



УКРАЇНА

(19) UA (11) 85563 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 487/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КОНДЕНСОВАНІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ

1

2

(21) а200603249

(22) 15.09.2004

(24) 10.02.2009

(86) PCT/US2004/030190, 15.09.2004

(31) 60/504,528

(32) 17.09.2003

(33) US

(31) 60/552,673

(32) 11.03.2004

(33) US

(46) 10.02.2009, Бюл.№ 3, 2009 р.

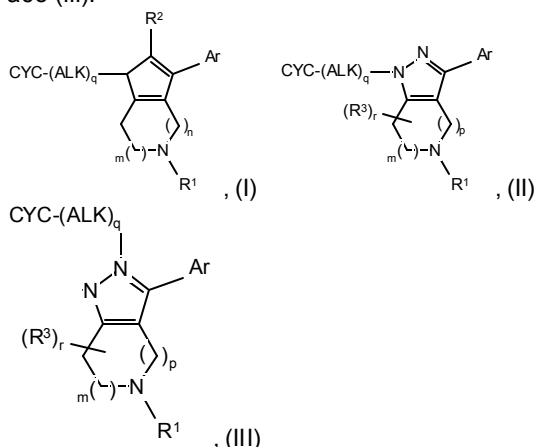
(72) КАРПУТЕРС НІКОЛАС Л., US/US, ЧАІ ВЕНЬ-
ІНГ, CN/US, ДЕНГ СЯОХУ, CN/US, ДВОРАК КУРТ
А., US/US, КВОК АННЕТТ К., US/US, ЛЯНГ ДЖІМ-
МІ Т., US/US, МАНІ НЕЕЛАКАНДА, IN/US,
РУДОЛЬФ ДЕЙЛ А., US/US, ВОНГ ВІКТОРІЯ Д.,
УБЕНСЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В.

(56) US 5 663 178 А

EP 0 905 136 А

US 6 057 325 А

WO 02/066484 А

(57) 1. Сполука, котра має модулюючу активність
відносно серотонінового рецептора, формул (I), (II)
або (III):

де

m дорівнює 0, 1 або 2;

n дорівнює 1, 2 або 3;

p дорівнює 1, 2 або 3, за умови, що, коли m дорів-
нює 1, p не дорівнює 1;

m + n менше або дорівнює 4;

m + p менше або дорівнює 4;

q дорівнює 0 або 1;

r дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

 R^3 являє собою $-\text{C}_{1-4}$ алкіл, аліл, пропаргіл або бен-
зил, кожен із яких заміщений, при потребі, $-\text{C}_{1-}$
залкілом, $-\text{OH}$ або гало;Ar являє собою арильне або гетероарильне кіль-
це, що вибирається із групи, яка складається із:а) фенілу, при потребі, моно-, ди- або тризаміще-
ного R^f або дизаміщеного по сусідніх вуглецевих
атомах $-\text{OC}_{1-4}$ алкіленO-, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_{1-}$
 $2\text{NH}(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алкіл)- або $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{N}(\text{C}_{1-}$
 $4\text{алкіл})(\text{CH}_2)-$; R^f вибирається із групи, яка складається із $-\text{OH}$, $-\text{C}_{1-6}$ алкілу, $-\text{OC}_{1-6}$ алкілу, $-\text{C}_{2-6}$ алкенілу, $-\text{OC}_{3-6}$ алкенілу, $-\text{C}_{2-6}$ алкінілу, $-\text{OC}_{3-6}$ алкінілу, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^y)\text{R}^z$ (де R^y та R^z вибираються, незалежно, із H або C_{1-6} алкілу), $-(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{R}^y)\text{R}^z$, $-(\text{N}-\text{R}^t)\text{COR}^t$, $-(\text{N}-\text{R}^t)\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ алкілу (де R^t являє собою H або C_{1-6} алкіл), $-(\text{C}=\text{O})\text{C}_{1-6}$ алкілу, $-(\text{S}=\text{O})_n-\text{C}_{1-6}$ алкілу (де n вибирається із 0, 1 або 2), $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^y)\text{R}^z$, $-\text{SCF}_3$, гало, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{COOH}$ та $-\text{COOC}_{1-6}$ алкілу;b) фенілу або піридилу, конденсованого при двох сусідніх вуглецевих кільцевих членах з тричленною вуглеводневою складовою з утворенням конденсованого п'ятичленного ароматичного кільця, де зазначена складова має один вуглецевий атом, що замінений $>\text{O}$, $>\text{S}$, $>\text{NH}$ або $>\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алкілом) і де зазначена складова має один додатковий вуглецевий атом, котрий заміщений, при потребі, $-\text{N}=$, зазначені конденсовані кільця, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеними R^f ;c) фенілу, конденсованого при двох сусідніх кільцевих членах з чотиричленною вуглеводневою складовою з утворенням конденсованого шести-членного ароматичного кільця, де зазначена складова має один або два вуглецевих атоми, що замінені $-\text{N}=$, зазначені конденсовані кільця, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеними R^f ;d) нафтилу, при потребі, моно-, ди- або тризаміщеного R^f ;e) моноциклічної ароматичної вуглеводневої гру-
пи, що має п'ять кільцевих атомів, має вуглецевий
атом, котрий є точкою приєднання, має один вуг-
лецевий атом, замінений $>\text{O}$, $>\text{S}$, $>\text{NH}$ або $>\text{N}(\text{C}_{1-}$
алкілом), має один додатковий вуглецевий атом,
замінений, при потребі, $-\text{N}=$, при потребі, моно-
або дизаміщена R^f і, при потребі, є бензоконден-
сованою або піридоконденсованою при двох сусі-
дніх вуглецевих атомах, де зазначена бензокон-

(13) C2

(11) 85563

(19) UA

денсована або піридоконденсована складова, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеною R^f ;

i

f) моноциклічної ароматичної вуглеводневої групи, що має шість кільцевих атомів, має вуглецевий атом, котрий є точкою приєднання, має один або два вуглецевих атоми, що замінені, при потребі, -N=, при потребі, моно- або дизаміщена R^f і, при потребі, є бензоконденсованою або піридоконденсованою при двох сусідніх вуглецевих атомах, де зазначена бензоконденсована або піридоконденсована складова, при потребі, є моно- або дизаміщеною R^f ;

g) фенілу або піридилу, що заміщений замісником, котрий вибирається із групи, яка складається із фенілу, піридилу, тіофенілу, оксазолілу та тетразолілу, де результуюча заміщена складова, при потребі, додатково є моно-, ди- або тризаміщеною R^f ;

