7,A1,b4), (r7,A1,b5), (r7,A1,b6), (r7,A1,b7), (r7,A1,b8),  
 (r7,A1,b9), (r7,A1,b10), (r7,A1,b11), (r7,A1,b12), (r7,A1,b13), (r7,A1,b14), (r7,A1,b15), (r7,A1,b16),  
 (r7,A1,b17), (r7,A1,b18), (r7,A1,b19), (r7,A1,b20), (r7,A1,b21), (r7,A1,b22), (r7,A1,b23), (r7,A1,b24),  
 (r7,A1,b25), (r7,A1,b26), (r7,A1,b27), (r7,A1,b28), (r7,A1,b29), (r7,A1,b30), (r7,A1,b31), (r7,A1,b32),  
 35 (r7,A1,b33), (r7,A1,b34), (r7,A1,b35), (r7,A1,b36), (r7,A1,b37), (r7,A1,b38), (r7,A1,b39), (r7,A1,b40),  
 (r7,A1,b41), (r7,A1,b42), (r7,A1,b43), (r7,A1,b44), (r7,A1,b45), (r7,A1,b46), (r7,A1,b47), (r7,A1,b48),  
 (r7,A1,b49), (r7,A1,b50), (r7,A1,b51), (r7,A1,b52), (r7,A1,b53), (r7,A1,b54), (r7,A1,b55), (r7,A1,b56),  
 (r7,A1,b57), (r7,A1,b58), (r7,A1,b59), (r7,A1,b60), (r7,A1,b61), (r7,A1,b62), (r7,A1,b63), (r7,A1,b64),  
 (r7,A1,b65), (r7,A1,b66), (r7,A1,b67), (r7,A1,b68), (r7,A1,b69), (r7,A1,b70), (r7,A1,b71), (r7,A1,b72),  
 40 (r7,A1,b73), (r7,A1,b74), (r7,A1,b75), (r7,A1,b76), (r7,A1,b77), (r7,A1,b78), (r7,A1,b79), (r7,A1,b80),  
 (r7,A1,b81), (r7,A1,b82), (r7,A1,b83), (r7,A1,b84), (r7,A1,b85), (r7,A1,b86), (r7,A1,b87), (r7,A1,b88),  
 (r7,A1,b89), (r7,A1,b90), (r7,A1,b91), (r7,A1,b92), (r7,A1,b93), (r7,A1,b94), (r7,A1,b95), (r7,A1,b96),  
 (r7,A1,b97), (r7,A1,b98), (r7,A1,b99), (r7,A1,b100), (r7,A1,b101), (r7,A1,b102), (r7,A1,b103),  
 (r7,A1,b104), (r7,A1,b105), (r7,A1,b106), (r7,A1,b107), (r7,A1,b108), (r7,A1,b109), (r7,A1,b110),  
 45 (r7,A1,b111), (r7,A1,b112), (r7,A1,b113), (r7,A1,b114), (r7,A1,b115), (r7,A1,b116), (r7,A1,b117),  
 (r7,A1,b118), (r7,A1,b119), (r7,A1,b120), (r7,A1,b121), (r7,A1,b122), (r7,A1,b123), (r7,A1,b124),  
 (r7,A1,b125), (r7,A1,b126), (r7,A1,b127), (r7,A1,b128), (r7,A1,b129), (r7,A1,b130), (r7,A1,b131),  
 (r7,A1,b132), (r7,A1,b133), (r7,A1,b134), (r7,A2,b1), (r7,A2,b2), (r7,A2,b3), (r7,A2,b4), (r7,A2,b5),  
 (r7,A2,b6), (r7,A2,b7), (r7,A2,b8), (r7,A2,b9), (r7,A2,b10), (r7,A2,b11), (r7,A2,b12), (r7,A2,b13),  
 50 (r7,A2,b14), (r7,A2,b15), (r7,A2,b16), (r7,A2,b17), (r7,A2,b18), (r7,A2,b19), (r7,A2,b20), (r7,A2,b21),  
 (r7,A2,b22), (r7,A2,b23), (r7,A2,b24), (r7,A2,b25), (r7,A2,b26), (r7,A2,b27), (r7,A2,b28), (r7,A2,b29),  
 (r7,A2,b30), (r7,A2,b31), (r7,A2,b32), (r7,A2,b33), (r7,A2,b34), (r7,A2,b35), (r7,A2,b36), (r7,A2,b37),  
 (r7,A2,b38), (r7,A2,b39), (r7,A2,b40), (r7,A2,b41), (r7,A2,b42), (r7,A2,b43), (r7,A2,b44), (r7,A2,b45),  
 (r7,A2,b46), (r7,A2,b47), (r7,A2,b48), (r7,A2,b49), (r7,A2,b50), (r7,A2,b51), (r7,A2,b52), (r7,A2,b53),  
 55 (r7,A2,b54), (r7,A2,b55), (r7,A2,b56

	(r7,A2,b101), (r7,A2,b102), (r7,A2,b103), (r7,A2,b104), (r7,A2,b105), (r7,A2,b106), (r7,A2,b107), (r7,A2,b108), (r7,A2,b109), (r7,A2,b110), (r7,A2,b111), (r7,A2,b112), (r7,A2,b113), (r7,A2,b114), (r7,A2,b115), (r7,A2,b116), (r7,A2,b117), (r7,A2,b118), (r7,A2,b119), (r7,A2,b120), (r7,A2,b121), (r7,A2,b122), (r7,A2,b123), (r7,A2,b124), (r7,A2,b125), (r7,A2,b126), (r7,A2,b127), (r7,A2,b128),
5	(r7,A2,b129), (r7,A2,b130), (r7,A2,b131), (r7,A2,b132), (r7,A2,b133), (r7,A2,b134), (r7,A3,b1), (r7,A3,b2), (r7,A3,b3), (r7,A3,b4), (r7,A3,b5), (r7,A3,b6), (r7,A3,b7), (r7,A3,b8), (r7,A3,b9), (r7,A3,b10), (r7,A3,b11), (r7,A3,b12), (r7,A3,b13), (r7,A3,b14), (r7,A3,b15), (r7,A3,b16), (r7,A3,b17), (r7,A3,b18), (r7,A3,b19), (r7,A3,b20), (r7,A3,b21), (r7,A3,b22), (r7,A3,b23), (r7,A3,b24), (r7,A3,b25), (r7,A3,b26), (r7,A3,b27), (r7,A3,b28), (r7,A3,b29), (r7,A3,b30), (r7,A3,b31), (r7,A3,b32), (r7,A3,b33),
10	(r7,A3,b34), (r7,A3,b35), (r7,A3,b36), (r7,A3,b37), (r7,A3,b38), (r7,A3,b39), (r7,A3,b40), (r7,A3,b41), (r7,A3,b42), (r7,A3,b43), (r7,A3,b44), (r7,A3,b45), (r7,A3,b46), (r7,A3,b47), (r7,A3,b48), (r7,A3,b49), (r7,A3,b50), (r7,A3,b51), (r7,A3,b52), (r7,A3,b53), (r7,A3,b54), (r7,A3,b55), (r7,A3,b56), (r7,A3,b57), (r7,A3,b58), (r7,A3,b59), (r7,A3,b60), (r7,A3,b61), (r7,A3,b62), (r7,A3,b63), (r7,A3,b64), (r7,A3,b65), (r7,A3,b66), (r7,A3,b67), (r7,A3,b68), (r7,A3,b69), (r7,A3,b70), (r7,A3,b71), (r7,A3,b72), (r7,A3,b73),
15	(r7,A3,b74), (r7,A3,b75), (r7,A3,b76), (r7,A3,b77), (r7,A3,b78), (r7,A3,b79), (r7,A3,b80), (r7,A3,b81), (r7,A3,b82), (r7,A3,b83), (r7,A3,b84), (r7,A3,b85), (r7,A3,b86), (r7,A3,b87), (r7,A3,b88), (r7,A3,b89), (r7,A3,b90), (r7,A3,b91), (r7,A3,b92), (r7,A3,b93), (r7,A3,b94), (r7,A3,b95), (r7,A3,b96), (r7,A3,b97), (r7,A3,b98), (r7,A3,b99), (r7,A3,b100), (r7,A3,b101), (r7,A3,b102), (r7,A3,b103), (r7,A3,b104), (r7,A3,b105), (r7,A3,b106), (r7,A3,b107), (r7,A3,b108), (r7,A3,b109), (r7,A3,b110), (r7,A3,b111),
20	(r7,A3,b112), (r7,A3,b113), (r7,A3,b114), (r7,A3,b115), (r7,A3,b116), (r7,A3,b117), (r7,A3,b118), (r7,A3,b119), (r7,A3,b120), (r7,A3,b121), (r7,A3,b122), (r7,A3,b123), (r7,A3,b124), (r7,A3,b125), (r7,A3,b126), (r7,A3,b127), (r7,A3,b128), (r7,A3,b129), (r7,A3,b130), (r7,A3,b131), (r7,A3,b132), (r7,A3,b133), (r7,A3,b134), (r7,A4,b1), (r7,A4,b2), (r7,A4,b3), (r7,A4,b4), (r7,A4,b5), (r7,A4,b6), (r7,A4,b7), (r7,A4,b8), (r7,A4,b9), (r7,A4,b10), (r7,A4,b11), (r7,A4,b12), (r7,A4,b13), (r7,A4,b14),
25	(r7,A4,b15), (r7,A4,b16), (r7,A4,b17), (r7,A4,b18), (r7,A4,b19), (r7,A4,b20), (r7,A4,b21), (r7,A4,b22), (r7,A4,b23), (r7,A4,b24), (r7,A4,b25), (r7,A4,b26), (r7,A4,b27), (r7,A4,b28), (r7,A4,b29), (r7,A4,b30), (r7,A4,b31), (r7,A4,b32), (r7,A4,b33), (r7,A4,b34), (r7,A4,b35), (r7,A4,b36), (r7,A4,b37), (r7,A4,b38), (r7,A4,b39), (r7,A4,b40), (r7,A4,b41), (r7,A4,b42), (r7,A4,b43), (r7,A4,b44), (r7,A4,b45), (r7,A4,b46), (r7,A4,b47), (r7,A4,b48), (r7,A4,b49), (r7,A4,b50), (r7,A4,b51), (r7,A4,b52), (r7,A4,b53), (r7,A4,b54),
30	(r7,A4,b55), (r7,A4,b56), (r7,A4,b57), (r7,A4,b58), (r7,A4,b59), (r7,A4,b60), (r7,A4,b61), (r7,A4,b62), (r7,A4,b63), (r7,A4,b64), (r7,A4,b65), (r7,A4,b66), (r7,A4,b67), (r7,A4,b68), (r7,A4,b69), (r7,A4,b70), (r7,A4,b71), (r7,A4,b72), (r7,A4,b73), (r7,A4,b74), (r7,A4,b75), (r7,A4,b76), (r7,A4,b77), (r7,A4,b78), (r7,A4,b79), (r7,A4,b80), (r7,A4,b81), (r7,A4,b82), (r7,A4,b83), (r7,A4,b84), (r7,A4,b85), (r7,A4,b86), (r7,A4,b87), (r7,A4,b88), (r7,A4,b89), (r7,A4,b90), (r7,A4,b91), (r7,A4,b92), (r7,A4,b93), (r7,A4,b94),
35	(r7,A4,b95), (r7,A4,b96), (r7,A4,b97), (r7,A4,b98), (r7,A4,b99), (r7,A4,b100), (r7,A4,b101), (r7,A4,b102), (r7,A4,b103), (r7,A4,b104), (r7,A4,b105), (r7,A4,b106), (r7,A4,b107), (r7,A4,b108), (r7,A4,b109), (r7,A4,b110), (r7,A4,b111), (r7,A4,b112), (r7,A4,b113), (r7,A4,b114), (r7,A4,b115), (r7,A4,b116), (r7,A4,b117), (r7,A4,b118), (r7,A4,b119), (r7,A4,b120), (r7,A4,b121), (r7,A4,b122), (r7,A4,b123), (r7,A4,b124), (r7,A4,b125), (r7,A4,b126), (r7,A4,b127), (r7,A4,b128), (r7,A4,b129),
40	(r7,A4,b130), (r7,A4,b131), (r7,A4,b132), (r7,A4,b133), (r7,A4,b134).

[0293]

	(r8,A1,b1), (r8,A1,b2), (r8,A1,b3), (r8,A1,b4), (r8,A1,b5), (r8,A1,b6), (r8,A1,b7), (r8,A1,b8),
	(r8,A1,b9), (r8,A1,b10), (r8,A1,b11), (r8,A1,b12), (r8,A1,b13), (r8,A1,b14), (r8,A1,b15), (r8,A1,b16),
	(r8,A1,b17), (r8,A1,b18), (r8,A1,b19), (r8,A1,b20), (r8,A1,b21), (r8,A1,b22), (r8,A1,b23), (r8,A1,b24),
45	(r8,A1,b25), (r8,A1,b26), (r8,A1,b27), (r8,A1,b28), (r8,A1,b29), (r8,A1,b30), (r8,A1,b31), (r8,A1,b32),
	(r8,A1,b33), (r8,A1,b34), (r8,A1,b35), (r8,A1,b36), (r8,A1,b37), (r8,A1,b38), (r8,A1,b39), (r8,A1,b40),
	(r8,A1,b41), (r8,A1,b42), (r8,A1,b43), (r8,A1,b44), (r8,A1,b45), (r8,A1,b46), (r8,A1,b47), (r8,A1,b48),
	(r8,A1,b49), (r8,A1,b50), (r8,A1,b51), (r8,A1,b52), (r8,A1,b53), (r8,A1,b54), (r8,A1,b55), (r8,A1,b56),
	(r8,A1,b57), (r8,A1,b58), (r8,A1,b59), (r8,A1,b60), (r8,A1,b61), (r8,A1,b62), (r8,A1,b63), (r8,A1,b64),
50	(r8,A1,b65), (r8,A1,b66), (r8,A1,b67), (r8,A1,b68), (r8,A1,b69), (r8,A1,b70), (r8,A1,b71), (r8,A1,b72),
	(r8,A1,b73), (r8,A1,b74), (r8,A1,b75), (r8,A1,b76), (r8,A1,b77), (r8,A1,b78), (r8,A1,b79), (r8,A1,b80),
	(r8,A1,b81), (r8,A1,b82), (r8,A1,b83), (r8,A1,b84), (r8,A1,b85), (r8,A1,b86), (r8,A1,b87), (r8,A1,b88),
	(r8,A1,b89), (r8,A1,b90), (r8,A1,b91), (r8,A1,b92), (r8,A1,b93), (r8,A1,b94), (r8,A1,b95), (r8,A1,b96),
	(r8,A1,b97), (r8,A1,b98), (r8,A1,b99), (r8,A1,b100), (r8,A1,b101), (r8,A1,b102), (r8,A1,b103),
55	(r8,A1,b104), (r8,A1,b105), (r8,A1,b106), (r8,A1,b107), (r8,A1,b108), (r8,A1,b109), (r8,A1,b110),
	(r8,A1,b111), (r8,A1,b112), (r8,A1,b113), (r8,A1,b114), (r8,A1,b115), (r8,A1,b116), (r8,A1,b117),
	(r8,A1,b118), (r8,A1,b119), (r8,A1,b120), (r8,A1,b121), (r8,A1,b122), (r8,A1,b123), (r8,A1,b124),
	(r8,A1,b125), (r8,A1,b126), (r8,A1,b127), (r8,A1,b128), (r8,A1,b129), (r8,A1,b130), (r8,A1,b131),
	(r8,A1,b132), (r8,A1,b133), (r8,A1,b134), (r8,A2,b1), (r8,A2,b2), (r8,A2,b3), (r8,A2,b4), (r8,A2,b5),
60	(r8,A2,b6), (r8,A2,b7), (r8,A2,b8), (r8,A2,b9), (r8,A2,b10), (r8,A2,b11), (r8,A2,b12), (r8,A2,b13),