ALK являє собою розгалужений або нерозгалужений C_{1-8} алкілен, C_{2-8} алкенілен, C_{2-8} алкінілен або C_{3-8} циклоалкенілен, при потребі, моно-, ди- або тризаміщений замісником, що вибирається, незалежно, із групи, яка складається із: -OH, -OC₁₋₆алкілу, -OC₃₋₆циклоалкілу, -CN, -NO₂, -N(R^a)R^b (де R^a та R^b вибираються, незалежно, із H, C₁₋₆алкілу або C₂₋₆алкенілу), -(C=O)N(R^a)R^b, -(N-R^c)COR^c, -(N-R^c)SO₂C₁₋₆алкілу (де R^c являє собою H або C₁₋₆алкіл), -(C=O)C₁₋₆алкілу, -(S=(O)_d)-C₁₋₆алкілу (де d вибирається із 0, 1 або 2), -SO₂N(R^a)R^b, -SCF₃, гало, -CF₃, -OCF₃, -COOH та -COOC₁₋₆алкілу;

CYC являє собою водень або карбоциклічне, гетероциклічне, арильне чи гетероарильне кільце, що вибирається із групи, яка складається із:

i) фенілу, при потребі, моно-, ди- або тризаміщеного R^q або дизаміщеного по сусідніх вуглецевих атомах -OC₁₋₄алкіленO-, -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N(C₁₋₄алкілом) або -(CH₂)₁₋₂N(C₁₋₄алкіл)(CH₂);

R^q вибирається із групи, що складається із -OH, -C₁₋₆алкілу, -OC₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -OC₃₋₆циклоалкілу, фенілу, -Офенілу, бензилу, -Обензилу, -CN, -NO₂, -N(R^a)R^b (де R^a та R^b вибираються, незалежно, із H, C₁₋₆алкілу або C₂₋₆алкенілу, або R^a та R^b можуть бути взяті разом з азотом приєднання з утворенням іншого аліфатичного вуглеводневого кільця, зазначене кільце має 5-7 членів, має, при потребі, один вуглецевий атом, замінений >O, =N-, >NH або >N(C₁₋₄алкілом), має, при потребі, один вуглецевий атом, заміщений -OH, і має, при потребі, один або два ненасичених зв'язки у кільці), -(C=O)N(R^a)R^b, -(N-R^c)COR^c, -(N-R^c)SO₂C₁₋₆алкілу (де R^c являє собою H або C₁₋₆алкіл, або дві R^c у тому самому заміснику можуть бути взяті разом з амідом приєднання з утворенням іншого аліфатичного вуглеводневого кільця, зазначене кільце має 4-6 членів), -N-(SO₂C₁₋₆алкіл)₂, -(C=O)C₁₋₆алкілу, -(S=(O)_d)-C₁₋₆алкілу (де d вибирається із 0, 1 або 2), -SO₂N(R^a)R^b, -SCF₃, гало, -CF₃, -OCF₃, -COOH та -COOC₁₋₆алкілу;

ii) фенілу або піридилу, конденсованого при двох сусідніх вуглецевих кільцевих членах з тричленною вуглеводневою складовою з утворенням конденсованого п'ятичленного ароматичного кільця, де зазначена складова має один вуглецевий атом,

що замінений >O, >S, >NH або >N(C₁₋₄алкілом) і де зазначена складова має один додатковий вуглецевий атом, котрий заміщений, при потребі, -N=, зазначені конденсовані кільця, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеними R^q;

iii) фенілу, конденсованого при двох сусідніх вуглецевих кільцевих членах з чотиричленною вуглеводневою складовою з утворенням конденсованого шестичленного ароматичного кільця, де зазначена складова має один або два вуглецевих атоми, що замінені -N=, зазначені конденсовані кільця, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеними R^q;

iv) нафтилу, при потребі, моно-, ди- або тризаміщеного R^q;

v) моноциклічної ароматичної вуглеводневої групи, що має п'ять кільцевих атомів, має вуглецевий атом, котрий є точкою приєднання, має один вуглецевий атом, замінений >O, >S, >NH або >N(C₁₋₄алкілом), має один додатковий вуглецевий атом, замінений, при потребі, -N=, при потребі, моно- або дизаміщена R^q і, при потребі, є бензоконденсованою або піридоконденсованою при двох сусідніх вуглецевих атомах, де зазначена бензоконденсована або піридоконденсована складова, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеною R^q;

vi) моноциклічної ароматичної вуглеводневої групи, що має шість кільцевих атомів, має вуглецевий атом, котрий є точкою приєднання, має один або два вуглецевих атоми, що замінені -N=, при потребі, моно- або дизаміщена R^q і, при потребі, є бензоконденсованою або піридоконденсованою при двох сусідніх вуглецевих атомах, де зазначена бензоконденсована або піридоконденсована складова, при потребі, є моно- або дизаміщеною R^q;

vii) 3-8-членного неароматичного карбоциклічного або гетероциклічного кільця, зазначене кільце має 0, 1 або 2 гетероатомні члени, що не є сусідніми, котрі вибираються із O, S, -N=, >NH або NR^q, має 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки, має 0, 1 або 2 вуглецевих члени, що являють собою карбоніл, при потребі, має один вуглецевий член, котрий утворює місток, має 0-5 замісників R^q і є, при потребі, бензоконденсованим або піридоконденсованим при двох сусідніх вуглецевих атомах, де зазначена бензоконденсована або піридоконденсована складова має 0, 1, 2 або 3 замісники R^q;

viii) 4-7-членного неароматичного карбоциклічного або гетероциклічного кільця, зазначене кільце має 0, 1 або 2 гетероатомні члени, що не є сусідніми, котрі вибираються із O, S, -N=, >NH або NR^q, має 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки, має 0, 1 або 2 вуглецевих члени, що являють собою карбоніл, і, при потребі, має один вуглецевий член, котрий утворює місток, дане гетероциклічне кільце, конденсоване при двох сусідніх вуглецевих атомах, утворює насичений зв'язок, або сусідні вуглецевий та азотний атоми утворюють насичений зв'язок з 4-7-членним карбоциклічним або гетероциклічним кільцем, має 0 або 1 можливий додатковий гетероатомний член, не в місці з'єднання кільця, що вибирається із O, S, -N=, >NH або >NR^q, має 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки, має 0, 1 або 2 вуглецевих члени, що являють собою карбоніл, і зазначені конденсовані кільця мають 0-5 замісників R^q;

R^1 вибирається із групи, що складається із H , C_{1-7} -алкілу, C_{2-7} -алкенілу, C_{2-7} -алкінілу, C_{3-7} -циклоалкілу, C_{3-7} -циклоалкіл C_{1-7} -алкілу, C_{3-7} -циклоалкенілу, C_{3-7} -циклоалкеніл C_{1-7} -алкілу та бензоконденсованого C_{4-7} -циклоалкілу, кожен, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеним R^p ;