(r8,A2,b14), (r8,A2,b15), (r8,A2,b16), (r8,A2,b17), (r8,A2,b18), (r8,A2,b19), (r8,A2,b20), (r8,A2,b21),  
 (r8,A2,b22), (r8,A2,b23), (r8,A2,b24), (r8,A2,b25), (r8,A2,b26), (r8,A2,b27), (r8,A2,b28), (r8,A2,b29),  
 (r8,A2,b30), (r8,A2,b31), (r8,A2,b32), (r8,A2,b33), (r8,A2,b34), (r8,A2,b35), (r8,A2,b36), (r8,A2,b37),  
 (r8,A2,b38), (r8,A2,b39), (r8,A2,b40), (r8,A2,b41), (r8,A2,b42), (r8,A2,b43), (r8,A2,b44), (r8,A2,b45),  
 5 (r8,A2,b46), (r8,A2,b47), (r8,A2,b48), (r8,A2,b49), (r8,A2,b50), (r8,A2,b51), (r8,A2,b52), (r8,A2,b53),  
 (r8,A2,b54), (r8,A2,b55), (r8,A2,b56), (r8,A2,b57), (r8,A2,b58), (r8,A2,b59), (r8,A2,b60), (r8,A2,b61),  
 (r8,A2,b62), (r8,A2,b63), (r8,A2,b64), (r8,A2,b65), (r8,A2,b66), (r8,A2,b67), (r8,A2,b68), (r8,A2,b69),  
 (r8,A2,b70), (r8,A2,b71), (r8,A2,b72), (r8,A2,b73), (r8,A2,b74), (r8,A2,b75), (r8,A2,b76), (r8,A2,b77),  
 (r8,A2,b78), (r8,A2,b79), (r8,A2,b80), (r8,A2,b81), (r8,A2,b82), (r8,A2,b83), (r8,A2,b84), (r8,A2,b85),  
 10 (r8,A2,b86), (r8,A2,b87), (r8,A2,b88), (r8,A2,b89), (r8,A2,b90), (r8,A2,b91), (r8,A2,b92), (r8,A2,b93),  
 (r8,A2,b94), (r8,A2,b95), (r8,A2,b96), (r8,A2,b97), (r8,A2,b98), (r8,A2,b99), (r8,A2,b100),  
 (r8,A2,b101), (r8,A2,b102), (r8,A2,b103), (r8,A2,b104), (r8,A2,b105), (r8,A2,b106), (r8,A2,b107),  
 (r8,A2,b108), (r8,A2,b109), (r8,A2,b110), (r8,A2,b111), (r8,A2,b112), (r8,A2,b113), (r8,A2,b114),  
 (r8,A2,b115), (r8,A2,b116), (r8,A2,b117), (r8,A2,b118), (r8,A2,b119), (r8,A2,b120), (r8,A2,b121),  
 15 (r8,A2,b122), (r8,A2,b123), (r8,A2,b124), (r8,A2,b125), (r8,A2,b126), (r8,A2,b127), (r8,A2,b128),  
 (r8,A2,b129), (r8,A2,b130), (r8,A2,b131), (r8,A2,b132), (r8,A2,b133), (r8,A2,b134), (r8,A3,b1),  
 (r8,A3,b2), (r8,A3,b3), (r8,A3,b4), (r8,A3,b5), (r8,A3,b6), (r8,A3,b7), (r8,A3,b8), (r8,A3,b9),  
 (r8,A3,b10), (r8,A3,b11), (r8,A3,b12), (r8,A3,b13), (r8,A3,b14), (r8,A3,b15), (r8,A3,b16), (r8,A3,b17),  
 (r8,A3,b18), (r8,A3,b19), (r8,A3,b20), (r8,A3,b21), (r8,A3,b22), (r8,A3,b23), (r8,A3,b24), (r8,A3,b25),  
 20 (r8,A3,b26), (r8,A3,b27), (r8,A3,b28), (r8,A3,b29), (r8,A3,b30), (r8,A3,b31), (r8,A3,b32), (r8,A3,b33),  
 (r8,A3,b34), (r8,A3,b35), (r8,A3,b36), (r8,A3,b37), (r8,A3,b38), (r8,A3,b39), (r8,A3,b40), (r8,A3,b41),  
 (r8,A3,b42), (r8,A3,b43), (r8,A3,b44), (r8,A3,b45), (r8,A3,b46), (r8,A3,b47), (r8,A3,b48), (r8,A3,b49),  
 (r8,A3,b50), (r8,A3,b51), (r8,A3,b52), (r8,A3,b53), (r8,A3,b54), (r8,A3,b55), (r8,A3,b56), (r8,A3,b57),  
 (r8,A3,b58), (r8,A3,b59), (r8,A3,b60), (r8,A3,b61), (r8,A3,b62), (r8,A3,b63), (r8,A3,b64), (r8,A3,b65),  
 25 (r8,A3,b66), (r8,A3,b67), (r8,A3,b68), (r8,A3,b69), (r8,A3,b70), (r8,A3,b71), (r8,A3,b72), (r8,A3,b73),  
 (r8,A3,b74), (r8,A3,b75), (r8,A3,b76), (r8,A3,b77), (r8,A3,b78), (r8,A3,b79), (r8,A3,b80), (r8,A3,b81),  
 (r8,A3,b82), (r8,A3,b83), (r8,A3,b84), (r8,A3,b85), (r8,A3,b86), (r8,A3,b87), (r8,A3,b88), (r8,A3,b89),  
 (r8,A3,b90), (r8,A3,b91), (r8,A3,b92), (r8,A3,b93), (r8,A3,b94), (r8,A3,b95), (r8,A3,b96), (r8,A3,b97),  
 (r8,A3,b98), (r8,A3,b99), (r8,A3,b100), (r8,A3,b101), (r8,A3,b102), (r8,A3,b103), (r8,A3,b104),  
 30 (r8,A3,b105), (r8,A3,b106), (r8,A3,b107), (r8,A3,b108), (r8,A3,b109), (r8,A3,b110), (r8,A3,b111),  
 (r8,A3,b112), (r8,A3,b113), (r8,A3,b114), (r8,A3,b115), (r8,A3,b116), (r8,A3,b117), (r8,A3,b118),  
 (r8,A3,b119), (r8,A3,b120), (r8,A3,b121), (r8,A3,b122), (r8,A3,b123), (r8,A3,b124), (r8,A3,b125),  
 (r8,A3,b126), (r8,A3,b127), (r8,A3,b128), (r8,A3,b129), (r8,A3,b130), (r8,A3,b131), (r8,A3,b132),  
 (r8,A3,b133), (r8,A3,b134), (r8,A4,b1), (r8,A4,b2), (r8,A4,b3), (r8,A4,b4), (r8,A4,b5), (r8,A4,b6),  
 35 (r8,A4,b7), (r8,A4,b8), (r8,A4,b9), (r8,A4,b10), (r8,A4,b11), (r8,A4,b12), (r8,A4,b13), (r8,A4,b14),  
 (r8,A4,b15), (r8,A4,b16), (r8,A4,b17), (r8,A4,b18), (r8,A4,b19), (r8,A4,b20), (r8,A4,b21), (r8,A4,b22),  
 (r8,A4,b23), (r8,A4,b24), (r8,A4,b25), (r8,A4,b26), (r8,A4,b27), (r8,A4,b28), (r8,A4,b29), (r8,A4,b30),  
 (r8,A4,b31), (r8,A4,b32), (r8,A4,b33), (r8,A4,b34), (r8,A4,b35), (r8,A4,b36), (r8,A4,b37), (r8,A4,b38),  
 (r8,A4,b39), (r8,A4,b40), (r8,A4,b41), (r8,A4,b42), (r8,A4,b43), (r8,A4,b44), (r8,A4,b45), (r8,A4,b46),  
 40 (r8,A4,b47), (r8,A4,b48), (r8,A4,b49), (r8,A4,b50), (r8,A4,b51), (r8,A4,b52), (r8,A4,b53), (r8,A4,b54),  
 (r8,A4,b55), (r8,A4,b56), (r8,A4,b57), (r8,A4,b58), (r8,A4,b59), (r8,A4,b60), (r8,A4,b61), (r8,A4,b62),  
 (r8,A4,b63), (r8,A4,b64), (r8,A4,b65), (r8,A4,b66), (r8,A4,b67), (r8,A4,b68), (r8,A4,b69), (r8,A4,b70),  
 (r8,A4,b71), (r8,A4,b72), (r8,A4,b73), (r8,A4,b74), (r8,A4,b75), (r8,A4,b76), (r8,A4,b77), (r8,A4,b78),  
 (r8,A4,b79), (r8,A4,b80), (r8,A4,b81), (r8,A4,b82), (r8,A4,b83), (r8,A4,b84), (r8,A4,b85), (r8,A4,b86),  
 45 (r8,A4,b87), (r8,A4,b88), (r8,A4,b89), (r8,A4,b90), (r8,A4,b91), (r8,A4,b92), (r8,A4,b93), (r8,A4,b94),  
 (r8,A4,b95), (r8,A4,b96), (r8,A4,b97), (r8,A4,b98), (r8,A4,b99), (r8,A4,b100), (r8,A4,b101),  
 (r8,A4,b102), (r8,A4,b103), (r8,A4,b104), (r8,A4,b105), (r8,A4,b106), (r8,A4,b107), (r8,A4,b108),  
 (r8,A4,b109), (r8,A4,b110), (r8,A4,b111), (r8,A4,b112), (r8,A4,b113), (r8,A4,b114), (r8,A4,b115),  
 (r8,A4,b116), (r8,A4,b117), (r8,A4,b118), (r8,A4,b119), (r8,A4,b120), (r8,A4,b121), (r8,A4,b122),  
 50 (r8,A4,b123), (r8,A4,b124), (r8,A4,b125), (r8,A4,b126), (r8,A4,b127), (r8,A4,b128), (r8,A4,b129),  
 (r8,A4,b130), (r8,A4,b131), (r8,A4,b132), (r8,A4,b133), (r8,A4,b134).

[0294]

Запропоновані сполуки корисні при захворюванні, спричиненому утворенням, секрецією або  
 накопиченням білку амілоїд  $\beta$ , та ефективні при лікуванні та/або профілактиці та поліпшенні  
 55 симптомів, таких як слабоумство типу захворювання Альцгеймера (захворювання Альцгеймера,  
 старече недоумство типу захворювання Альцгеймера), синдром Дауна, порушення пам'яті,  
 пріонне захворювання (захворювання Крейтцфельдта-Якоба), м'які когнітивні порушення (MCI),  
 голландський тип спадкового крововиливу у мозок із амілоїдозом, церебральна амілоїдна  
 ангіопатія, інші види дегенеративного слабоумства, змішаного типу Альцгеймера та судинне  
 60 слабоумство, слабоумство при захворюванні Паркінсона, слабоумство з прогресивним

супрануклеарним паралічем, слабоумство з кортикобазальною дегенерацією, захворювання Альцгеймера з дифузним захворюванням тіла Леві, вікова макулярна дегенерація, захворювання Паркінсона, амілоїдна ангіопатія та інше.

У даному винаході "лікування захворювання Альцгеймера" включає профілактику заострення MCI та запобігання сімейного захворювання Альцгеймера. У даному винаході "фармацевтична композиція для лікування захворювання Альцгеймера" містить фармацевтичну композицію для профілактики заострення MCI та запобігання сімейного захворювання Альцгеймера.

[0295]

Оскільки запропонована сполука має високу інгібуючу активність щодо BACE1 та/або має високу селективність до інших ферментів, вона може бути лікарським засобом із зниженим побічним ефектом. Оскільки сполука має високий ефект зниження утворення  $\beta$ -амілоїду у клітинній системі, особливо, має високий ефект зниження утворення  $\beta$ -амілоїду у мозку, вона може бути відмінним лікарським засобом. До того ж, перетворенням сполуки на оптично активну сполуку, яка має підходящу стереохімію, сполука може бути лікарським засобом, що має більший поріг безпеки щодо побічного ефекту. До того ж, запропонована сполука також має переваги, такі як висока стабільність до метаболізму, висока розчинність, висока пероральна всмоктуваність, виявляє гарну біодоступність, гарний кліренс, високий перенос у мозок, швидкий період напіввиведення, висока швидкість непротеїнного зв'язування, низьке інгібування hERG каналу, низьке інгібування CYP, CYP MBI (необоротне інгібування (інгібування на основі механізму)) низьке, та/або негативний тест Еймса.

[0296]

Запропоновані сполуки можна вводити у комбінації з іншими фармацевтичними засобами, такими як інші терапевтичні лікарські засоби для захворювання Альцгеймера, наприклад, ацетилхолінестераза та подібне. Запропоновані сполуки можуть отримуватись одночасно із засобами проти слабоумства, такими як донепезилу гідрохлорид, такрин, галантамін, ривастигмін, занапезіл, мемантин та вінпоцетин.

[0297]

При введенні запропонованої сполуки людині її можна вводити перорально в вигляді порошку, гранул, таблеток, капсул, пігулок, розчинів або подібного, або парентерально в вигляді ін'єкцій, супозиторіїв, засобів, що всмоктуються через шкіру, інгаляцій або подібного. До того ж, запропоновану сполуку можна скласти у фармацевтичний препарат через додавання фармацевтичних добавок, таких як наповнювачі, сполучні речовини, зволожуючі речовини, розпушувачі, лубриканти та подібне, які підходять для складів, та ефективної кількості запропонованої сполуки.

[0298]

Доза відрізняється у залежності від статусу захворювання, шляху введення та віку і ваги пацієнта, та зазвичай становить від 0,1 мкг до 1 г/день, переважно 0,01-200 мг/день при пероральному введенні дорослому, та зазвичай становить від 1 мг до 10 г/день, переважно 0,1-2 г/день при парентеральному введенні.

[Приклад]

[0299]

Наступні приклади та тестові приклади зображують даний винахід детальніше, але даний винахід не обмежений цими прикладами.

[0300]

$^1\text{H}$ -ЯМР вимірювали у дейтерованому хлороформі ( $\text{CDCl}_3$ ) із застосуванням тетраметилсилану в якості внутрішнього стандарту або вимірювали у диметилсульфоксиді- $\text{D}_6$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ). Значення  $\delta$  представлені у частинах на мільйон. Константи зв'язування (J) представлені у Гц. У даних s, d, t, m, br або brs означає синглет, дублет, триплет, мультиплет, широкий або широкий синглет, відповідно.

[0302]

У прикладах значення кожної аббревіатури є наступним:

Me	метил
Bu	бутил
Bz	бензоїл
Boc	трет-бутоксикарбоніл
THF	тетрагідрофуран
DMF	N, N-диметилформамід
EDC	1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)-карбодіімід
DIBAL	діізобутилалюмінію гідрид
MCPBA	мета-хлорпербензойна кислота

[0302]

Дані LC/MS (рідинна хроматографія/мас-спектрометрія) Сполук (I-1)-(I-54) вимірювали за умови А, Сполук (I-55)-(I-67) вимірювали за умови В, та показані час утримання та  $[M+H]^+$ .

Умова А

Колонка: Shim-pack XR-ODS (2,2 мкм, внутрішній діаметр 50 × 3,0 мм) (Shimadzu)

Витрата: 1,6 мл/хв.

Термостат колонки: 50 °C

Довжина хвилі УФ детектування: 254 нм

Рухома фаза: [A] 0,1 % водний розчин мурашиної кислоти; [B] 0,1 % розчин мурашиної кислоти в ацетонітрилі

Гradient: використовували лінійний gradient 10 %-100 % розчинника [B] протягом 3 хвилин та використовували 100 % розчинника [B] протягом 1 хвилини.

Умова В

Колонка: XBridge (zareestrovana торгова марка) C18 (5 мкм, внутрішній діаметр 4,6 × 50 мм) (Waters)

Витрата: 3 мл/хв

Довжина хвилі УФ детектування: 254 нм.

Рухома фаза: [A] представляє собою 0,1 % водний розчин мурашиної кислоти, [B] представляє собою 0,1 % розчин мурашиної кислоти в ацетонітрилі

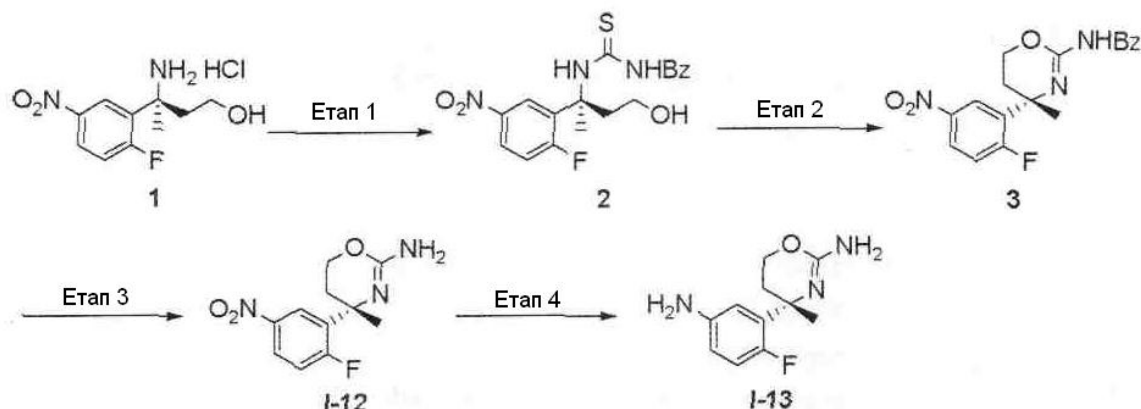
Gradient: лінійний gradient 10 %-100 % розчинника [B] протягом 3 хвилин, та 100 % розчинника [B] підтримували протягом 1 хвилини.

[0303]

Приклад 1. Синтез Сполук (I-12) та (I-13)

[0304]

[Хімічна формула 78]



[0305]

Етап 1

До розчину Сполуки 1 (I, 20 г) в ацетоні (70 мл) і воді (40 мл) додали розчин бензоїл ізотіоціанату (0,82 г) в ацетоні при 0 °C та суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Розчинник випаровували під зниженим тиском, залишок очистили колонковою хроматографією для отримання Сполуки 2 (1,35 г).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,69 (1H, t,  $J=4,7$  Гц), 2,14 (3H, s), 2,21-2,31 (1H, m), 2,73-2,83 (1H, m), 3,78-3,98 (2H, m), 7,15 (1H, dd,  $J=11,1$ , 9,1 Гц), 7,48-7,55 (2H, m), 7,60-7,67 (1H, m), 7,85 (2H, d, 7,2 Гц), 8,14-8,20 (1H, m), 8,30-8,34 (1H, m), 8,81 (1H, s), 11,56 (1H, s).

[0306]

5 Етап 2

До розчину Сполуки 2 (1,26 г), отриманої на Етапі 1, в ацетонітрилі (5 мл) додали метилйодид (0,30 мл) та діізопропілетиламін (0,84 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин та при 40 °С протягом 2 годин. До реакційної суміші додали воду та екстрагували суміш етилацетатом. Органічний шар промивали водою та розсолем, висушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровували під зниженим тиском та залишок

очистили колонковою хроматографією для отримання Сполуки 3 (1,11 г).  
 $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,88 (3H, s), 2,30-2,40 (1H, m), 2,66-2,74 (1H, m), 4,01-4,10 (1H, m), 4,42-4,49 (1H, m), 7,25-7,32 (1H, m), 8,37 (1H, dd,  $J=7,1$ , 2,9 Гц), 7,39-7,54 (3H, m), 8,21-8,29 (3H, m), 11,90 (1H, br).

15 [0307]

Етап 3

До Сполуки 3 (1,10 г), отриманої на Етапі 2, додали концентровану сірчану кислоту (3,28 мл) та суміш перемішували при 80 °С протягом 1,5 годин. Реакційну суміш додали до насиченого водного розчину бікарбонату натрію та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промили водою та розсолем та висушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровували під зниженим тиском, а залишок очистили колонковою хроматографією для отримання Сполуки (I-12) (0,615 г).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,58 (3H, s), 2,22 (2H, t,  $J=5,4$  Гц), 3,86-3,94 (1H, m), 4,15-4,25 (3H, m), 7,14 (1H, dd,  $J=10,7$ , 8,9 Гц), 8,09-8,15 (1H, m), 8,62 (1H, dd,  $J=7,0$ , 3,0 Гц).

25 [0308]

Етап 4

До розчину Сполуки (I-12) (614 мг), отриманої на Етапі 3, у THF (5 мл) додали 10 % паладій на вуглєці (120 мг) та суміш перемішували протягом 20 годин в атмосфері водню. Реакційний розчин фільтрували через целіт, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. Отриманий залишок очистили колонковою хроматографією та перекристалізовували з етилацетату-гексану для отримання Сполуки (I-13) (400 мг).

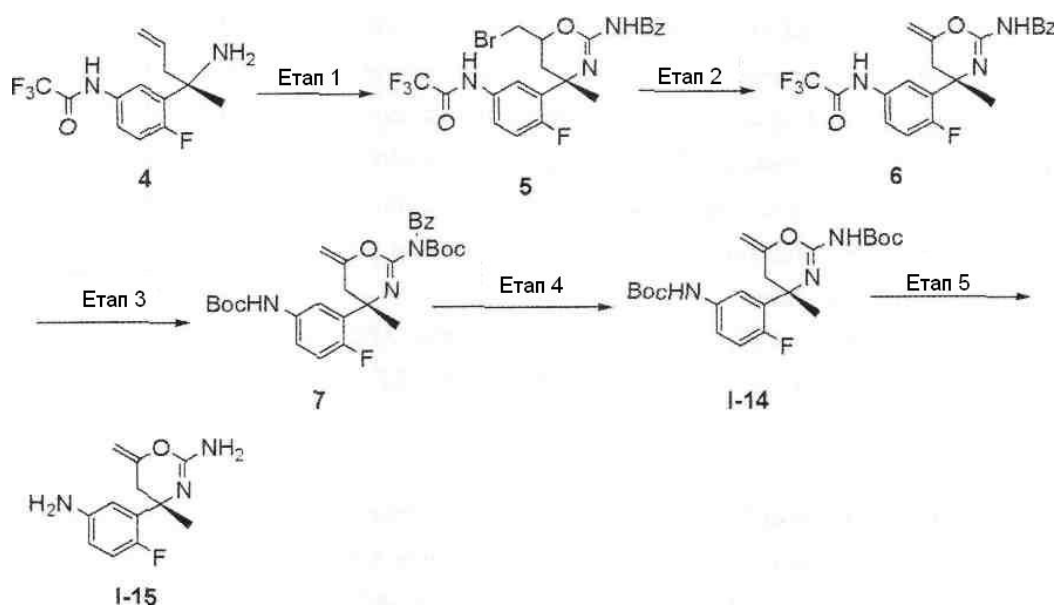
$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,54 (3H, s), 1,97-2,07 (1H, m), 2,30-2,38 (1H, m), 3,54 (2H, brs), 3,83 (1H, dt,  $J=3,2$ , 10,6 Гц), 4,10 (1H, ddd, 10,6, 4,7, 4,2 Гц), 6,48 (1H, ddd, 8,4, 3,7, 3,2 Гц), 6,78 (1H, dd,  $J=11,8$ , 8,4 Гц), 6,86 (1H, dd,  $J=6,9$ , 3,0 Гц).

35 [0309]

Приклад 2. Синтез Сполук (I-14) та (I-15)

[310]

[Хімічна формула 79]



Етап 1

До розчину Сполуки 4 (1,1 г), отриманої у зазначеному нижче Стандартному прикладі, у тетрагідрофурані (10 мл) додали бензоїл ізоціанат (854 мкл) при 0 °С та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. До суміші додали N-бромсукцинімід (675 мг) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. До суміші додали

5

етилацетат та суміш промили водою та розсоллом та висушили над безводним сульфатом

магнію. Розчинник випаровували під зниженим тиском для отримання Сполуки (5) (2,4 г) як

неочищеного продукту.

[0312]

Етап 2

10

До розчину Сполуки (5) (2,4 г), отриманої на Етапі 1, у тетрагідрофурані (12 мл) та диметилсульфіді (12 мл) додали натрію трет-бутоксид та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційний розчин влили у 1 моль/л соляної кислоти та екстрагували етилацетатом. Органічний шар промили 1 моль/л водного розчину соляної

15

кислоти, водою та розсоллом та висушили над сульфатом магнію. Розчинник випаровували під

зниженим тиском для отримання Сполуки (6) (2,1 г) як неочищеного продукту.

[0313]

Етап 3

20

До розчину Сполуки (6) (2,1 г), отриманої на Етапі 2, у тетрагідрофурані (16 мл) додали ди-трет-бутилдикарбонат (1,8 мл) та N, N-диметил-4-амінопіридин (9,2 мг). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. До суміші додали триетиламін (522 мкл) та суміш перемішували протягом 30 хвилин. До суміші додали N, N-диметил-4-амінопіридин (460 мг) та ди-трет-бутилдикарбонат (0,9 мл) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом

25

20 хвилин. До суміші додали 2 моль/л водного розчину карбонату калію та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промили 1 моль/л водного розчину лимонної кислоти та

розсоллом та висушили над сульфатом магнію. Розчинник випаровували під зниженим тиском та

отриманий залишок очистили колонковою хроматографією для отримання Сполуки (7) (0,99 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,40 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,53 (9H, s), 2,51 (1H, d, J=14,0 Гц), 2,88 (1H, d, J=14,0 Гц), 4,38 (1H, s), 4,75 (1H, s), 6,30 (1H, s), 6,87 (1H, br), 6,93 (1H, dd, J=11,7, 9,0 Гц), 7,42-7,65 (4H, m), 7,80-7,83 (2H, m).

30

[0314]

Етап 4

35

До розчину Сполуки (7) (914 мг), отриманої на Етапі 3, у метанолі (3 мл) та тетрагідрофурані (5 мл) додали 1 моль/л водного розчину гідроксиду натрію (1,7 мл) при 0 °С та суміш перемішували протягом 80 хвилин. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом, промили розсоллом та висушили над сульфатом магнію. Розчинник випаровували під зниженим тиском та

отриманий залишок піддають колонковій хроматографії для отримання Сполуки (I-14) (695 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,52 (9H, s) та 1,54 (9H, s), 1,75 (3H, s), 2,70 (1H, d, J=14,0 Гц), 3,20 (1H, d, J=14,0 Гц), 4,25 (1H, s), 4,66 (1H, s), 6,48 (1H, s), 6,96 (1H, br), 7,02 (1H, dd, J=11,4, 9,0 Гц), 7,51 (1H, m), 10,0 (1H, s).

40

[0315]

Етап 5

45

До розчину Сполуки (I-14), отриманої на Етапі 4, у дихлорметані (2 мл) додали трифторацетат (2 мл) при 0 °С та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 80 хвилин. Розчинник випаровували під зниженим тиском та додали етилацетат та насичений водний розчин бікарбонату натрію. Суміш енергійно перемішували. Суміш екстрагували етилацетатом, промили розсоллом та висушили над сульфатом магнію. Розчинник випаровували

під зниженим тиском для отримання Сполуки (I-15) (427 мг) як неочищеного продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,63 (3H, s), 2,69 (1H, d, J=14,1 Гц), 3,02 (1H, d, J=14,1 Гц), 3,58 (2H, s), 4,28 (1H, s), 4,60 (1H, s), 6,51 (1H, ddd, J=8,8, 3,2, 2,8 Гц), 6,72 (1H, dd, J=6,9, 2,8 Гц), 6,81 (1H, dd, J=11,7, 8,8 Гц).

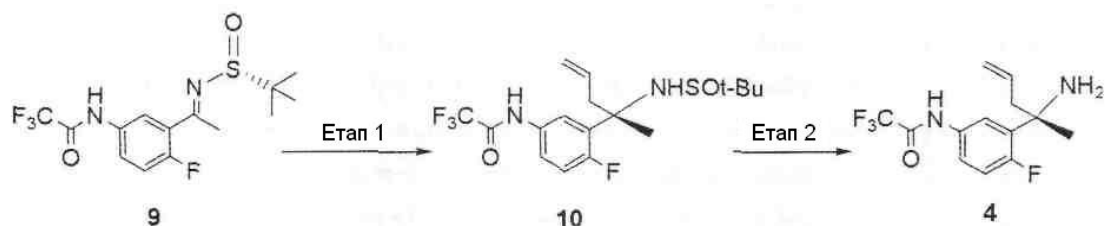
50

[0316]

Стандартний приклад

[0317]

[Хімічна формула 80]



5

[0318]

Етап 1

Сполуку (9) (12 г) розчинили у тетрагідрофурані (240 мл). До розчину по краплях додали 1 моль/л розчину аллілмагнійбромід/ефір протягом 1 години при -78 °С. Суміш перемішували при -78 °С протягом 1 години та влили у насичений водний розчин хлориду амонію. Суміш екстрагували етилацетатом та органічний шар висушили над безводним сульфатом натрію. Після відділення неорганічних речовин фільтрацією розчинник випаровували під зниженим тиском. Залишок піддали колонковій хроматографії для отримання сполуки (10) (9,7 г).

10

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,21 (9H, s), 1,68 (3H, s), 2,79 (1H, dd, J=13,4, 7,3 Гц), 2,92 (1H, dd, J=13,4, 6,8 Гц), 4,16 (1H, s), 5,10 (1H, d, J=9,6 Гц), 5,13 (1H, d, J=17,2 Гц), 5,52-5,66 (1H, m), 6,95 (1H, dd, J=10,6, 10,1 Гц), 7,55-7,62 (1H, m), 7,67-7,72 (1H, m), 9,96 (1H, s).

15

[0319]

Етап 2

Сполуку (10) (3,99 г) розчинили в етанолі (20 мл). До розчину додали розчин 1 моль/л соляної кислоти в етанолі при перемішуванні при кімнатній температурі та суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Розчинник випаровували під зниженим тиском. Залишок розбавили етилацетатом та розчин екстрагували 2 моль/л соляною кислотою. Отриманий водний шар робили лужним карбонатом калію (pH 8-9) та екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушили над безводним сульфатом натрію. Після відділення неорганічних речовин фільтрацією розчинник випаровували під зниженим тиском для отримання Сполуки (4).

20

25

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,51 (3H, s), 1,75-1,89 (2H, br), 2,47 (1H, dd, J=13,1, 8,1 Гц), 2,76 (1H, dd, J=13,1, 7,1 Гц), 5,03-5,11 (2H, m), 5,46-5,58 (1H, m), 7,01-7,08 (1H, m), 7,52-7,60 (2H, m), 8,25-8,36 (1H, br).