R^p вибирається із групи, що складається із $-OH$, $-OS_{1-6}$ -алкілу, $-C_{3-6}$ -циклоалкілу, $-OS_{3-6}$ -циклоалкілу, $-CN$, $-NO_2$, фенілу, піридилу, тієнілу, фуранілу, піролілу, $-N(R^s)R^u$ (де R^s та R^u вибираються, незалежно, із H або C_{1-6} -алкілу, або можуть бути взяті разом з азотом приєднання з утворенням іншого аліфатичного вуглеводневого кільця, зазначене кільце має 5-7 членів, при потребі, має один вуглецевий атом, замінений $>O$, $=N$, $>NH$ або $>N(C_{1-4}$ -алкілом), i , при потребі, має один або два ненасичених зв'язки у даному кільці), $-(C=O)N(R^s)R^u$, $-(N-R^v)COR^v$, $-(N-R^v)SO_2C_{1-6}$ -алкілу (де R^v являє собою H або C_{1-6} -алкіл, або дві R^v у тому самому заміснику можуть бути взяті разом з амідом приєднання з утворенням іншого аліфатичного вуглеводневого кільця, зазначене кільце має 4-6 членів), $-(C=O)C_{1-6}$ -алкілу, $-(S(O)_n)C_{1-6}$ -алкілу (де n вибирається із 0, 1, 2), $-SO_2N(R^s)R^u$, $-SCF_3$, гало, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-COOH$ та $COOC_{1-6}$ -алкілу, де попередні феніловий, піридиновий, тієніловий, фураніловий та піроліловий замісники є, при потребі, моно-, ди- або тризаміщеними замісником, що вибирається, незалежно, із групи, яка складається із: $-OH$, $-C_{1-6}$ -алкілу, $-OS_{1-6}$ -алкілу, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^a)R^b$ (де R^a та R^b вибираються, незалежно, із H , C_{1-6} -алкілу або C_{2-6} -алкенілу), $-(C=O)N(R^a)R^b$, $-(N-R^c)COR^c$, $-(N-R^c)SO_2C_{1-6}$ -алкілу (де R^c являє собою H або C_{1-6} -алкіл), $-(C=O)C_{1-6}$ -алкілу, $-(S(O)_d)C_{1-6}$ -алкілу (де d вибирається із 0, 1 або 2), $-SO_2N(R^a)R^b$, $-SCF_3$, гало, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-COOH$ та $COOC_{1-6}$ -алкілу;

R^2 вибирається із групи, яка складається із H , C_{1-7} -алкілу, C_{2-7} -алкенілу, C_{2-7} -алкінілу та C_{3-7} -циклоалкілу;

та її енантіомери, діастереомери, гідрати, сольвати та фармацевтично прийнятні солі, ефіри та амід.

2. Сполука згідно з п.1, яка **відрізняється** тим, що в ній m дорівнює 1 або 2.

3. Сполука згідно з п.1, яка **відрізняється** тим, що в ній m дорівнює 1.

4. Сполука згідно з п.1, яка **відрізняється** тим, що в ній n дорівнює 1 або 2.

5. Сполука згідно з п.1, яка **відрізняється** тим, що в ній p дорівнює 1 або 2.

6. Сполука згідно з п.1, яка **відрізняється** тим, що в ній $m + n$ дорівнює 2 або 3.

7. Сполука згідно з п.1, яка **відрізняється** тим, що в ній $m + p$ дорівнює 2 або 3.

8. Сполука згідно з п.1, яка **відрізняється** тим, що в ній q дорівнює 1.

9. Сполука згідно з п.1, яка **відрізняється** тим, що в ній g дорівнює 0, 1 або 2.

10. Сполука згідно з п.1, яка **відрізняється** тим, що в ній g дорівнює 4.

11. Сполука згідно з п.1, яка **відрізняється** тим, що в ній R^3 , при потребі заміщена, вибирається із групи, яка складається із метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, бутилу, алілу, пропаргілу та бензилу.

12. Сполука згідно з п.1, яка **відрізняється** тим,

що в ній R^3 являє собою метил.

13. Сполука згідно з п.1, яка **відрізняється** тим, що в ній Ag , при потребі заміщена, вибирається із групи, яка складається із:

a) фенілу, 5-, 6-, 7-, 8-бензо-1,4-діоксанілу, 4-, 5-, 6-, 7-бензо-1,3-діоксолілу, 4-, 5-, 6-, 7-індолінілу, 4-, 5-, 6-, 7-ізоіндолінілу, 1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4, 5, 6 або 7-ілу, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4, 5, 6 або 7-ілу,

b) 4-, 5-, 6- або 7-бензоксазолілу, 4-, 5-, 6- або 7-бензотіофенілу, 4-, 5-, 6- або 7-бензофуранілу, 4-, 5-, 6- або 7-індолілу, 4-, 5-, 6- або 7-бензтіазолілу, 4-, 5-, 6- або 7-бензімідазолілу, 4-, 5-, 6- або 7-індазолілу, імідазо[1,2- a]піридин-5, 6, 7 або 8-ілу, піразоло[1,5- a]піридин-4, 5, 6 або 7-ілу, 1H-піроло[2,3- b]піридин-4, 5 або 6-ілу, 1H-піроло[3,2- c]піридин-4, 6 або 7-ілу, 1H-піроло[2,3- c]піридин-4, 5 або 7-ілу, 1H-піроло[3,2- b]піридин-5, 6 або 7-ілу,

c) 5-, 6-, 7- або 8-ізохінолінілу, 5-, 6-, 7- або 8-хінолінілу, 5-, 6-, 7- або 8-хіноксалінілу, 5-, 6-, 7- або 8-хіназолінілу,

d) нафтилу,

e) фуранілу, оксазолілу, ізоксазолілу, 1,2,3-оксадіазолілу, 1,2,4-оксадіазолілу, 1,2,5-оксадіазолілу, 1,3,4-оксадіазолілу, тіофенілу, тіазолілу, ізотіазолілу, піролілу, імідазолілу, піразолілу, 1,2,3-триазолілу, 1,2,4-триазолілу, 3-індоказинілу, 2-бензоксазолілу, 2- або 3-бензотіофенілу, 2- або 3-бензофуранілу, 2- або 3-індолілу, 2-бензтіазолілу, 2-бензімідазолілу, 3-індазолілу,

f) піридинілу, піридиніл- N -оксиду, піразинілу, піримідинілу, піридазинілу, 1-, 3- або 4-ізохінолінілу, 2-, 3- або 4-хінолінілу, 2- або 3-хіноксалінілу, 2- або 4-хіназолінілу, [1,5], [1,6], [1,7] або [1,8]нафтгїдрин-2-, 3 або 4-ілу, [2,5], [2,6], [2,7], [2,8]нафтгїдрин-1-, 3 або 4-ілу, та

g) біфенілу, 4-тетразолілфенілу.

14. Сполука згідно з п.1, яка **відрізняється** тим, що в ній Ag , при потребі заміщена, вибирається із групи, яка складається із фенілу, піридилу, тіофен-2-ілу та тіофен-3-ілу.

15. Сполука згідно з п.1, яка **відрізняється** тим, що в ній Ag вибирається із групи, яка складається із фенілу, 2-метоксифенілу, 3-метоксифенілу, 4-метоксифенілу, 2-метилфенілу, 3-метилфенілу, 4-метилфенілу, 2-хлорофенілу, 3-хлорофенілу, 4-хлорофенілу, 2-фторофенілу, 3-фторофенілу, 4-фторофенілу, 2-бромфенілу, 3-бромфенілу, 4-бромфенілу, 2-трифторометилфенілу, 3-трифторометил фенілу, 4-трифторометилфенілу, 3-трифторометоксифенілу, 4-трифторометоксифенілу, 3-ціанофенілу, 4-ціанофенілу, 3-ацетилфенілу, 4-ацетилфенілу, 3,4-дифторофенілу, 3,4-дихлорофенілу, 2,3-дифторофенілу, 2,3-дихлорофенілу, 2,4-дифторофенілу, 2,4-дихлорофенілу, 3-нітрофенілу, 4-нітрофенілу, 3-хлоро-4-фторофенілу, 3-фторо-4-хлорофенілу, бензо[1,3]діоксол-4 або -5-ілу, 3-гідроксифенілу, 4-гідроксифенілу, 4-гідрокси-2-метилфенілу, 4-гідрокси-3-фторофенілу, 3,4-дигідроксифенілу, 4-диметиламінофенілу, 4-карбамоїлфенілу, 4-фторо-3-метилфенілу, фуран-2-ілу, фуран-3-ілу,

тіофен-2-ілу, тіофен-3-ілу, 5-хлоротіофен-2-ілу, 5-метилтіофен-2-ілу, 5-хлоротіофен-3-ілу, 5-метилтіофен-3-ілу, 4'-хлоробіфенілу та 4-тетразолілфенілу.

16. Сполука згідно з п.1, яка **відрізняється** тим, що в ній ALK, при потребі заміщена, вибирається із групи, яка складається із метилену, етилену, пропілену, бутілену, трет-бутилену, пентилену, 1-етилпропілену, 2-етилпропілену, 2-етилбутилену, ізопропілену, бут-3-енілену, ізобутилену, 3-метилбутилену, алілену та проп-2-енілену.

17. Сполука згідно з п.1, яка **відрізняється** тим, що в ній ALK вибирається із групи, яка складається із метилену, трифторометилметилену, метоксикарбонілметилу, метилкарбамоїлметилу, етилену, пропілену, 3-метоксикарбонілпропілену, 3-карбоксипропілену, бутілену, трет-бутилену, 4-гідроксибутилену, 4-метоксикарбонілбутилену, 4-карбоксибутилену, пентилену, 5-гідроксипентилену, 1-етилпропілену, 2-етилпропілену, 2-етилбутилену, ізопропілену, бут-3-енілену, ізобутилену, 3-метилбутилену, проп-2-енілену, 2-диметиламіноетилену та 2-ціаноетилену.

18. Сполука згідно з п.1, яка **відрізняється** тим, що в ній СУС, при потребі заміщена, являє собою водень або вибирається із групи, яка складається із:

i) фенілу, 5-, 6-, 7-, 8-бензо-1,4-діоксанілу, 4-, 5-, 6-, 7-бензо-1,3-діоксолілу, 4-, 5-, 6-, 7-індолінілу, 4-, 5-, 6-, 7-ізоіндолінілу, 1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4, 5, 6 або 7-ілу, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4, 5, 6 або 7-ілу,

ii) 4-, 5-, 6- або 7-бензоксазолілу, 4-, 5-, 6- або 7-бензотіофенілу, 4-, 5-, 6- або 7-бензофуранілу, 4-, 5-, 6- або 7-індолілу, 4-, 5-, 6- або 7-бензтіазолілу, 4-, 5-, 6- або 7-бензімідазолілу, 4-, 5-, 6- або 7-індазолілу, імідазо[1,2-а]піридин-5, 6, 7 або 8-ілу, піразоло[1,5-а]піридин-4, 5, 6 або 7-ілу, 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4, 5 або 6-ілу, 1Н-піроло[3,2-с]піридин-4, 6 або 7-ілу, 1Н-піроло[3,2-б]піридин-5, 6 або 7-ілу, iii) 5-, 6-, 7- або 8-ізохінолінілу, 5-, 6-, 7- або 8-хінолінілу, 5-, 6-, 7- або 8-хіноксалінілу, 5-, 6-, 7- або 8-хіназолінілу, iv) нафтилу,

v) фуранілу, оксазолілу, ізоксазолілу, 1,2,3-оксадіазолілу, 1,2,4-оксадіазолілу, 1,2,5-оксадіазолілу, 1,3,4-оксадіазолілу, тіофенілу, тіазолілу, ізотіазолілу, піролілу, імідазолілу, піразолілу, 1,2,3-тріазолілу, 1,2,4-тріазолілу, 3-індоксанинілу, 2-бензоксазолілу, 2- або 3-бензотіофенілу, 2- або 3-бензофуранілу, 2- або 3-індолілу, 2-бензтіазолілу, 2-бензімідазолілу, 3-індазолілу,

vi) піридинілу, піридиніл-N-оксиду, піразинілу, піримідинілу, піридазинілу, 1-, 3- або 4-ізохінолінілу, 2-, 3- або 4-хінолінілу, 2- або 3-хіноксалінілу, 2- або 4-хіназолінілу, [1,5], [1,6], [1,7] або [1,8]нафтідрин-2-, 3 або 4-ілу, [2,5], [2,6], [2,7], [2,8]нафтідрин-1-, 3 або 4-ілу,

vii) циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу, циклогексенілу, циклогептилу, циклооктилу, адамантилу, піролінілу, піролідінілу, піразолінілу, піперидинілу, гомопіперидинілу, азепанілу, тетрагідрофуранілу, тетрагідропіранілу, піперазинілу, морфолінілу, тіоморфолінілу, піперидинонілу, інданілу, дигідроіндолілу, оксіндолілу, дигідропіролопіридинілу, та

viii) біцикло[4.1.0]гептану, октагідроіндолілу, октагідроізоіндолінілу, декагідрохінолінілу, декагідрозохінолінілу, октагідропіролопіридинілу та октагідропіролопіролідінілу.

19. Сполука згідно з п.1, яка **відрізняється** тим, що в ній СУС, при потребі заміщена, вибирається із групи, яка складається із водню, фенілу, індолілу, бензтіазолілу, ізохінолілу, хіназолінілу, нафталін-1 або 2-ілу, тіофен-2-ілу, тіофен-3-ілу, фуран-2-ілу, фуран-3-ілу, піридинілу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу, циклогептилу, циклооктилу, піперидин-2, 3 або 4-ілу, 2-піролін-2, 3, 4 або 5-ілу, 3-піролін-2 або 3-ілу, 2-піразолін-3, 4 або 5-ілу, морфолін-2, 3, 5 або 6-ілу, тіоморфолін-2, 3, 5 або 6-ілу, піперазин-2, 3, 5 або 6-ілу, піролідін-2 або 3-ілу, гомопіперидинілу, адамантанілу та октагідроіндолілу.

20. Сполука згідно з п.1, яка **відрізняється** тим, що в ній СУС, при потребі заміщена, вибирається із групи, яка складається із водню, фенілу, піридинілу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу, тіофен-2-ілу, тіофен-3-ілу, тетрагідропіранілу, фуран-2-ілу, фуран-3-ілу та нафталін-1 або -2-ілу.