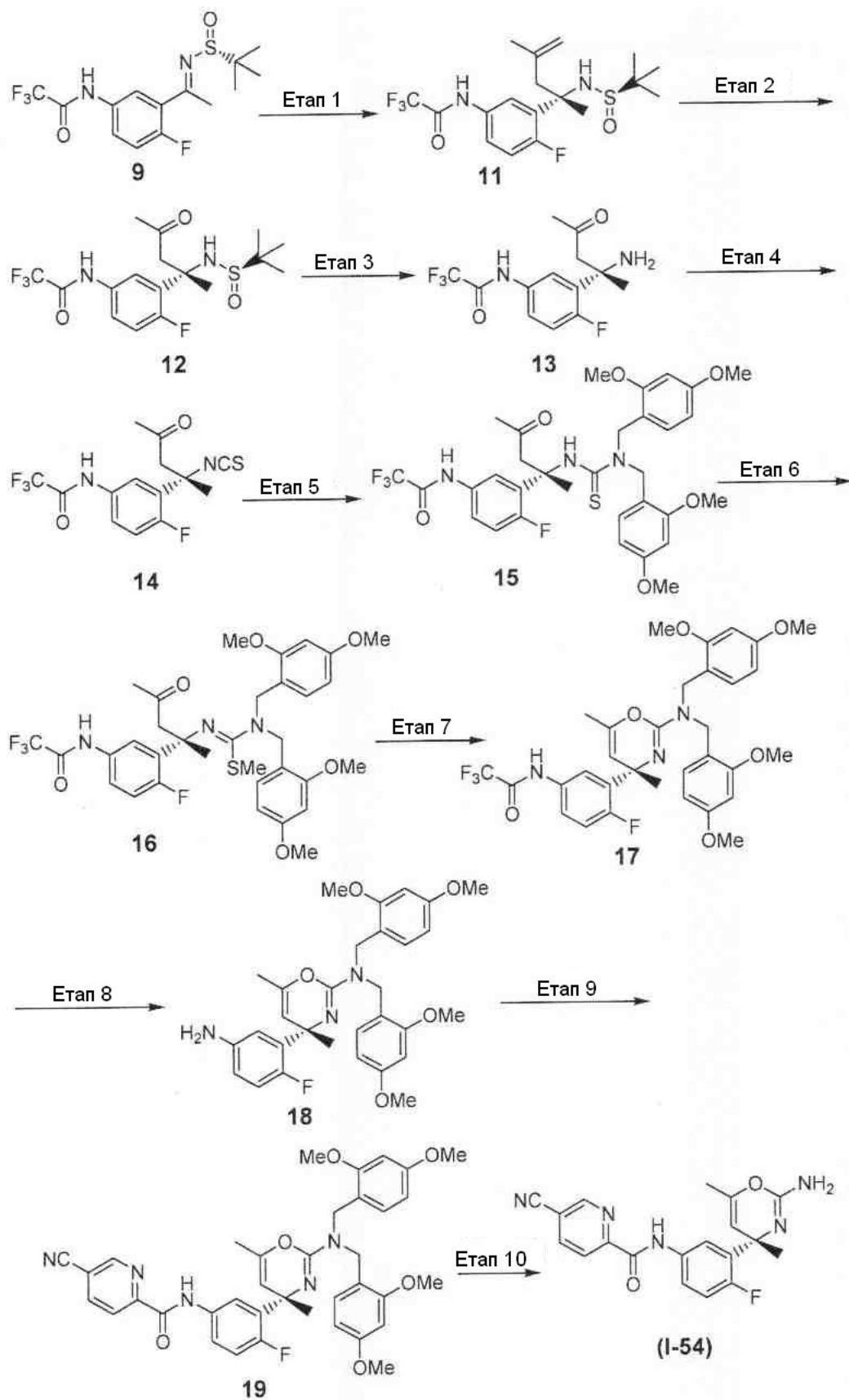
30

[0320]

Приклад 3. Синтез сполуки (I-54)

[0321]

[Хімічна формула 81]



[0322]

## Етап 1

Сполуку (9), отриману способом, описаним в WO2009/151098, (3,00 г) розчинили у тетрагідрофурані (30 мл) та охолоджували у бані з сухим льодом-ацетоном в атмосфері азоту. До розчину по краплях додали 2-метилалілмагнійхлорид (0,5 моль/л розчин у THF, 85,0 мл) при -78 °С та перемішували при -78 °С протягом 2 годин. До реакційної суміші додали насичений водний розчин хлориду амонію та воду. Суміш екстрагували етилацетатом та промили водою та розсоллом. Органічний шар висушили над безводним хлоридом магнію, а розчинник випаровували під зниженим тиском. Отриманий залишок очистили колонковою хроматографією для отримання Сполуки (11) (2,49 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,26 (s, 9H), 1,38 (s, 3H), 1,86 (s, 3H), 2,84 (ABq, J=13,4 Гц, 2H), 4,21 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,92 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,05 (dd, J=11,7, 8,7 Гц, 1H), 7,45-7,51 (m, 1H), 7,74 (dd, J=6,8, 2,7 Гц, 1H), 8,37 (brs, 1H).

[0323]

## Етап 2

Розчин Сполуки (11) (4,17 г) у дихлорметані (60 мл) охолоджували на бані з сухим льодом-ацетоном та барботували газоподібний озон через розчин при -78 °С. Коли колір реакційного розчину змінився на блакитний, барботування зупинили, потім барботували азот. Триетиламін (4,25 мл) додали до реакційного розчину та перемішували протягом 1 години при -78 °С. Додали воду до суміші та екстрагували етилацетатом. Органічний шар промили розсоллом та висушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровували під зниженим тиском для отримання сполуки (12) (4,43 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,31 (s, 9H), 1,73 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 3,35 (dd, J=18,6, 2,5 Гц, 1H), 3,66 (d, J=18,6 Гц, 1H), 5,35 (s, 1H), 6,99 (dd, J=11,9, 8,7 Гц, 1H), 7,30-7,35 (m, 1H), 7,98 (dd, J=7,2, 2,7 Гц, 1H).

## Етап 3

До розчину Сполуки (12) (4,19 г) у метанолі (30 мл) додали 4 моль/л розчин соляної кислоти у 1,4-діоксані (3,57 мл), потім суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник випаровували під зниженим тиском. До отриманого залишку додали воду та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промили водою. Об'єднаний водний шар зробили лужним насиченим водним розчином бікарбонату натрію та екстрагували етилацетатом. Органічний шар промили водою та розсоллом та висушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровували під зниженим тиском для отримання Сполуки (13) (3,00 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,48 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,18 (br, 2H), 2,86 (d, J=17,8 Гц, 1H), 3,44 (d, J=17,8 Гц, 1H), 7,01 (dd, J=11,7, 8,7 Гц, 1H), 7,60-7,70 (m, 2H), 8,17 (br, 1H).

[0324]

## Етап 4

До розчину Сполуки (13) (2,48 г) в етилацетаті (25 мл) - толуолі (15 мл) додали карбонат калію (2,24 г) та воду (20 мл), потім суміш охолоджували на льодовій бані. До суміші додали розчин тіофосгену (1,40 г) у толуолі (10 мл) та перемішували протягом 1 години при 0 °С. Додали воду до реакційного розчину та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промили водою та розсоллом. Органічний шар висушили над безводним сульфатом магнію та розчинник випаровували під зниженим тиском для отримання Сполуки (14) (2,82 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,90 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 3,34 (ABq, J=17,1 Гц, 2H), 7,07 (dd, J=11,4, 8,9 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=6,9, 2,9 Гц, 1H), 7,79-7,85 (m, 1H), 8,13 (br, 1H).

## Етап 5

До розчину Сполуки (14) (2,82 г) у THF (40 мл) додали біс(2,4-диметоксибензил)амін (3,08 г), потім суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Розчинник випаровували під зниженим тиском. Воду та 2 моль/л соляної кислоти додали до залишку та екстрагували етилацетатом. Органічний шар промили водою, а насичений водний розчин бікарбонатом натрію, водою та розсоллом та висушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровували під зниженим тиском та отриманий залишок очистили колонковою хроматографією для отримання Сполуки (15) (4,61 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,81 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 3,11 (d, J=16,8 Гц, 1H), 3,79 (s, 6H), 3,80 (s, 6H), 4,46 (d, J=16,8 Гц, 1H), 4,77 (br, 2H), 5,03 (br, 2H), 6,45-6,52 (m, 4H), 6,86 (brs, 1H), 7,00 (dd, J=11,3, 8,7 Гц, 1H), 7,11-7,20 (m, 3H), 7,52-7,57 (m, 1H), 7,93 (br, 1H).

[0325]

## Етап 6

До розчину Сполуки (15) (4,61 г) в ацетонітрилі (20 мл) додали N, N-діізопропілетиламін (2,42 мл) та метилйодид (1,97 г), потім суміш перемішували при кімнатній температурі протягом

24 годин. Розчинник випаровували під зниженим тиском. Додали воду до залишку та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промили 1 моль/л соляної кислоти, водою, насиченим водним розчином бікарбонату натрію, водою та розсолем та висушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровували під зниженим тиском для отримання

5 Сполуки (16) (4,36 г).

<sup>1</sup>H - ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,80 (a, 3H), 1,96 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 3,14 (s, 2H), 3,74 (s, 6H), 3,80 (s, 6H), 4,52 (s, 4H), 6,40-6,49 (m, 4H), 7,00 (dd, J=11,4, 8,9 Гц, 1H), 7,09-7,14 (m, 3H), 7,71-7,80 (m, 2H).

Етап 7

10 До розчину Сполуки (16) (4,36 г) в ацетонітрилі (20 мл) додали N, N-діізопропілетиламін (3,36 мл), потім суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 48 годин. Додали воду до реакційного розчину та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промили водою та розсолем та висушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровували під зниженим тиском та отриманий залишок очистили колонковою хроматографією для отримання

15 Сполуки (17) (820 мг).

<sup>1</sup>H - ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,54 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 3,76 (s, 6H), 3,79 (s, 6H), 4,29 (d, J=16,2 Гц, 2H), 4,81 (d, J=16,2 Гц, 2H), 5,30 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,43-6,47 (m, 4H), 6,98 (dd, J=11,1, 8,7 Гц, 1H), 7,14-7,18 (m, 3H), 7,40-7,44 (m, 1H), 7,80-7,86 (m, 1H).

[0326]

20 Етап 8

До розчину Сполуки (17) (34 мг) у метанолі (1,5 мл) додали карбонат калію (22,3 мг), THF (0,5 мл) та воду (0,5 мл), потім суміш перемішували протягом 20 годин при 40 °C. До реакційного розчину додали насичений водний розчин бікарбонату натрію та воду та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промили водою та розсолем та висушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровували під зниженим тиском та отриманий

25 залишок очистили колонковою хроматографією для отримання Сполуки (18) (20,7 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,52 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 3,19 (br, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,80 (s, 6H), 4,31 (d, J=16,3 Гц, 2H), 4,81 (d, J=16,3 Гц, 2H), 5,27 (d, J=2,2 Гц, 1H), 6,34-6,39 (m, 1H), 6,44-6,50 (m, 4H), 6,60 (dd, J=6,7, 3,0 Гц, 1H), 6,71 (dd, J=11,6, 8,6 Гц, 1H), 7,19 (d, J=7,9 Гц, 2H).

[0327]

30 Етап 9

До розчину Сполуки (18) (86,3 мг) у DMF (1 мл) додали гідрат 5-ціанопіколінової кислоти та гідрохлорид EDC (40,2 мг), потім суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. До суміші додали гідрат 5-ціанопіколінової кислоти (53,5 мг) та гідрохлорид EDC (61,8 мг)

35 та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. До реакційного розчину додали насичений водний розчин бікарбонату натрію та воду та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промили водою та розсолем та висушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровували під зниженим тиском та отриманий залишок очистили колонковою хроматографією для отримання Сполуки (19) (98,5 мг).

40 <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,58 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 3,71 (s, 6H), 3,77 (s, 6H), 4,36 (d, J=16,1 Гц, 2H), 4,78 (d, J=16,1 Гц, 2H), 5,33 (d, J=3,4 Гц, 1H), 6,42-6,46 (m, 4H), 7,02 (dd, J=11,2, 8,7 Гц, 1H), 7,19-7,25 (m, 2H), 7,41 (dd, J=6,7, 2,9 Гц, 1H), 8,05-8,11 (m, 1H), 8,18 (dd, J=8,2, 2,0 Гц, 1H), 8,39 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,90 (d, J=2,0 Гц, 1H), 9,50 (brs, 1H).

Етап 10

45 До Сполуки (19) (98,5 мг) додали анізол (0,11 мл) та трифтороцтову кислоту (10 мл) та суміш перемішували при 80 °C протягом 15 годин. Розчинник випаровували під зниженим тиском. До залишку додали насичений водний розчин бікарбонату натрію та воду та суміш екстрагували хлороформом. Органічний шар висушили над безводним сульфатом магнію та розчинник випаровували під зниженим тиском. Отриманий залишок очистили колонковою хроматографією

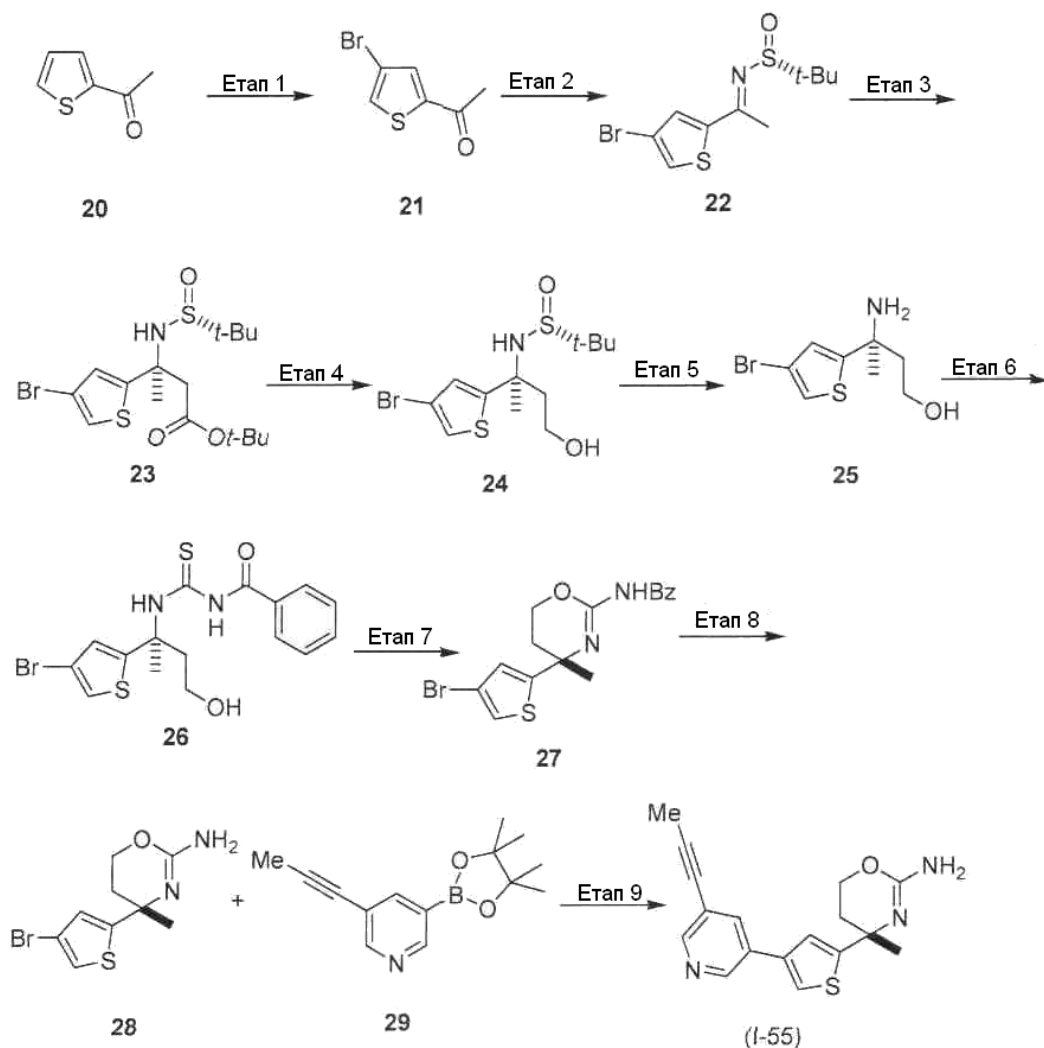
50 для отримання Сполуки (1-54) (25,9 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,61 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 4,38 (br, 2H), 5,27 (dd, J=2,8, 1,3 Гц, 1H), 7,03 (dd, J=11,4, 8,9 Гц, 1H), 7,67 (dd, J=6,9, 2,9 Гц, 1H), 7,86-7,92 (m, 1H), 8,17 (dd, J=8,1, 2,0 Гц, 1H), 8,39 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,82 (d, J=2,0 Гц, 1H), 9,81 (brs, 1H).

[0328]

Приклад 4. Синтез Сполуки (I-55)

[Хімічна формула 82]



5

## Етап 1

Сполуку (20) (30 г) розчинили у хлороформі (60 мл). До розчину додали триетилалюміній (33,3 г) та бромід (12,9 мл) при 0 °С та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш нагрівали до 50 °С та перемішували протягом 2 годин. До реакційної суміші додали триметилалюміній (16,0 г) та суміш перемішували протягом 1 години. Потім реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури, додали ацетат натрію та суміш відфільтрували через целіт. Фільтрат екстрагували хлороформом та висушили над сульфатом натрію. Розчинник випаровували під зниженим тиском та отриманий залишок очистили хроматографією для отримання Сполуки (21) (40 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,56(s, 3H), 7,53 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,58 (d, J=1,4 Гц, 1H).

## Етап 2

Сполуку (21) (27 г) розчинили у тетрагідрофурані (150 мл). До розчину додали (R)-2-метилпропан-2-сульфінамід (20 г) та тетраетоксид титану (38,6 мл) та суміш перемішували при 70 °С протягом 3,5 годин, потім перемішували протягом 6 годин при 90 °С. До реакційної суміші додали розсол та відфільтрували через целіт. Фільтрат екстрагували етилацетатом та висушили над сульфатом натрію. Розчинник випаровували під зниженим тиском та отриманий залишок очистили хроматографією для отримання Сполуки (22) (30,1 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,30 (s, 9H), 2,71 (s, 3H), 7,39 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,41 (d, J=1,4 Гц, 1H).