21. Сполука згідно з п.1, яка **відрізняється** тим, що в ній СУС вибирається із групи, яка складається із водню, фенілу, 2-метоксифенілу, 3-метоксифенілу, 4-метоксифенілу, 2-метилфенілу, 3-метилфенілу, 4-метилфенілу, 4-етилфенілу, 2-хлорофенілу, 3-хлорофенілу, 4-хлорофенілу, 2-фторофенілу, 3-фторофенілу, 4-фторофенілу, 2-бромфенілу, 3-бромфенілу, 4-бромфенілу, 2-трифторометилфенілу, 3-трифторометилфенілу, 4-трифторометилфенілу, 3-трифторометоксифенілу, 4-трифторометоксифенілу, 2-ціанофенілу, 3-ціанофенілу, 4-ціанофенілу, 3-ацетилфенілу, 4-ацетилфенілу, 3,4-дифторофенілу, 3,4-дихлорофенілу, 2,3-дифторофенілу, 2,3-дихлорофенілу, 2,4-дифторофенілу, 2,4-дихлорофенілу, 2,6-дифторофенілу, 2,6-дихлорофенілу, 2,6-диметилфенілу, 2,4,6-трифторофенілу, 2,4,6-трихлорофенілу, 3,4,5-триметоксифенілу, циклобутилу, циклогексилу, циклопентилу, 4-фторо-3-метилфенілу, 3-нітрофенілу, 4-нітрофенілу, 4-метил-3-фторофенілу, 3,4-диметилфенілу, 4-метокси-3-фторофенілу, 4-метокси-2-метилфенілу, 3-амінофенілу, 4-амінофенілу, 4-карбометоксифенілу, 3-метансульфоніламінофенілу, 4-метансульфоніламінофенілу, 3-диметансульфоніламінофенілу, 4-диметансульфоніламінофенілу, тіофен-2-ілу, тіофен-3-ілу, 5-хлоротіофен-2-ілу, бензо[1,3]діоксол-4 або 5-ілу, тетрагідропіран-2, 3 або 4-ілу, фуран-2-ілу, фуран-3-ілу, 5-карбоксietилфуран-2-ілу, нафталін-1 або 2-ілу, 3,4-бісбензилоксифенілу, 2-гідроксифенілу, 3-гідроксифенілу, 4-гідроксифенілу, 4-гідрокси-2-метилфенілу, 4-гідрокси-3-фторофенілу та 3,4-дигідроксифенілу.

22. Сполука згідно з п.1, які **відрізняються** тим, що в них R¹ вибирається із групи, яка складається

із водню, С₁-залкілу, С₂-алкенілу, С₂-алкінілу, С₃-циклоалкілу, С₃-циклоалкілС₁-залкілу, С₅-циклоалкенілу, бензоконденсованого С₅-циклоалкілу, кожен із яких, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеним R^p.

23. Сполука згідно з п.1, яка **відрізняється** тим, що в ній R¹, при потребі, R^p заміщена, вибирається із групи, яка складається із водню, метилу, етилу, пропілу та ізопропілу.

24. Сполука згідно з п.1, яка **відрізняється** тим, що в ній R¹ вибирається із групи, яка складається

із водню, метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, 3-гідроксипропілу, бензилу, 3,4-диметоксibenзилу, метоксикарбонілметилу, карбамойлметилу, фенетилу, фенпропілу та гідроксіетилу.

25. Сполука згідно з п.1, яка **відрізняється** тим, що в ній R² являє собою водень, С₁-залкіл, С₂-алкеніл, С₂-алкініл або С₃-циклоалкіл.

26. Сполука згідно з п.1, яка **відрізняється** тим, що в ній R² являє собою водень або метил.

27. Сполука згідно з п.1, як вибирається із групи, яка складається із сполук:

При-кл.	Хімічна назва
1	1-бензил-3-(4-нітрофеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин;
2	1-бензил-3-(3-хлоро-4-фторофеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин;
3	4-(1-бензил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин-3-іл)-фенол;
4	1-бензил-3-(4-трифторометоксифеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин;
5	1-бензил-3-(5-хлоротіофен-2-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин;
6	1-бензил-3-тіофен-2-іл-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин;
7	1-(3-хлоробензил)-3-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин;
8	1-бензил-3-(3-фторофеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин;
9	3-(4-хлорофеніл)-1-(2-фторобензил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин;
10	1-(3-хлоробензил)-3-(4-хлорофеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин;
11	1-(2-хлоробензил)-3-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин;
12	1-(4-хлоробензил)-3-(4-хлорофеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин;
13	1-бензил-3-(2,4-дихлорофеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин;
14	1-(4-метоксibenзил)-3-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин;
15	1-(2-хлоробензил)-3-(4-хлорофеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин;
16	1-(2,4-дихлоробензил)-3-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин;
17	1-бензил-2-метил-3-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин;
18	1-бензил-3-р-толіл-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин;
19	1-бензил-3-(3,4-дихлорофеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин;
20	3-бензо[1,3]діоксол-5-іл-1-бензил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин;
21	1-бензил-3-(4-фторофеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин;
22	1-бутил-3-р-толіл-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин;
23	1-бензил-3-(4-бромфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин;
24	1-бензил-3-(4-трифторометилфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин;
25	1-бензил-3-(4-хлорофеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин;
26	1-бензил-3-феніл-1,4,5,6,7,8-гексагідропіроло[2,3-д]азепін;
27	1-бензил-3-(5-метилтіофен-2-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин;
28	1-бензил-3-(4-хлорофеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідропіроло[2,3-(1)азепін];
29	1-бензил-3-(5-хлоротіофен-2-іл)-1,4,5,6,7,8-гексагідропіроло[2,3-д]азетн;
30	1-(4-хлоробензил)-3-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин;
31	1-бензил-3-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин;
32	1-бензил-3-(3-хлорофеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідропіроло[2,3-д]азепін;
33	1-бензил-3-(3-хлорофеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин;
34	1-бензил-3-(4-метоксифеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин;
35	1-бензил-3-(4-хлорофеніл)-5-етил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин;
36	1-бензил-3-(4-хлорофеніл)-5-ізопропіл-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин;
37	3-[1-бензил-3-(4-хлорофеніл)-1,4,6,7-тетрагідропіроло[3,2-с]піридин-5-іл]-пропан-1 ол;
38	1-бензил-3-(4-хлорофеніл)-5-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин;
39	1-бензил-3-(3-хлорофеніл)-5-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин;
40	1-бензил-3-(3-хлоро-4-фторофеніл)-5-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин;
41	1,5-дibenзил-3-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин та
42	1-бензил-5-ізопропіл-3-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин.

28. Сполука згідно з п.1, як вибирається із групи, яка складається із сполук:

При-кл.	Хімічна назва
43	1-бензил-3-(4-трифторометилфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
44	1-бензил-3-феніл-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
45	1-бензил-3-(2-фторофеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
46	1-бензил-3-(3-фторофеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
47	1-бензил-3-(4-фторофеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
48	1-бензил-3-(2,3-дифторофеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
49	1-бензил-3-(3,4-дихлорофеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
50	1-[4-(бензил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен-3-іл)-феніл]-етанон;
51	1-бензил-3-(4-трифторометоксифеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
52	1-бензил-3-(3-хлорофеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
53	3-(1-бензил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен-3-іл)-бензонітрил;
54	4-(1-бензил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен-3-іл)-бензонітрил;
55	1-(4-хлоробензил)-3-феніл-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
56	1-(4-хлоробензил)-3-(4-хлорофеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
57	1-бензил-3-феніл-6-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
58	1-бензил-6-ізопропіл-3-феніл-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
59	1-бензил-3-(4-хлорофеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
60	1-бензил-3-(4-хлорофеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,5-триазаазулен;
61	3-(4-хлорофеніл-1-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен);
63	3-(4-хлорофеніл-1-етил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен);
65	3-(4-хлорофеніл-1-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен);
67	1-бутил-3-(4-хлорофеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
69	3-(4-хлорофеніл)-1-(2-циклогексилетил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
71	3-(4-хлорофеніл)-1-фенетил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
73	3-(4-хлорофеніл)-1-(4-фторо-3-метилбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
74	3-(4-хлорофеніл)-1-(3-метилбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
75	3-(4-хлорофеніл)-1-(4-фторобензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
76	3-(4-хлорофеніл)-1-(3-фторобензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
77	3-(4-хлорофеніл)-1-(4-метилбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
78	3-(4-хлорофеніл)-1-(3,4-дифторобензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
79	3-(4-хлорофеніл)-1-(3-нітробензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
80	3-(4-хлорофеніл)-1-(3-фторо-4-метилбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
81	3-(4-хлорофеніл)-1-(3,4-диметилбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
85	5-[3-(4-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триазаазулен-1-іл]-пентанова кислота, метиловий ефір;
86	5-[3-(4-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триазаазулен-1-іл]-пентанова кислота;
87	5-[3-(4-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триазаазулен-1-іл]-пентан-1-ол;
88	4-[3-(4-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триазаазулен-1-іл]-масляна кислота, метиловий ефір;
91	4-[3-(4-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триазаазулен-1-іл]-масляна кислота;
93	4-[3-(4-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триазаазулен-1-іл]-бутан-1-ол;
96	3-(4-хлорофеніл)-1-(3-фторо-4-метоксибензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
98	3-(4-хлорофеніл)-1-(4-нітробензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
99	4-(3-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триазаазулен-1-ілметил)-феніламін;
100	N-[4-(3-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триазаазулен-1-ілметил)-феніл]-метансульфонамід;
101	N,N-[4-(3-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триазаазулен-1-ілметил)-феніл]-диметансульфонамід;
102	1-бензил-3-р-толіл-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
103	3-(4-хлорофеніл)-1-тіофен-2-ілметил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
104	1-бензил-3-тіофен-2-іл-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
105	3-(4-хлорофеніл)-1-(3-метоксибензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
106	3-(4-хлорофеніл)-1-(2-фторобензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
107	3-(4-хлорофеніл)-1-(2-метилбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
108	3-(4-хлорофеніл)-1-(2,4-дифторобензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
109	3-(4-хлорофеніл)-1-(2-метоксибензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
110	1-(2-хлоробензил)-3-(4-хлорофеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
111	1-бут-3-еніл-3-(4-хлорофеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
112	1-(2-бромобензил)-3-(4-хлорофеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
113	1-(4-бромобензил)-3-(4-хлорофеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;

114	3-(4-хлорофеніл)-1-(2-етилбутил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
115	3-(4-хлорофеніл)-1-(5-хлоротіофен-2-ілметил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен
116	1-(3-бромобензил)-3-(4-хлорофеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
117	3-(4-хлорофеніл)-1-циклогексилметил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
118	3-(4-хлорофеніл)-1-ізобутил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
119	1-бензо[1,3]діоксол-5-ілметил-3-(4-хлорофеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
120	3-(4-хлорофеніл)-1-(тетрагідропіран-4-ілметил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
121	3-(4-хлорофеніл)-1-(2,6-дифторобензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
123	3-(4-хлорофеніл)-1-(4-метоксибензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
124	3-(4-хлорофеніл)-1-(3-метилбутил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
125	3-(4-хлорофеніл)-1-(2-трифторометилбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
128	3-(4-хлорофеніл)-1-(4-метоксибензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
134	3-(4-хлорофеніл)-1-проп-2-ініл-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
135	3-(4-хлорофеніл)-1-пентафторофенілметил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
137	3-(4-хлорофеніл)-1-(2,4,6-трифторобензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
138	2-[3-(4-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триазаазулен-1-ілметил]-бензонітрил;
142	3-(4-хлорофеніл)-1-нафталін-2-ілметил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
144	5-[3-(4-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триазаазулен-1-ілметил]-фуран-2-карбонова кислота, етиловий ефір;
145	3-(4-хлорофеніл)-1-нафталін-1-ілметил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
147	[3-(4-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триазаазулен-1-іл]-оцтова кислота, метиловий ефір;
148	2-[3-(4-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триазаазулен-1-іл]-N-метилацетамід;
150	3-(4-хлорофеніл)-1-(3,4,5-триметоксибензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
152	3-(4-хлорофеніл)-1-(2,6-диметилбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
154	1-(3,4-біс-бензилоксибензил)-3-(4-хлорофеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
156	3-[3-(4-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триазаазулен-1-ілметил]-фенол;
157	4-[3-(4-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триазаазулен-1-ілметил]-фенол;
158	4-[3-(4-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триазаазулен-1-ілметил]-3-метилфенол;
159	4-[3-(4-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триазаазулен-1-ілметил]-бензол-1,2-діол;
160	4-[3-(4-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триазаазулен-1-ілметил]-2-фторофенол;
162	2-[3-(4-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триазаазулен-1-ілметил]-фенол;
165	1-бензил-3-(4-хлорофеніл)-1-6-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
166	1-бензил-3-(4-хлорофеніл)-1-6-етил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
167	3-(4-хлорофеніл)-6-(3,4-диметоксибензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
168	1-бутил-3-(4-хлорофеніл)-6-(3,4-диметоксибензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
169	1-бензил-3-(4-хлорофеніл)-6-(3,4-диметоксибензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
170	[1-бензил-3-(4-хлорофеніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,6-триазаазулен-6-іл]-оцтова кислота, метиловий ефір;
171	2-[1-бензил-3-(4-хлорофеніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,6-триазаазулен-6-іл]-етанол;
172	3-(4-хлорофеніл)-1-феніл-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
173	3-(4-хлорофеніл)-1-(2-метилбензил)-4,5,6,7,8,9-гексагідро-1Н-1,2,6-триазациклопентациклооктен;
174	3-(4-хлорофеніл)-1-(2-метилбензил)-4,5,6,7,8,9-гексагідро-1Н-1,2,7-триазациклопентациклооктен;
175	3-(4-хлорофеніл)-1-(2-метилбензил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піразоло[3,4-с]піридин;
230	{4-[3-(4-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триазаазулен-1-ілметил]-феніл}-метиламін;
237	3-(4-хлорофеніл)-1-циклобутил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
239	3-(4-хлорофеніл)-1-циклогексил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
254	3-(4-хлорофеніл)-1-циклогептил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
255	3-(4-хлорофеніл)-1-циклооктил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
273	1-бензил-3-(4-хлорофеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен, цитратна сіль;
316	3-(4-хлорофеніл)-1-піридин-4-ілметил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
317	3-(4-хлорофеніл)-1-піридин-2-ілметил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
319	3-(4-хлорофеніл)-1-піридин-3-ілметил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
320	4-[3-(4-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триазаазулен-1-ілметил]-бензойна кислота, метиловий ефір;
321	3-(4-хлорофеніл)-1-(тетрагідропіран-4-іл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
322	3-(4-хлорофеніл)-1-(4-метилциклогексил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
323	{2-[3-(4-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триазаазулен-1-іл]-етил}-диметиламін;
324	3-(4-хлорофеніл)-1-(1-окіспіридин-2-ілметил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
325	2-[1-бензил-3-(4-хлорофеніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,6-триазаазулен-6-іл]-ацетамід;
326	3-[3-(4-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триазаазулен-1-іл]-пропіонітрил;
332	1-(4-хлоробензил)-3-(4-хлорофеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,5-триазаазулен;
333	3-(4-хлорофеніл)-1-(4-метилбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,5-триазаазулен;