## Етап 3

До тетрагідрофурану (70 мл) у грушовидну колбу додали літію діізопропіламід (100 мл, 2 М), трет-бутилацетат (26,4 мл) та триізопропоксититану (IV) хлорид (98 мл) при від -70 до -60 °С та суміш перемішували протягом 1 години. До реакційної суміші додали Сполуку (22) (30,1 г) та

тетрагідрофуран (98 мл) та суміш перемішували при від -60 до -50 °C протягом 1,5 годин. Насичений водний розчин хлориду амонію додали до реакційної суміші. Суміш фільтрували через целіт та фільтрат висушили над сульфатом натрію. Розчинник випаровували під зниженим тиском та отриманий залишок очистили хроматографією для отримання Сполуки (23) (13,4 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,29 (s, 9H), 1,37 (s, 9H), 1,79 (s, 3H), 2,89 (d, J=15,8 Гц, 1H), 2,99 (d, J=15,8 Гц, 1H), 5,74 (s, 1H), 6,81 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,09 (d, J=1,4 Гц, 1H).

#### Етап 4

Сполуку (23) (13,4 г) розчинили у толуолі (50 мл) та додали DIBAL (58 мл, 1M у гексані) при -78 °C. Потім суміш перемішували при 0 °C протягом 2 годин, додали етилацетат та водний розчин сегнетової солі та суміш екстрагували. Масляний шар промили водою та висушили над сульфатом натрію. Розчинник випаровували під зниженим тиском та отриманий залишок очистили хроматографією та перекристалізували для отримання Сполуки (24) (2,62 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,27 (s, 9H), 1,78 (s, 3H), 2,17 (ddd, J=15,1, 6,1, 3,4 Гц, 1H), 2,30 (brddd, J=15,1, 8,5, 3,4 Гц, 1H), 3,15 (brdd, J=7,5, 3,4 Гц, 1H), 3,74 (dddd, J=11,8, 8,5, 7,5, 3,4 Гц, 1H), 3,95 (dddd, J=11,8, 6,1, 3,4, 3,4 Гц, 1H), 5,20 (brs, 1H), 6,77 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,11 (d, J=1,4 Гц, 1H).

#### Етап 5

Сполуку (24) (l, 0 г) розчинили у метанолі (10 мл). До розчину додали концентровану соляну кислоту (2 мл) при 0 °C. Суміш перемішували протягом 1 години при 0 °C, потім перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. До реакційного розчину додали насичений водний розчин бікарбонату натрію та етилацетат та суміш екстрагували та висушили над сульфатом натрію. Розчинник випаровували під зниженим тиском та отриманий залишок очистили хроматографією для отримання Сполуки (25) (617 мг).

<sup>1</sup>H - ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,60 (s, 3H), 1,94 (ddd, J=14,4, 6,5, 4,4 Гц, 1H), 1,97 (ddd, J=6,8, 4,4 Гц, 1H), 2,47 (brs, 2H), 3,67 (ddd, J=11,5, 6,5, 4,4 Гц, 1H), 3,82 (ddd, J=6,8, 4,4 Гц, 1H), 6,83 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,09 (d, J=1,4 Гц, 1H).

#### Етап 6

Сполуку (25) (200 мг) розчинили у тетрагідрофурані (2 мл). До розчину додали бензоїл ізотіоціанат (121 мкл) та суміш перемішували протягом 30 хвилин. Розчинник випаровували під зниженим тиском для отримання Сполуки (26) (280 мг, кількісно).

<sup>1</sup>H - ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,07 (s, 3H), 2,33 (dt, J=13,5, 6,3 Гц, 1H), 2,71 (dt, J=13,5, 6,3 Гц, 1H), 3,82 (dt, J=11,2, 6,3 Гц, 1H), 3,84 (dt, J=11,2, 6,3 Гц, 1H), 6,90 (brs, 1H), 7,13 (brs, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,84 (m, 2H), 8,84 (s, 1H), 11,46 (s, 1H).

#### Етап 7

Сполуку (26) (280 мг) розчинили у дихлорометані (4 мл). До розчину додали mCPBA (514 мг) при кімнатній температурі та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. До суміші додали насичений водний розчин бікарбонату натрію та етилацетат та суміш екстрагували та висушили над натрію сульфатом. Нерозчинну тверду речовину у дихлорометані видалили фільтрацією та розчинник випаровували під зниженим тиском для отримання Сполуки (27) (340 мг, кількісно).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,83 (s, 3H), 2,32 (dd, J=5,8, 4,0 Гц, 1H), 2,33 (dd, J=8,1, 4,0 Гц, 1H), 4,28 (ddd, J=11,8, 8,1, 5,8 Гц, 1H), 4,45 (ddd, J=11,8, 4,0, 4,0 Гц, 1H), 6,92 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,18 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 8,22 (m, 2H).

#### Етап 8

Сполуку (27) (340 мг) розчинили в етанолі (4 мл). До розчину додали гідроксид натрію (320 мг) та перемішували при 90 °C протягом 2,5 годин. Реакційну суміш зробили кислою 2 моль/л водного розчину соляної кислоти. Розчин оборотно екстрагували етилацетатом для видалення домішок. Водний шар підлужували карбонатом натрію та екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушили над натрію сульфатом та розчинник випаровували під зниженим тиском для отримання Сполуки (28) (141 мг).

<sup>1</sup>H - ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,54 (s, 3H), 2,04 (ddd, J=13,9, 8,9, 4,6 Гц, 1H), 2,07 (ddd, J=13,9, 4,6, 4,2 Гц, 1H), 4,01 (ddd, J=10,9, 8,9, 4,2 Гц, 1H), 4,16 (ddd, J=10,9, 4,6, 4,6 Гц, 1H), 6,74 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,05 (d, J=1,4 Гц, 1H).

#### Етап 9

Сполуку (28) (141 мг), Сполуку (29) (149 мг), комплекс паладій(0) тетракіс-трифенілфосфіну (118 мг) та карбонат натрію (217 мг) помістили у грушовидну колбу. Потім виконали видалення газоподібного азоту, додали діоксан (5 мл) та воду (0,2 мл) та суміш перемішували при 110 °C протягом 7 годин. Після того як реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, суміш підкислили водою та 2 моль/л водного розчину соляної кислоти. Розчин оборотно екстрагували етилацетатом для видалення домішок. Водний шар підлужували карбонатом калію та

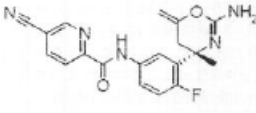
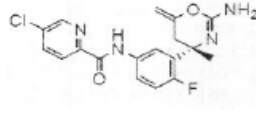
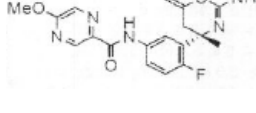
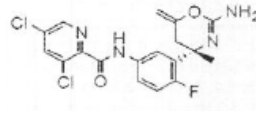
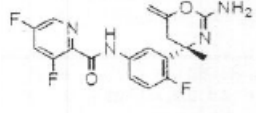
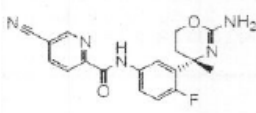
екстрагували етилацетатом. Органічний шар відфільтрували через целіт та висушили над сульфатом натрію. Розчинник випаровували під зниженим тиском та отриманий залишок очистили хроматографією та перекристалізували для отримання Сполуки (I-55) (11,5 мг).

[0329]

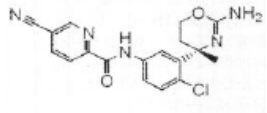
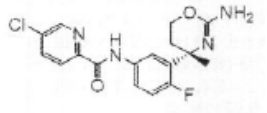
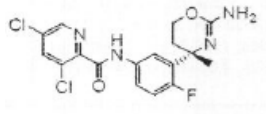
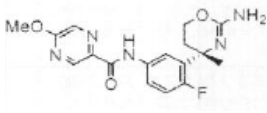
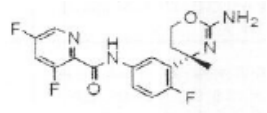
- 5 Наступні сполуки отримують аналогічним чином як вищенаведені. У таблицях RT означає час утримання (хвилини), та D означає дейтерій.

[0330]

Таблиця 1-1

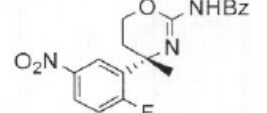
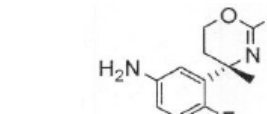
№	Структура	ЯМР (розчинник: зсув у порядку збільшення)	MS [M+1]	LC/MS RT
I-1		<sup>1</sup> H-ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,55 (3H, s), 2,72 (1H, d, 14,4 Гц), 2,81 (1H, d, 14,4 Гц), 4,14 (2H, br), 4,20 (1H, s), 4,53 (1H, s), 7,06 (1H, dd, J=11,5, 9,0 Гц), 7,71 (1H, dd, J=6,9, 3,0 Гц), 7,96 (1H, ddd, J=9,0, 4,2, 3,0 Гц), 8,19 (1H, dd, J=8,1, 1,8 Гц), 8,42 (1H, d, J=8,1 Гц), 8,88 (1H, d, J=1,8 Гц), 9,85 (1H, s)		
I-2		<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,54 (3H, s), 2,71 (1H, d, J=14,4 Гц), 2,80 (1H, d, J=14,4 Гц), 4,15 (2H, br), 4,19 (1H, d, J=0,9 Гц), 4,52 (1H, d, J=0,9 Гц), 7,04 (1H, dd, J=11,7, 8,8 Гц), 7,65 (1H, dd, J=6,9, 2,9 Гц), 7,87 (1H, dd, J=8,4, 2,4 Гц), 7,98 (1H, ddd, J=8,8, 4,2, 2,9 Гц), 8,23 (1H, d, J=8,4, 0,6 Гц), 8,55 (1H, d, J=2,4, 0,6 Гц), 9,82 (1H, s)	375, 377	1,27
I-3		<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,54 (3H, s), 2,71 (1H, d, J=14,2 Гц), 2,80 (1H, d, J=14,2 Гц), 4,06 (3H, s), 4,16 (2H, br), 4,19 (1H, d, J=0,9 Гц), 4,52 (1H, d, J=0,9 Гц), 7,03 (1H, dd, J=11,6, 8,8 Гц), 7,62 (1H, dd, J=7,0, 2,8 Гц), 7,97 (1H, ddd, J=8,8, 4,0, 2,8 Гц), 8,13 (1H, d, J=1,4 Гц), 9,00 (1H, d, J=1,4 Гц), 9,49 (1H, s)	372	1,13
I-4		<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,53 (3H, s), 2,71 (1H, d, J=14,1 Гц), 2,81 (1H, d, J=14,1 Гц), 4,18 (2H, br), 4,20 (1H, s), 4,53 (1H, s), 7,03 (1H, dd, J=11,6, 8,8 Гц), 7,56 (1H, dd, J=6,9, 2,6 Гц), 7,89 (1H, J=2,1 Гц), 8,03 (1H, ddd, J=8,8, 4,0, 2,6 Гц), 8,44 (1H, d, J=2,1 Гц), 9,72 (1H, s)	409, 411	1,26
I-5		<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,54 (3H, d, J=0,9 Гц), 2,71 (1H, d, J=14,4 Гц), 2,80 (1H, d, J=14,4 Гц), 4,15 (2H, br), 4,20 (1H, d, J=1,5 Гц), 4,52 (1H, d, J=1,5 Гц), 7,03 (1H, dd, J=11,6, 8,8 Гц), 7,38 (1H, ddd, J=10,2, 8,4, 2,1 Гц), 7,59 (1H, dd, J=6,9, 2,8 Гц), 8,00 (1H, ddd, J=8,8, 4,0, 2,8 Гц), 8,34 (1H, d, J=2,1 Гц), 9,59 (1H, s)	377	1,12
I-6		<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,59 (3H, D, J=1,2 Гц), 2,14 (1H, ddd, J=13,8, 9,6, 4,0 Гц), 2,38 (1H, ddd, J=13,8, 5,4, 3,3 Гц), 3,89 (1H, ddd, J=10,9, 9,6, 3,3 Гц), 4,19 (1H, ddd, J=10,9, 5,4, 4,0 Гц), 7,06 (1H, dd, J=11,5, 8,8 Гц), 7,56 (1H, dd, J=7,0, 2,8 Гц), 8,03 (1H, ddd, J=8,8, 4,0, 2,8 Гц), 8,19 (1H, dd, J=8,2, 2,0 Гц), 8,42 (1H, dd, J=8,2, 0,8 Гц), 8,89 (1H, dd, J=2,0, 0,8 Гц), 9,86 (1H, s)		

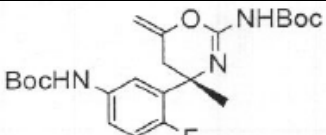
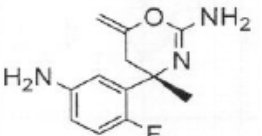
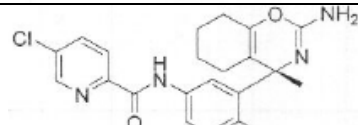
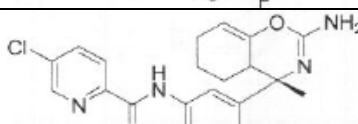
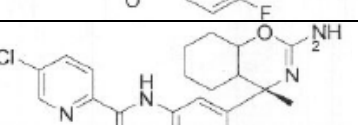
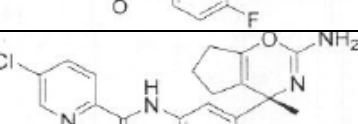
Таблиця 1-2

№	Структура	ЯМР (розчинник: зсув у порядку збільшення)	MS [M+1]	LC/MS RT
I-7		<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,70 (3H, s), 2,14 (1H, ddd, J=13,8, 9,6, 4,0 Гц), 2,68 (1H, ddd, J=14,2, 6,0, 3,4 Гц), 3,84 (1H, ddd, J=11,6, 8,3, 2,5 Гц), 4,15 (1H, ddd, J=10,9, 6,1, 4,0 Гц), 7,38 (1H, d, J=8,6 Гц), 7,77 (1H, d, J=2,7 Гц), 8,01 (1H, dd, J=8,6, 2,7 Гц), 8,19 (1H, dd, J=8,1, 2,0 Гц), 8,42 (1H, dd, J=8,1, 0,8 Гц), 8,89 (1H, dd, J=2,0, 0,8 Гц), 9,89 (1H, s)		
I-8		<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,59 (3H, d, J=1,1 Гц), 2,12 (1H, ddd, J=13,8, 9,6, 3,9 Гц), 2,36 (1H, ddd, J=13,8, 5,4, 3,3 Гц), 3,87 (1H, ddd, J=10,9, 9,6, 3,3 Гц), 4,17 (1H, ddd, J=10,9, 5,4, 3,9 Гц), 7,04 (1H, dd, J=11,6, 8,7 Гц), 7,52 (1H, dd, J=6,9, 2,9 Гц), 7,87 (1H, dd, J=8,4, 2,4 Гц), 8,03 (1H, ddd, J=8,7, 4,1, 2,9 Гц), 8,23 (1H, d, J=8,4, 0,8 Гц), 8,55 (1H, d, J=2,4, 0,8 Гц), 9,82 (1H, s)	363, 365	1,15
I-9		<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,58(3H, d, J=1,1 Гц), 2,12 (1H, ddd, J=14,4, 9,6, 3,9 Гц), 2,35 (1H, ddd, J=14,4, 5,4, 3,3 Гц), 3,87 (1H, ddd, J=11,1, 9,6, 3,3 Гц), 4,15 (1H, ddd, J=11,1, 5,4, 3,9 Гц), 7,03 (1H, dd, J=11,4, 8,9 Гц), 7,40 (1H, dd, J=6,9, 2,9 Гц), 7,89 (1H, d, J=2,1 Гц), 8,10 (1H, ddd, J=8,9, 4,1, 2,9 Гц), 8,47 (1H, d, J=2,1 Гц), 9,72 (1H, s)	397, 399	1,19
I-10		<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,60 (3H, d, J=1,2 Гц), 2,12 (1H, ddd, J=13,8, 9,6, 3,9 Гц), 2,36 (1H, ddd, J=13,8, 5,4, 3,3 Гц), 3,87 (1H, ddd, J=10,8, 9,6, 3,3 Гц), 4,06 (3H, S), 4,17 (1H, ddd, J=10,8, 5,4, 3,9 Гц), 7,04 (1H, dd, J=11,7, 8,9 Гц), 7,48 (1H, dd, J=7,2, 2,8 Гц), 8,03 (1H, ddd, J=8,9, 4,2, 2,8 Гц), 8,15 (1H, d, J=1,3 Гц), 9,00 (1H, d, J=1,3 Гц), 9,50 (1H, s)	360	1,06
I-11		<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,62 (3H, d, J=1,2 Гц), 2,14 (1H, ddd, J=14,1, 9,9, 4,2 Гц), 2,39 (1H, ddd, J=14,1, 5,4, 3,0 Гц), 3,90 (1H, ddd, J=11,1, 9,9, 3,0 Гц), 4,19 (1H, ddd, J=11,1, 5,4, 4,2 Гц), 7,05 (1H, dd, J=11,6, 8,7 Гц), 7,38 (1H, ddd, J=10,2, 8,4, 2,1 Гц), 7,45 (1H, dd, J=7,0, 2,8 Гц), 8,07 (1H, ddd, J=8,7, 4,1, 2,8 Гц), 8,36 (1H, d, J=2,1 Гц), 9,61 (1H, s)	365	1,00

[0332]

Таблиця 1-3

№	Структура	ЯМР (розчинник: зсув у порядку збільшення)
I-12		<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,58 (3H, s), 2,22 (2H, t, J=5,4 Гц), 3,86-3,94 (1H, m), 4,15-4,25 (3H, m), 7,14 (1H, dd, J=10,7, 8,9 Гц), 8,09-8,15 (1H, m), 8,62 (1H, dd, J=7,0, 3,0 Гц).
I-13		<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,54 (3H, s), 1,97-2,07 (1H, m), 2,30-2,38 (1H, m), 3,54 (2H, brs), 3,83 (1H, dt, J=3,2, 10,6 Гц), 4,10 (1H, ddd, 10,6, 4,7, 4,2 Гц), 6,48 (1H, ddd, 8,4, 3,7, 3,2 Гц), 6,78 (1H, dd, J=11,8, 8,4 Гц), 6,86 (1H, dd, J=6,9, 3,0 Гц).