334	3-(4-хлорофеніл)-1-(3,4-дифторобензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,5-триазаазулен;
335	3-(4-хлорофеніл)-1-(3-метилбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,5-триазаазулен;
336	3-(4-хлорофеніл)-1-(3-фторо-4-метилбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,5-триазаазулен;
337	3-(4-хлорофеніл)-1-(4-фторо-3-метилбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,5-триазаазулен.

29. Сполука згідно з п.1, як вибирається із групи, яка складається із сполук:

При- кл.	Хімічна назва
62	3-(4-хлорофеніл)-2-метил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
64	3-(4-хлорофеніл)-2-етил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
66	3-(4-хлорофеніл)-2-пропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
68	2-бутил-3-(4-хлорофеніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
70	3-(4-хлорофеніл)-2-(2-циклогексилетил)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
72	3-(4-хлорофеніл)-2-фенетил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
82	5-[3-(4-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триазаазулен-2-іл]-пентанова кислота, метиловий ефір;
83	5-[3-(4-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триазаазулен-2-іл]-пентанова кислота;
84	5-[3-(4-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триазаазулен-2-іл]-пентан-1-ол;
89	4-[3-(4-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триазаазулен-2-іл]-масляна кислота, метиловий ефір;
90	4-[3-(4-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триазаазулен-2-іл]-масляна кислота;
92	4-[3-(4-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триазаазулен-2-іл]-бутан-1-ол;
94	3-(4-хлорофеніл)-2-(3,4-дифторобензил)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
95	3-(4-хлорофеніл)-2-(4-метилбензил)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
97	3-(4-хлорофеніл)-2-(3-фторо-4-метоксибензил)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
122	3-(4-хлорофеніл)-2-циклогексилметил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
126	3-(4-хлорофеніл)-2-(2-метилбензил)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
127	2-бензил-3-(4-хлорофеніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
129	3-(4-хлорофеніл)-2-(2,4-дифторобензил)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
130	5-[3-(4-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триазаазулен-2-ілметил]-фуран-2-карбонова кислота, етиловий ефір;
131	3-(4-хлорофеніл)-2-ізобутил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
132	3-(4-хлорофеніл)-2-(2-метоксибензил)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
133	2-бензил-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
136	3-(4-хлорофеніл)-2-тіофен-2-ілметил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
139	3-(4-хлорофеніл)-2-(5-хлоротіофен-2-ілметил)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
140	3-(4-хлорофеніл)-2-(2,6-дифторобензил)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
141	3-(4-хлорофеніл)-2-(2-трифторометилбензил)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
143	3-(4-хлорофеніл)-2-(2-етилбутил)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
146	2-бензо[1,3]діоксол-5-ілметил-3-(4-хлорофеніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
149	3-(4-хлорофеніл)-2-пентафторофенілметил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
151	3-(4-хлорофеніл)-2-нафталін-1-ілметил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
153	3-(4-хлорофеніл)-2-(3,4,5-триметоксибензил)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
155	2-(3,4-бісбензилоксибензил)-3-(4-хлорофеніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
161	4-[3-(4-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триазаазулен-2-ілметил]-2-фторофеніл;
163	4-[3-(4-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триазаазулен-2-ілметил]-3-метилфеніл;
164	2-[3-(4-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триазаазулен-2-ілметил]-феніл;
176	2,3-дифеніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
177	2-циклогексил-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
178	3-(4-хлорофеніл)-2-циклогексил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
179	2-циклогексил-3-(4-трифторометилфеніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
180	2-циклопентил-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
181	3-(4-хлорофеніл)-2-циклопентил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
182	2-циклопентил-3-(4-фторофеніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
183	2-(1-етилпропіл)-3-(3-фторофеніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
184	2-(1-етилпропіл)-3-(4-фторофеніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
185	2-(1-етилпропіл)-3-тіофен-3-іл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
186	2-(1-етилпропіл)-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
187	3-(4-хлорофеніл)-2-(2,2,2-трифтороетил)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
188	2-(2,2,2-трифтороетил)-3-(4-трифторометилфеніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
189	2-ізопропіл-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;