I-14		$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,52 (9H, s), 1,54 (9H, s), 1,75 (3H, s), 2,70 (1H, d, $J=14,0$ Гц), 3,20 (1H, d, $J=14,0$ Гц), 4,25 (1H, s), 4,66 (1H, s), 6,48 (1H, s), 6,96 (1H, br), 7,02 (1H, dd, $J=11,4, 9,0$ Гц), 7,51 (1H, m), 10,0 (1H, s).
I-15		$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,63 (3H, s), 2,69 (1H, d, $J=14,1$ Гц), 3,02 (1H, d, $J=14,1$ Гц), 3,58 (2H, s), 4,28 (1H, s), 4,60 (1H, s), 6,51 (1H, ddd, $J=8,8, 3,2, 2,8$ Гц), 6,72 (1H, dd, $J=6,9, 2,8$ Гц), 6,81 (1H, dd, $J=11,7, 8,8$ Гц).
I-16		
I-17		
I-18		
I-19		

[0333]

Таблица 1-4

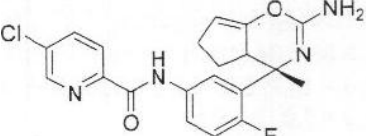
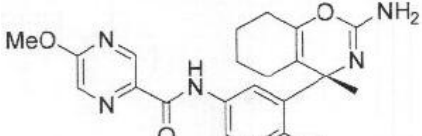
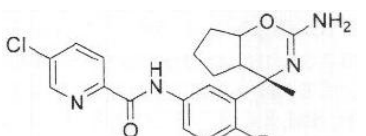
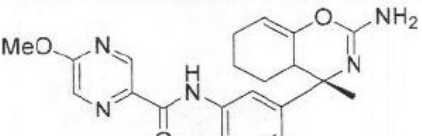
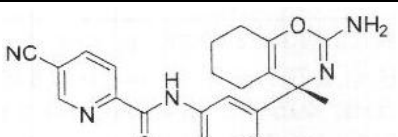
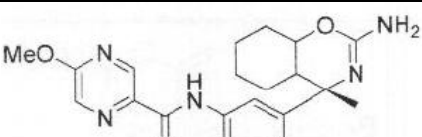
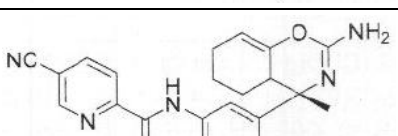
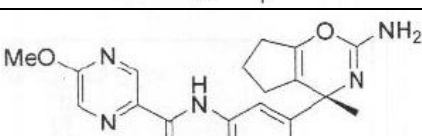
№	Структура	№	Структура
I-20		I-28	
I-21		I-29	
I-22		I-30	
I-23		I-31	

Таблица 1-4

№	Структура	№	Структура
I-24		I-32	
I-25		I-33	
I-26		I-34	
I-27		I-35	

[0334]

Таблица 1-5

№	Структура	№	Структура
I-36		I-44	
I-37		I-45	
I-38		I-46	
I-39		I-47	
I-40		I-48	
I-41		I-49	

Таблиця 1-5

№	Структура	№	Структура
I-42		I-50	
I-43		I-51	

[0335]

Таблиця 1-6

№	Структура	ЯМР (розчинник: зсув у порядку збільшення)	MS [M+1]	LC/MS RT
I-52		<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,37-2,46 (2H, m), 3,91 (1H, td, J=9,9, 3,9 Гц), 4,21-4,31 (3H, m), 6,06 (1H, t, J=56,1 Гц), 7,12 (1H, dd, J=11,4, 8,9 Гц), 7,70 (1H, J=6,9, 2,8 Гц), 8,13 (1H, ddd, J=8,9, 4,2, 2,8 Гц), 8,20 (1H, dd, J=8,1, 2,1 Гц), 8,42 (1H, dd, J=8,14, 0,9 Гц), 8,89 (1H, dd, J=2,1, 0,9 Гц), 9,89 (1H, s)	390	0,96
I-53		<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,33-2,46 (2H, m), 3,91 (1H, td, J=10,5, 4,2 Гц), 4,21-4,30 (3H, m), 6,06 (1H, t, J=56,1 Гц), 7,11 (1H, dd, J=11,4, 8,9 Гц), 7,70 (1H, J=6,9, 2,7 Гц), 8,12 (1H, ddd, J=8,9, 3,9, 2,7 Гц), 8,20 (1H, dd, J=8,1, 1,8 Гц), 8,42 (1H, d, J=8,1 Гц), 8,89 (1H, d, J=1,8 Гц), 9,89 (1H, s)		
I-54		<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,61 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 4,38 (br, 2H), 5,27 (dd, J=2,8, 1,3 Гц, 1H), 7,03 (dd, J=11,4, 8,9 Гц, 1H), 7,67 (dd, J=6,9, 2,9 Гц, 1H), 7,86-7,92 (m, 1H), 8,17 (dd, J=8,1, 2,0 Гц, 1H), 8,39 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,82 (d, J=2,0 Гц, 1H), 9,81 (brs, 1H).	366	0,99
I-55		<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,63 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,11 (ddd, J=13,8, 9,7, 4,5 Гц, 1H), 2,17 (ddd, J=13,8, 4,5, 3,7 Гц, 1H), 4,08 (ddd, J=10,6, 9,7, 3,7 Гц, 1H), 4,21 (ddd, J=10,6, 4,5, 4,5 Гц, 1H), 7,10 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,34 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,82 (dd, J=2,1, 1,8 Гц, 1H), 8,49 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,69 (d, J=2,1 Гц, 1H).	311	1,01
I-56		<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,60 (3H, d, J=0,9 Гц), 1,79 (3H, d, J=0,9 Гц), 5,24-5,25 (1H, m), 7,02 (1H, dd, J=11,4, 8,8 Гц), 7,37 (1H, ddd, J=10,5, 8,1, 2,1 Гц), 7,53 (1H, dd, J=6,9, 2,9 Гц), 7,93 (1H, ddd, J=8,8, 4,2, 2,9 Гц), 8,33 (1H, d, J=2,1 Гц), 9,57 (1H, s).	377	1,09
I-57		<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,61 (3H, d, J=0,9 Гц), 1,80 (3H, d, J=0,9 Гц), 4,16 (2H, br s), 5,24-5,26 (1H, m), 7,03 (1H, dd, J=11,3, 8,7 Гц), 7,61 (1H, dd, J=7,0, 2,7 Гц), 7,84-7,92 (2H, m), 8,23 (1H, d, J=8,4 Гц), 8,54 (1H, d, J=2,1 Гц), 9,80 (1H, s).	375	1,2

[0336]

Таблиця 1-7

№	Структура	ЯМР (розчинник: зсув у порядку збільшення)	MS [M+1]	LC/MSRT
I-58		<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,62 (3H, d, J=1,2 Гц), 1,80 (3H, d, J=1,1 Гц), 5,26-5,28 (1H, m), 7,03 (1H, dd, J=11,4, 8,8 Гц), 7,64 (1H, dd, J=6,9, 2,8 Гц), 7,91 (1H, ddd, J=8,8, 4,1, 2,8 Гц), 8,14 (1H, dd, J=8,2, 1,6 Гц), 8,40 (1H, d, J=8,2 Гц), 8,84-8,85 (1H, m), 9,90 (1H, s).	409	1,32
I-59		<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,60 (3H, d, J=0,9 Гц), 1,79 (3H, d, J=1,1 Гц), 4,06 (3H, s), 5,24-5,25 (1H, m), 7,02 (1H, dd, J=11,4, 8,8 Гц), 7,57 (1H, dd, J=6,9, 2,9 Гц), 7,89 (1H, ddd, J=8,8, 4,1, 2,9 Гц), 8,12 (1H, d, J=1,2 Гц), 8,99 (1H, d, J=1,2 Гц), 9,47 (1H, s).	372	1,07
I-60		<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,61 (3H, s), 1,80 (3H, s), 5,26 (1H, d, J=1,1 Гц), 7,04 (1H, dd, J=11,2, 8,8 Гц), 7,55 (1H, dd, J=6,8, 2,8 Гц), 7,87-7,95 (2H, m), 8,68-8,68 (1H, m), 9,62 (1H, s).	384	1,07
I-61		<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,61 (3H, s), 1,80 (3H, s), 5,26-5,27 (1H, m), 7,03 (1H, dd, J=11,2, 8,8 Гц), 7,53 (1H, dd, J=6,7, 2,4 Гц), 7,94 (1H, ddd, J=8,8, 3,6, 2,4 Гц), 8,14-8,15 (1H, m), 8,73 (1H, d, J=1,7 Гц), 9,68 (1H, brs).	400	1,15
I-62		<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,67 (3H, s), 1,82 (3H, s), 5,27-5,28 (1H, m), 5,68 (2H, brs), 7,00 (1H, dd, J=11,3, 8,8 Гц), 7,44 (1H, d, J=0,9 Гц), 7,52 (1H, dd, J=7,0, 2,6 Гц), 7,77 (1H, ddd, J=8,8, 3,6, 2,6 Гц), 9,50 (1H, s).	390	1,25
I-63		<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,60 (3H, s), 1,79 (3H, s), 5,25 (1H, d, J=1,1 Гц), 7,03 (1H, dd, J=11,3, 8,8 Гц), 7,50 (0H, t, J=71,0 Гц), 7,59 (1H, dd, J=6,8, 2,9 Гц), 7,87 (1H, ddd, J=8,8, 3,9, 2,9 Гц), 8,30 (1H, d, J=1,1 Гц), 9,04 (1H, d, J=0,9 Гц), 9,44 (1H, s).	407	1,27

[0337]

Таблиця 1-8

№	Структура	ЯМР (розчинник: зсув у порядку збільшення)	MS [M+1]	LC/MSRT
I-64		<sup>1</sup> H-ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,46 (3H, s), 1,75 (3H, s), 5,14 (1H, d, J=1,5 Гц), 5,70-5,75 (2H, m), 7,04 (1H, dd, J=11,7, 9,1 Гц), 7,62-7,70 (2H, m), 7,79 (1H, d, J=7,6 Гц), 8,24 (1H, s), 9,85 (1H, s).	358	0,84
I-65		<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,63 (3H, d, J=0,9 Гц), 1,81 (3H, d, J=1,1 Гц), 5,28-5,29 (1H, m), 6,54 (2H, br s), 7,01 (1H, dd, J=11,3, 9,3 Гц), 7,29 (1H, d, J=1,7 Гц), 7,65-7,69 (2H, m), 8,03 (1H, d, J=1,7 Гц), 9,89 (1H, s).	381	1,24
I-66		<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,68 (3H, s), 1,83 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,64 (2H, br s), 5,29 (1H, d, J=4,3 Гц), 7,00 (1H, dd, J=11,4, 8,8 Гц), 7,51 (1H, dd, J=7,0, 3,0 Гц), 7,78 (1H, ddd, J=8,8, 4,0, 3,0 Гц), 9,50 (1H, s).	387	1,22
I-67		<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,61 (3H, d, J=1,2 Гц), 1,79 (3H, d, J=1,1 Гц), 2,68 (3H, s), 5,25 (1H, dd, J=2,7, 1,1 Гц), 7,03 (1H, dd, J=11,3, 8,8 Гц), 7,60 (1H, dd, J=6,9, 2,8 Гц), 7,90 (1H, ddd, J=8,8, 4,1, 2,8 Гц), 8,41 (1H, d, J=1,1 Гц), 9,34 (1H, d, J=1,4 Гц), 9,60 (1H, s).	356	0,96

5 [0338]

Ефект запропонованої сполуки підтверджено наступними тестовими Прикладами.

[0339]

(Тестовий приклад 1: Випробування активності інгібування BACE1)

- 48,5 мкл розчину субстратного пептиду (біотин-XSEVNLDAEFRHDSGC-Eu: X = ε-аміно-н-капронова кислота, Eu = криптат європію) додали до кожної лунки 96-лункового мікропланшета з половинним об'ємом лунки (чорний планшет: Costar), та після додавання 0,5 мкл тестової сполуки (розчиненої у N, N-диметилформальдегіді) та 1 мкл рекомбінантного BACE1 людини (R&D Systems) реакційну суміш інкубували при 30 °C протягом 3 годин. Субстратний пептид синтезували реакцією криптату TBPCOOH моно SMP (CIS biointernational) з біотин-XSEYTsLDAEFRHDSGC (Peptide Institute, Inc.). Кінцеві концентрації субстратного пептиду та рекомбінантного BACE1 людини встановлюють 18 нмоль/л та 7,4 нмоль/л, відповідно, а реакцію проводять у натрій-ацетатному буфері (50 ммоль/л ацетату натрію, pH=5,0, 0,008 % Triton X-100).

- Після інкубації реакції 50 мкл 8,0 мкг/мл стрептавидину-XL665 (CIS biointernational), розчиненого у фосфатному буфері (150 ммоль/л K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>-KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH=7,0, 0,008 % Triton X-100, 0,8 моль/л KF), додали до кожної лунки та залишили при 30 °C на годину. Після цього вимірювали інтенсивність флуоресценції (довжина хвилі збудження: 320 нм, вимірювана довжина хвилі: 620 нм та 665 нм) із застосуванням пристрою-лічильника Wallac 1420 multilabel counter (Perkin Elmer life sciences). Ферментативну активність визначили з підрахунку співвідношення кожної довжини хвилі (10000 x число 665/число 620) та розраховали 50 % інгібуючу концентрацію проти ферментативної активності.

Сполука I-1: IK<sub>50</sub> 0,0473 мкмоль/л Сполука I-2: IK<sub>50</sub> 0,027 мкмоль/л Сполука I-6: IK<sub>50</sub> 0,054 мкмоль/л Сполука I-53: IK<sub>50</sub> 0,046 мкмоль/л Сполука I-54: IK<sub>50</sub> 0,097 мкмоль/л

Сполуки I-3, 4 та 5, 7-11, 52 та 55-60 мають IK<sub>50</sub> 30 мкмоль/л або нижче.

30 [0340]

(Тестовий приклад 2: Вимірювання інгібуючого ефекту утворення β-амілоїду (Aβ) у клітині)

Клітини нейробластоми SHSY5Y (SH/APPwt) з людським β-APP немутантного типу, надмірно виражені у ньому, отримали при 8 × 10<sup>5</sup> клітин/мл, та 150 мкл порціями їх інокулюють у кожну лунку 96-лункового культурального планшета (Falcon). Клітини вирощують протягом 2 годин при

37 °C в інкубаторі з 5 % газоподібного діоксиду вуглецю. Потім розчин, який попередньо підготовлюють додаванням та суспендуванням тестової сполуки (розчин у DMSO (диметилсульфоксид)) таким чином, що 2 мкл/50мкл середовище додають до клітинного соку. Тобто, кінцева концентрація DMSO була 1 %, та об'єм клітинної культури був 200 мкл. Потім інкубацію протводили протягом 24 годин від додавання тестової сполуки, 100 мкл супернатанта культури збирають з кожної фракції. Кількість Аβ вимірювали у кожній фракції.

[0341]

Кількість Аβ вимірювали як вказано нижче. 10 мкл реагенту для вимірювання гомогенної флуоресценції з розділенням у часі (HTRF) (амілоїд β 1-40 пептид; IBA Molecular Holding, S.A.) та 10 мкл супернатантної культури помістили у 384-лунковий мікропланшет з половинним об'ємом лунки (чорний мікропланшет, Costar) та змішували один з одним, а потім залишили на ніч при 4 °C, екрануючи від світла. Потім інтенсивність флуоресценції (довжина хвилі збудження: 337 нм, вимірювана довжина хвилі: 620 нм та 665 нм) вимірюють на пристрої-лічильнику Wallac 1420 multilabel counter (Perkin Elmer life sciences). Кількість Аβ визначили зі швидкості підрахунку при кожному вимірюванні довжини хвилі (10000 X число 665/число 620), а кількість, необхідну для інгібування утворення Аβ 50 % ( $IK_{50}$ ) розраховують з щонайменше шести різних доз.

Сполука I-1:  $IK_{50}$  0,0155 мкмоль/л

[0342]

(Тестовий приклад 3: Знижуючий ефект на β-амілоїд у мозку щурів)

Тестову сполук суспендували у 0,5 % метилцелюлозі, кінцеву концентрацію доводили до 2 мг/мл та перорально вводили самцю щура Crj:SD (віком 7-9 тижнів) при 10 мг/кг. У контрольній групі середовища, вводять лише 0,5 % метилцелюлозу, а тест введення проводили для 3-8 тварин на групу. Видаляють мозок через 3 години після введення, виділяють півкулю головного мозку, вимірюють її вагу, півкулю швидко заморожують у рідкому азоті та зберігають при -80 °C до часу екстракції. Заморожену півкулю головного мозку переносять до гомогенізатора, виробленого Teflon (zareєстрована торгова марка), із льодовим охолодженням, додають 5-кратний об'єм ваги екстракційного буфера (який містить 1 % CHAPS (3-[(3-хлорамідопропіл)-диметиламонію]-1-пропансульфонат), 20 ммоль/л тріс-HCl (pH 8,0), 150 ммоль/л NaCl, Complete (Roche) інгібітор протеази), повторювали рухи вниз та вгору, гомогенізували для солюбілізації протягом 2 хвилин. Суспензію переносять до пробірки для центрифугування, залишають на льоду протягом 3 годин або більше, а потім центрифугують при 100000 x g, 4 °C протягом 20 хвилин. Після центрифугування супернатант переносять до планшету для ELISA (номер продукту 294-62501, Wako Junyaku Kogyo) для вимірювання β-амілоїду 40. Вимірювання ELISA проводять відповідно до інструкції, що надається. Знижуючий ефект розраховують по відношенню до рівня мозкового β-амілоїду 40 контрольної групи середовища кожного тесту.

[0343]

(Тестовий приклад 4: CYP3A4-флуоресцентне MBI випробування)

CYP3A4-флуоресцентне MBI випробування представляє собою випробування досліджуваного посилення CYP3A4-інгібування сполуки завдяки метаболічній реакції, та випробування проводили із застосуванням у якості ферменту CYP3A4, що експресується у *Escherichia coli*, та задіюючи у якості показника реакцію, у якій 7-бензилокситрифторометилкумарин (7-BFC) дебензилюється за допомогою ферменту CYP3A4 з отриманням метаболіту 7-гідрокситрифторометилкумарину (HFC), який флуоресцує.

[0344]

Умови реакції були наступними: субстрат, 5,6 мкмоль/л 7-BFC; передреакційний час 0 або 30 хвилин; час реакції 15 хвилин; температура реакції, 25 °C (кімнатна температура); вміст CYP3A4 (що експресується у *Escherichia coli*), у передреакції 62,5 пмоль/мл, у реакції 6,25 пмоль/мл (при 10-кратному розведенні); тестова концентрація лікарського засобу 0,625, 1,25, 2,5, 5, 10, 20 мкмоль/л (шість точок).

[0345]

Фермент у K-Pi буфері (pH=7,4) та тестовий розчин лікарського засобу в якості передреакційного розчину додали у 96-лунковий планшет у композиції передреакції, частину цього переносяли у інший 96-лунковий планшет, таким чином, що мають розведення субстратом 1/10 у K-Pi буфері, НАДФ в якості ко-фактора додали для ініціації реакції, як показник (без преінкубації), та, після наперед встановленого часу реакції, додали ацетонітрил / 0,5 моль/л розчин Tris (трісгідроксіамінометан) = 4/1 в для зупинення реакції. До того ж, НАДФ додали для залишкового преінкубаційного розчину, щоб ініціювати преінкубацію (з преінкубацією), та після наперед встановленого часу преінкубації частину переносяли у інший мікропланшет таким чином, що мають розведення субстратом 1/10 та K-Pi буфером для ініціації

реакції як показника. Після наперед встановленого часу реакції ацетонітрил/0,5 моль/л Tris (трисгідроксиамінометан) = 4/1 додали для зупинення реакції. Для планшету, на якому проведено кожну реакцію-показник, вимірюють значення флуоресценції 7-HFC, що є метаболітом, флуоресцентним планшетним зчитувачем. ( $E_x=420$  нм,  $E_m=535$  нм).

5 [0346]

Додавання тільки DMSO, що є розчинником, який розчиняє лікарський засіб, для реакційної системи приймають як контроль (100 %), залишкову активність (%) розраховують для кожної концентрації тестового лікарського засобу, доданого у розчин,  $IK_{50}$  розраховують за допомогою зворотного допущення логічною моделлю із застосуванням концентрації та швидкості інгібування. Коли різниця між значеннями  $IK_{50}$  становить 5 мкМ або більше, це визначається як (+), та, коли різниця становить 3 мкМ або менше, це визначається як (-).

Сполука I-52: (-)

[0347]

(Тестовий приклад 5: Випробування інгібування CYP)

15 Застосовуючи комерційно доступні об'єднані печінкові мікросоми людини та використовуючи в якості маркерів 7-етоксирезорурфіну О-деетилування (CYP1A2), толбутамідметилу гідроксилування (CYP2C9), мефенітоїну 4'-гідроксилування (CYP2C19), декстрометорфану О-деметилування (CYP2D6), та терфенадин гідроксилування (CYP3A4) в якості типових реакцій метаболізму субстрату п'яти основних ферментних форм CYP людини (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4), оцінюють ступінь інгібування кількості утворення кожного метаболіту тестовою сполукою.

[0348]

25 Умови реакції були наступними: субстрат, 0,5 мкмоль/л етоксирезорурфіну (CYP1A2), 100 мкмоль/л толбутаміду (CYP2C9), 50 мкмоль/л S-мефенітоїну (CYP2C19), 5 мкмоль/л декстрометорфану (CYP2D6), 1 мкмоль/л терфенадину (CYP3A4); час реакції, 15 хвилин; температура реакції, 37 °C; фермент, об'єднані печінкові мікросоми людини 0,2 мг протеїну/мл; концентрація тестового лікарського засобу 1, 5, 10 та 20 мкмоль/л (чотири точки).

[0349]

30 Кожен з п'яти типів субстратів, печінкових мікросом людини та тестового лікарського засобу у 50 ммоль/л HEPES буфера в якості реакційного розчину додають до 96-лункового мікропланшета у композиції, як описано вище, в якості кофактора додають НАДФ для ініціації реакцій метаболізму, як маркерів, та після інкубації при 37 °C протягом 15 хвилин додають розчин метанолу/ацетонітрилу = 1/1 (об'єм/об'єм) для зупинення реакції. Після центрифугування при 3000 об/хв протягом 15 хвилин резорурфін (метаболіт CYP1A2) у супернатанті визначають кількісно флуоресцентним пристроєм-лічильником multilabel counter та толбутамід-гідроксид (метаболіт CYP2C9), мефенітоїн-4'-гідроксид (метаболіт CYP2C19), декстрофан (метаболіт CYP2D6) та терфенадіновий спирт (метаболіт CYP3A4) визначають кількісно за допомогою LC/MS/MS.

[0350]

40 Додавання тільки DMSO, що є розчинником, який розчиняє лікарський засіб, для реакційної системи приймають в якості контролю (100 %), залишкову активність (%) розраховували для кожної концентрації тестового лікарського засобу, доданого у розчин, а  $IK_{50}$  розраховували за допомогою зворотного допущення логічною моделлю із застосуванням концентрації та швидкості інгібування.

45 I-53: п'ять типів > 20 мкМ

[0351]

(Тестовий приклад 6: FAT випробування)

50 Кожні 20 мкл *Salmonella typhimurium*, що зберігається замороженою, (штам TA98 та TA100) інокують у 10 мл рідкого поживного середовища (2,5 % оксоїдний поживний бульйон № 2), культури інкубують при 37 °C при струшуванні 10 годин. 9 мл культури TA98 центрифугують (2000 x g, 10 хвилин) для видалення середовища, і бактерії суспендують у 9 мл буфера Micro F ( $K_2HPO_4$ : 3,5 г/л,  $KH_2PO_4$ : 1 г/л,  $(NH_4)_2SO_4$ : 1 г/л, дигідрату цитрату натрію: 0,25 г/л,  $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ : 0,1 г/л) та додають суспензію до 110 мл середовища для експозиції (Micro F буфер, який містить біотин: 8 мкг/мл, гістидин: 0,2 мкг/мл та глюкозу: 8 мг/мл). 3,16 мл культури TA100 додають до 120 мл середовища для експозиції для приготування тестового бактеріального розчину. 588 мкл тестового бактеріального розчину (або змішаного розчину 498 мкл тестового бактеріального розчину та 90 мкл суміші S9 у випадку системи метаболічної активації) змішують з кожними 12 мкл наступного розчину: розчин тестової речовини у DMSO (вісім рівнів дози від максимальної 50 мг/мл при 2-кратному відношенні); DMSO в якості негативного контролю; розчин 50 мкг/мл 4-нітрохінолін-1-оксиду у DMSO в якості позитивного контролю для TA98 без системи

метаболической активации; раствор 0,25 мкг/мл 2-(2-фурил)-3-(5-нитро-2-фурил)акриламида в DMSO в качестве позитивного контроля для TA100 без системы метаболической активации; раствор 40 мкг/мл 2-аминоантрацена в DMSO в качестве позитивного контроля для TA98 с системой метаболической активации; либо раствор 20 мкг/мл 2-аминоантрацена в DMSO в качестве позитивного контроля для TA100 с системой метаболической активации. 12 мкл раствора та 588 мкл тестового бактериального раствора (смешанный раствор 498 мкл тестового бактериального раствора та 90 мкл смеси S9 за условия метаболической активации) смешивают та инкубируют при 37 °C при встряхивании непрерывно 90 минут. 460 мкл бактериального раствора, который подвергали действию тестовой субстанции, смешивают с 2300 мкл индикаторного срединища (Micro F буфер, который содержит биотин: 8 мкг/мл, гистидин: 0,2 мкг/мл та глюкозу: 8 мг/мл, бромкрезоловый фиолетовый: 37,5 мкг/мл), каждый 50 мкл распределяют в 48 лунках на дозу в микролуночковом планшете, та стационарно культивируют при 37 °C протягом 3 дней. Лунка, которая содержит бактерии, которые стали способными до пролиферации через мутацию кодирующей аминокислоты (гистидина) синтетазы, изменяет цвет с фиолетового на желтый вследствие изменения pH. Мутагенность оценивают подсчетом числа желтых лунок среди всех 48 на дозу та сравнивают с негативным контрольной группой. (-) означает, что мутагенность является негативной, та (+) означает позитивную.

[0352]

(Тестовый пример 7: Испробования на растворимость)

Растворимость каждой соли определяют за условия добавления 1 % DMSO. 10 мМ раствор соли готовят с DMSO, а 6 мкл раствора соли добавляют до 594 мкл искусственного кишечного сока (вода та 118 мл 0,2 моль/л NaOH добавляли до 250 мл 0,2 моль/л дигидрофосфата калия для получения 1000 мл) с pH 6,8. Смесь заливали на 16 часов при 25 °C та смесь фильтровали под вакуумом. Фильтрат двукратно разводили метанолом/водой = 1/1, а концентрацию соли в фильтрате измеряли за помощью HPLC (BEPX) либо LC/MS/MS (PX/MC/MC) способом абсолютного градуирования.

[0353]

(Тестовый пример 8: Испробования метаболической устойчивости)

Применяя коммерчески доступные объединенные печеночные микросомы человека тестовая соль реагирует постоянно, избыточную скорость рассчитывали, сравнивая прореагованный образец та непрореагованный, тем самым, оценивают степень метаболизма в печени.

[0354]

Реакцию проводили (окисная реакция) при 37 °C протягом 0 минут либо 30 минут в присутствии 1 ммоль/л НАДФ в 0,2 мл буфера (50 ммоль/л трис-HCl с pH 7,4, 150 ммоль/л хлорида калия, 10 ммоль/л хлорида магния), который содержит 0,5 мг протеина/мл микросом печени человека. После реакции 50 мкл реакционной смеси добавляли до 100 мкл этанола/ацетонитрила = 1/1 (объем/объем), смешивали та центрифугировали при 3000 об/мин протягом 15 минут. Тестовую соль в супернатанте определяют количественно за помощью LC/MS/MS, а избыточную количество тестовой соли после реакции рассчитывают, принимая во внимание количество соли в момент реакции 0 минут 100 %.

I-53: 100 %

[0355]

(Тестовый пример 9: hERG испробования)

Для оценки риска удлинения интервала QT электрокардиограммы, влияния на задержанный  $K^+$  ток ( $I_{Kr}$ ) от выпрямителя, который играет важную роль в процессе реполяризации шлуночков солью данного происхождения, изучают с применением клеток HEK293, которые экспрессируют канал гена специфических калиевых каналов сердца человека (hERG).

[0356]

После того, как клетку собирают при мембранном потенциале -80 мВ методом фиксации потенциала всей клетки с применением автоматической системы фиксации потенциала (PatchXpress 7000A, Axon Instruments Inc.), записывают  $I_{Kr}$ , который вызван импульсной деполяризационной стимуляцией при +40 мВ протягом 2 секунд, та потом импульсной реполяризационной стимуляцией при -50 мВ протягом 2 секунд. После того как стабилизируют генерированный ток, внесклеточный раствор (NaCl 135 ммоль/л, KCl: 5,4 ммоль/л,  $NaH_2PO_4$ : 0,3 ммоль/л,  $CaCl_2 \cdot 2H_2O$ : 1,8 ммоль/л,  $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ : 1 ммоль/л, глюкоза: 10 ммоль/л, HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинетансульфоновая кислота): 10 ммоль/л, pH=7,4), в котором растворили заданную концентрацию тестовую соль, действие на клетку за условия комнатной температуры протягом 10 минут. С записанных  $I_{Kr}$  измеряют абсолютную величину следового пика тока на основе величины тока при избыточном потенциале мембраны с применением аналитического программного обеспечения (DataXpress версия 1, Molecular Devices Corporation). Далее, рассчитывают процент ингибирования относительно следового пика тока перед применением тестовой

сполуки та порівнюють з контрольною групою (0,1 % розчин диметилсульфоксиду) для оцінки впливу тестової сполуки на  $I_{kr}$ .

[0357]

(Приклад 10: Випробування розчинності порошку)

- 5 Певні кількості тестових речовин поміщають у відповідні ємності. До цих ємностей додають 200 мкл 1-ої рідини згідно Фармакопеї Японії (хлориду натрію 2,0 г, гідрохлоридної кислоти 7,0 мл та води до 1000 мл), 200 мкл 2-ої рідини згідно Фармакопеї Японії (500 мл фосфатного буферу (pH=6,8) та 500 мл води) та 200 мкл 20 ммоль/л ТСА (таурохолат натрію)/ 2-га рідина згідно Фармакопеї Японії (ТСА 1,08 г та вода до 100 мл). У випадку, коли тестову сполуку розчиняють після додавання тестової рідини, додають порошкоподібну речовину за необхідністю. Ємності запечатують та струшують протягом 1 години при 37 °С. Суміші фільтрують та додають 100 мкл метанолу до кожного фільтрату (100 мкл) так, що фільтрати є двічі розведеними. Коефіцієнт розведення змінюють за необхідністю. Розведення спостерігають для бульбашок та осадів, а потім ємності запечатують та струшують. Кількісне визначення проводять за допомогою ВЕРХ зі способом абсолютного градування.

(Тестовий приклад 11: Випробування ВА (біодоступності))

Матеріали та способи для вивчення перорального всмоктування

(1) Тварина: миші або щури

(2) Умови виведення: мишей або щурів годували твердими кормами та стерилізованою водою з під крана

(3) Доза та групування: перорально або внутрішньовенно вводять попередньо визначену дозу; групування є наступним (доза залежить від сполуки)

Пероральне введення: 1-30 мг/кг (n=2-3)

Внутрішньовенне введення: 0,5-10 мг/кг (n=2-3)

(4) Приготування розчину дози: для перорального введення у вигляді розчину або суспензії; для внутрішньовенного введення у вигляді розчину.

(5) Спосіб введення: при пероральному введенні - примусове введення у шлунок оральним зондом; при внутрішньовенному введенні - введення з хвостової вени шприцем, обладнаним голкою.

(6) Об'єкти оцінки: збирають кров після деякого часу та концентрацію лікарського засобу у плазми вимірюють за допомогою LC/MS/MS

(7) Статистичний аналіз: щодо переходу концентрації плазми, розраховують площу під кривою концентрація плазми-час (AUC) за допомогою програми нелінійного методу найменших квадратів WinNonlin (зареєстрована торгова марка), а біодоступність (BA) розраховують з AUC групи з пероральним введенням та групи з внутрішньовенним введенням.

Сполука I-53: 80,4 %

[0359]

(Тестовий приклад 12: Вивчення розподілу у мозку)

Внутрішньовенне введення проводять щурам з дозами сполуки 0,5 мг/мл/кг. Через 30 хвилин усю кров зливають з нижньої порожнистої вени під анестезією ізофлураном для смерті від кровотечі. Далі екстрагують мозок та готують 20-25 % його гомогенат із дистильованою водою. З іншого боку, отриману кров застосовують як плазму після центрифугування. Потім до зразку мозку додають контрольну плазму 1:1. До зразків плазми додають контрольні зразки мозку при 1:1. Для кожного зразка проводять вимірювання з застосуванням LC/MS/MS. Отримане співвідношення площ (мозок/плазма) застосовують для величини  $K_p$  мозку.

[0360]

Приклад складу 1

Виготовляють гранулу, що містить наступні інгредієнти.

[0361]

Інгредієнт	Сполука формули (I)	10 мг
	Лактоза	700 мг
	Кукурудзяний крохмаль	274 мг
	НПС-L	16 мг
		1000 мг

Сполуку формули (I) та лактозу пропускають через 60 меш сито. Кукурудзяний крохмаль пропускають через 120 меш сито. Усе змішують у міксері V-типу. До змішаного порошку додають водний розчин НПС-L (гідроксипропілцелюлоза з низькою в'язкістю), вимішують,

грінують (екструзійна грануляція, діаметр пор 0,5-1 мм) та висушують. Отриману суху гранулу пропускають через вібросито (12/60 меш) для отримання гранул.

[0362]

Приклад складу 2

- 5 Виготовляють гранулу, яка містить наступні інгредієнти, для наповнення капсули.

[0363]

Інгредієнт	Сполука формули (I)	15 мг
	Лактоза	90 мг
	Кукурудзяний крохмаль	42 мг
	HPC-L	3 мг
		150 мг

- 10 Сполуку формули (I) та лактозу пропускають через 60 меш сито. Кукурудзяний крохмаль пропускають через 120 меш сито. Усе змішують, розчин HPC-L додають до змішаного порошку, вимішують, гранують та висушують. Отриману суху гранулу підгоняють за розміром та 150 мг їх заповнюють у тверду желатинову капсулу № 4.

[0364]

Приклад складу 3

- 15 Виготовляють таблетку, що містить наступні інгредієнти.

[0365]

Інгредієнт	Сполука формули (I)	10 мг
	Лактоза	90 мг
	Мікрокристалічна целюлоза	30 мг
	CMC-Na	15 мг
	Стеарат магнію	5 мг
		150 мг

- 20 Сполуку формули (I), лактозу, мікрокристалічну целюлозу та CMC-Na (натрієва сіль карбоксиметилцелюлози) пропускають через 60 меш сито та змішують. Стеарат магнію змішують зі змішаною сумішшю для отримання змішаного порошку для таблетування. Запропонований змішаний порошок безпосередньо стискають для отримання 150 мг таблетки.

[0366]

Приклад складу 4

- 25 Наступні інгредієнти нагрівають, змішують та стерилізують, щоб зробити ін'єкційними.

[0367]

Інгредієнт	Сполука формули (I)	3 мг
	Неіонна поверхнево-активна речовина	15 мг
	Очищена вода для ін'єкцій	1 мл

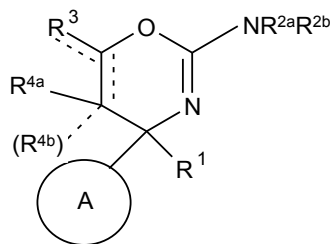
[Промислове застосування]

- 30 [0368]

Запропонована сполука може бути лікарським засобом, корисним в якості засобу для лікування або профілактики захворювань, які викликані утворенням, секрецією та/або накопиченням протеїну амیلіду β.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

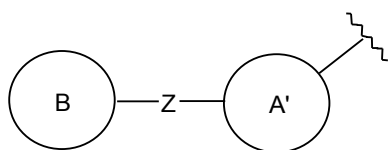
1. Сполука формули (I):



, (I)

де

кільце А являє собою феніл, заміщений 2 замісниками, один з яких являє собою атом галогену, а інший являє собою нітрогрупу, аміногрупу, або -NH(C=O)OC<sub>1-6</sub>алкіл, або



причому кільце А' являє собою незаміщений 5-членний гетероцикл, що містить атом сірки як гетероатом,

незаміщений бензол,

бензол, заміщений галогеном,

незаміщений 6-членний гетероцикл, що містить атом азоту як гетероатом, або

заміщений 6-членний гетероцикл, що містить атом азоту як гетероатом, причому замісником є галоген,

кільце В являє собою 1-2 заміщений 6-членний гетероцикл, що містить 1-2 атоми азоту як гетероатоми, причому замісниками є галоген, ціано, гідрокси, незаміщений -OC<sub>1-6</sub>алкіл, галоген-заміщений C<sub>1-6</sub>алкіл, дейтерований -OC<sub>1-6</sub>алкіл, галоген-заміщений -OC<sub>1-6</sub>алкіл, незаміщений C<sub>2-6</sub>алкеніл, незаміщений C<sub>2-6</sub>алкініл, незаміщений 3-членний насичений карбоцикліл та/або аміногрупа,

заміщений 5-членний гетероцикл, що містить 2 атоми азоту як гетероатоми, причому замісником є галоген-заміщений C<sub>1-6</sub>алкіл, або

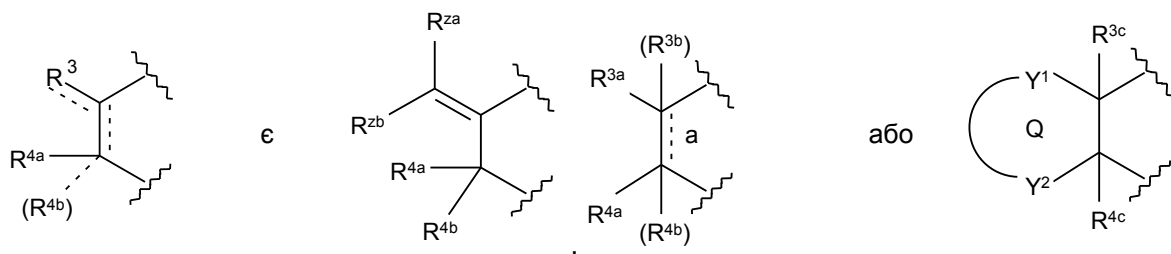
заміщений 5-членний гетероцикл, що містить атом азоту та атом кисню як гетероатом, причому замісником є незаміщений C<sub>1-6</sub>алкіл або галоген-заміщений C<sub>1-6</sub>алкіл,

-Z- являє собою -C(=O)N(R<sup>8</sup>)-, причому він зв'язаний із кільцем А' азотом,

R<sup>8</sup> являє собою водень,

R<sup>1</sup> являє собою незаміщений C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений галогеном, незаміщений C<sub>1-6</sub>алкініл або незаміщений 3-членний насичений карбоцикліл,

R<sup>2a</sup> та R<sup>2b</sup> кожний незалежно являє собою водень, -(C=O)OC<sub>1-6</sub>алкіл або -(C=O)феніл,



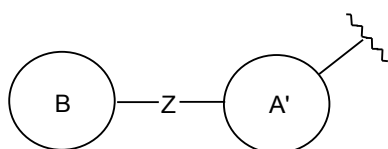
де R<sup>2a</sup> та R<sup>2b</sup> являють собою водень,

R<sup>3a</sup> та R<sup>3b</sup> кожний незалежно являє собою водень, незаміщений C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений галогеном, гідрокси або -OC<sub>1-6</sub>алкілом,

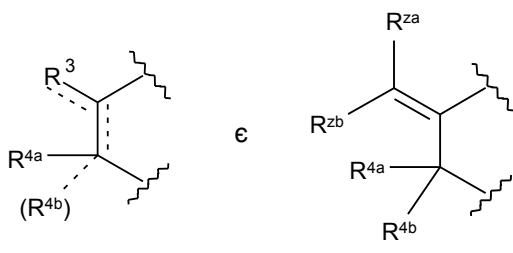
або R<sup>3a</sup> та R<sup>3b</sup> разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть утворювати незаміщений 4-членний насичений гетероцикл, що містить атом кисню як гетероатом,

R<sup>3c</sup> являє собою водень або незаміщений C<sub>1-6</sub>алкіл,

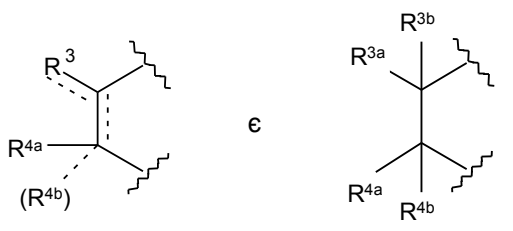
- $R^{4a}$  та  $R^{4b}$  кожний незалежно являє собою водень, галоген, незаміщений  $C_{1-6}$ алкіл,  $-OC_{1-6}$ алкіл або  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений галогеном,  
 $R^{4c}$  являє собою водень, кільце Q являє собою незаміщений 3-членний насичений карбоцикл, незаміщений 3-членний насичений гетероцикл, що містить атом кисню як гетероатом,  
 5 пунктирна лінія а означає присутність або відсутність зв'язку, коли пунктирна лінія а означає присутність зв'язку, тоді  $R^{3b}$  та  $R^{4b}$  відсутні, виключаючи сполуки, вибрані з  
 10 (S)-N-(4-(2-фтор-5-нітрофеніл)-4-метил-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-іл)бензаміду, (S)-4-(2-фтор-5-нітрофеніл)-4-метил-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-аміну та (S)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-метил-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-аміну, причому  
 $Y^1$  та  $Y^2$  кожний незалежно являє собою  $-C(R^5)(R^6)-$  або  $-O-$ ,  
 $R^5$  та  $R^6$  являють собою водень,  
 15 її фармацевтично прийнятна сіль або її сольват.  
 2. Сполука за п. 1, де кільце A являє собою



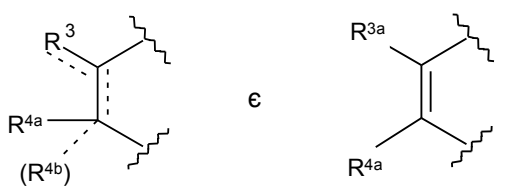
- 20 де Z, кільце A' та кільце B є такими саме, як визначено у п. 1, її фармацевтично прийнятна сіль або її сольват.  
 3. Сполука за п. 1 або 2, де



- 25  $R^{za}$  та  $R^{zb}$  є такими саме, як визначено у п. 1, і  $R^{4a}$  та  $R^{4b}$  кожний незалежно являє собою водень або незаміщений  $C_{1-6}$ алкіл, або  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений галогеном, її фармацевтично прийнятна сіль або її сольват.  
 4. Сполука за п. 1 або 2, де



- 30 де  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{4a}$  та  $R^{4b}$  є такими саме, як визначено у п. 1, її фармацевтично прийнятна сіль або її сольват.  
 5. Сполука за п. 1 або 2, де



- де  $R^{3a}$  та  $R^{4a}$  є такими саме, як визначено у п. 1, її фармацевтично прийнятна сіль або їх сольват.
6. Сполука за будь-яким з пп. 2-5, де кільце A' являє собою незаміщений бензол або бензол, заміщений галогеном, та кільце B являє собою 1-2 заміщений 6-членний гетероцикл, що містить
- 5 1-2 атоми азоту як гетероатоми, причому замісниками є галоген, ціано, гідрокси, незаміщений - $OS_{1-6}$ алкіл, галоген-заміщений  $C_{1-6}$ алкіл, дейтерований - $OS_{1-6}$ алкіл, галоген-заміщений - $OS_{1-6}$ алкіл, незаміщений  $C_{2-6}$ алкеніл, незаміщений  $C_{2-6}$ алкініл, незаміщений 3-членний насичений карбоцикліл та/або аміногрупа, її фармацевтично прийнятна сіль або їх сольват.
7. Сполука за будь-яким з пп. 1-4 та 6, де  $R^{4a}$  та  $R^{4b}$  кожен незалежно являє собою водень або
- 10 галоген, її фармацевтично прийнятна сіль або їх сольват.
8. Сполука за будь-яким з пп. 1-4 та 6, де  $R^{4a}$  та  $R^{4b}$  обидва являють собою водень, її фармацевтично прийнятна сіль або їх сольват.
9. Сполука за будь-яким з пп. 1, 2, 4 та 6-8, де  $R^{3a}$  та  $R^{3b}$  кожен незалежно являє собою водень, незаміщений  $C_{1-6}$ алкіл або  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений фтором, її фармацевтично прийнятна сіль або
- 15 їх сольват.
10. Сполука за будь-яким з пп. 1, 2, 4 та 6-8, де  $R^{3a}$  та  $R^{3b}$  обидва являють собою водень, її фармацевтично прийнятна сіль або їх сольват.
11. Сполука за будь-яким з пп. 1-10, де  $R^1$  являє собою незаміщений  $C_{1-6}$ алкіл або  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений фтором, її фармацевтично прийнятна сіль або їх сольват.
- 20 12. Сполука за будь-яким з пп. 1-11, де  $R^1$  являє собою незаміщений  $C_{1-3}$ алкіл, її фармацевтично прийнятна сіль або їх сольват.
13. Сполука за будь-яким з пп. 1-12, де  $R^{2a}$  та  $R^{2b}$  обидва являють собою водень, її фармацевтично прийнятна сіль або їх сольват.
14. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-13, її фармацевтично
- 25 прийнятну сіль або їх сольват як активний інгредієнт.
15. Фармацевтична композиція, що має активність інгібування BACE1, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-13, її фармацевтично прийнятну сіль або їх сольват як активний інгредієнт.
16. Спосіб інгібування BACE1-активності, який включає етап, на якому вводять сполуку за будь-яким з пп. 1-13, її фармацевтично прийнятну сіль або їх сольват.
- 30 17. Сполука за будь-яким з пп. 1-13, її фармацевтично прийнятна сіль або їх сольват для застосування у способі інгібування активності BACE1.

---

Комп'ютерна верстка О. Рябо

---

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

---

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