190	3-(4-фторофеніл)-2-ізопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
191	2-(1-етилпропіл)-3-тіофен-2-іл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
192	2-циклопентил-3-тіофен-3-іл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
193	2-етил-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
194	2-етил-3-(4-фторофеніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
195	2-етил-3-тіофен-2-іл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
196	2-(3-хлорофеніл)-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
197	2-(3-фторофеніл)-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
198	2-(2-хлорофеніл)-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
199	2-феніл-3-тіофен-2-іл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
200	3-(4-фторофеніл)-2-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
201	3-(4-хлорофеніл)-2-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
202	3-(3-хлорофеніл)-2-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
203	2-феніл-3-р-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
204	2,3-дифеніл-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[4,3-с]піридин;
205	3-феніл-2-(3-трифторометилфеніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
206	3-(4-метоксифеніл)-2-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
207	2-(4-хлорофеніл)-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
208	6-метил-2,3-дифеніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
209	2-ізопропіл-3-р-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
210	3-(4-етилфеніл)-2-ізопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
211	3-(4-хлорофеніл)-2-ізопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
212	4-(2-ізопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен-3-іл)-бензонітрил;
213	2-ізопропіл-3-(4-трифторометилфеніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
214	2-етил-3-р-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
215	2-трет-бутил-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
216	2-трет-бутил-3-(4-фторофеніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
217	2-циклопентил-3-р-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
218	2-циклопентил-3-(4-трифторометилфеніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
219	3-(3-хлорофеніл)-2-циклопентил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
220	2-циклопентил-3-(4-метоксифеніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
221	2-(3,3-диметилциклопентил)-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
222	2-(3,3-диметилциклопентил)-3-(4-фторофеніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
223	3-(4-хлорофеніл)-2-(3,3-диметилциклопентил)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
224	2-циклогексил-3-(4-фторофеніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
225	2-циклогексил-3-(3,4-дифторофеніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
226	2-циклогексил-3-р-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
227	2-циклогексил-3-(4-метоксифеніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
228	4-(2-циклогексил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен-3-іл)-бензонітрил;
229	3-(3-хлорофеніл)-2-циклогексил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
231	3-(4-фторофеніл)-2-ізопропіл-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[4,3-с]піридин;
232	2-циклопентил-3-фуран-3-іл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
233	2-циклопентил-3-тіофен-2-іл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
234	2-трет-бутил-3-тіофен-3-іл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
235	2-трет-бутил-3-фуран-3-іл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
236	2-циклопентил-3-(3,4-дифторофеніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
238	3-(4-хлорофеніл)-2-циклобутил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
240	2-трет-бутил-3-тіофен-2-іл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
241	3-(3-хлоро-4-фторофеніл)-2-циклопентил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
242	2-ізопропіл-3-(4-метоксифеніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
243	2-ізопропіл-3-(4-трифторометоксифеніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
244	2-ізопропіл-3-(4-ізопропілфеніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
245	3-(4-трет-бутилфеніл)-2-ізопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
246	2-ізопропіл-3-т-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
247	2-ізопропіл-3-о-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
248	3-(3,4-дихлорофеніл)-2-ізопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
249	2-бензил-3-(4-фторофеніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
250	2-ізопропіл-3-тіофен-2-іл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
251	3-(2-хлорофеніл)-2-ізопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
252	1-[4-(2-ізопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен-3-іл)-феніл]-етанон;
253	2-ізопропіл-3-(4-нітрофеніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
256	2-бензил-3-(4-хлорофеніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,5-триазаазулен;

257	2-етил-3-(4-етилфеніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
258	4-(2-етил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен-3-іл)-бензонітрил;
259	3-(4-фторофеніл)-2-ізопропіл-6-метил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
260	3-(4-фторофеніл)-2,6-діізопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
261	2-етил-3-(4-ізопропілфеніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
262	2-етил-3-(4-метоксифеніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
263	2-етил-3-(4-трифторометилфеніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
264	2-етил-3-о-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
265	3-(2-хлорофеніл)-2-етил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
266	2-етил-3-(2-фторофеніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
267	3-(2,4-дихлорофеніл)-2-ізопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
268	[4-(2-етил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен-3-іл)-феніл]-диметиламін;
269	6-бензил-3-(4-фторофеніл)-2-ізопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
270	3-(4-фторофеніл)-2-ізопропіл-6-(3-фенілпропіл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
271	3-(4-фторофеніл)-2-ізопропіл-6-фенетил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
272	3-(4-фторофеніл)-2-ізопропіл-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триазаазулен-6-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір;
274	3-(4'-хлоро-біфеніл-4-іл)-2-(2,2,2-трифтороетил)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
275	3-(4'-хлоробіфеніл-4-іл)-2-циклопентил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
276	2-циклобутил-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
277	2-циклобутил-3-(4-фторофеніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
278	2-циклобутил-3-р-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
279	2-циклобутил-3-(4-трифторометилфеніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
280	4-(2-циклобутил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен-3-іл)-бензонітрил;
281	2-циклопропіл-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
282	2-циклопропіл-3-(4-фторофеніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
283	2-(1-етилпропіл)-3-(4-фторо-3-метилфеніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
284	2-циклопропіл-3-р-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
285	2-циклопропіл-3-тіофен-3-іл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
286	4-(2-циклопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен-3-іл)-бензонітрил;
287	6-бензил-2-ізопропіл-3-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[3,4-с]піридин;
288	2-ізопропіл-3-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[3,4-с]піридин;
289	6-бензил-2-ізопропіл-3-тіофен-3-іл-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[3,4-с]піридин;
290	6-бензил-2-ізопропіл-3-р-толіл-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[3,4-с]піридин;
291	6-бензил-3-(4-фторофеніл)-2-ізопропіл-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[3,4-с]піридин;
292	3-(4-фторофеніл)-2-ізопротл-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[3,4-с]піридин;
293	2-ізопропіл-3-р-толіл-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[3,4-с]піридин;
294	2-циклопентил-3-(4-фторофеніл)-5,5,7,7-тетраметил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
295	2-циклопентил-5,5,7,7-тетраметил-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
296	2-ізопропіл-5,5,7,7-тетраметил-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
297	3-(4-фторофеніл)-2-ізопропіл-5,5,7,7-тетраметил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
298	2-втор-бутил-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
299	2-втор-бутил-3-(4-фторофеніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
300	2-втор-бутил-3-р-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
301	2-втор-бутил-3-(4-трифторометилфеніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
302	2-циклопентил-3-(4-фторофеніл)-6-метил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
303	4-(2-ізопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен-3-іл)-бензамід;
304	2-ізопропіл-3-[4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
305	6-бензил-3-(4-фторофеніл)-2-ізопропіл-8-метил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
306	3-(4-фторофеніл)-2-ізопропіл-8-метил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
307	3-(4-фторофеніл)-2-ізопропіл-4-метил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
308	2-циклопентил-3-(4-фторофеніл)-7-метил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
309	2-циклопентил-3-(4-фторофеніл)-5-метил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
310	2-циклопентил-7-метил-3-р-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
311	2-ізопропіл-7-метил-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
312	2-ізопропіл-5-метил-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
313	3-(4-фторофеніл)-2-ізопропіл-7-метил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
314	3-(4-фторофеніл)-2-ізопропіл-5-метил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
315	2-ізопропіл-7-метил-3-р-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
318	3-(4-хлорофеніл)-2-піридин-2-ілметил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
327	3-[3-(4-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триазаазулен-2-іл]-пропіонітрил;
328	3-(4-хлорофеніл)-2-циклопентил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;

329	3-(4-хлорофеніл)-2-циклооктил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
330	3-(4-хлорофеніл)-2-(4-метилциклогексил)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
331	2-бензил-3-(4-хлорофеніл)-2,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол та
338	3-(4-фторофеніл)-2-ізопропіл-5,7-диметил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен.

30. Сполука згідно з п.1, як вибирається із групи, яка складається із сполук:

При-кл.	Хімічна назва
59	1-бензил-3-(4-хлорофеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
74	3-(4-хлорофеніл)-1-(3-метилбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
75	3-(4-хлорофеніл)-1-(4-фторобензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
76	3-(4-хлорофеніл)-1-(3-фторобензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
103	3-(4-хлорофеніл)-1-тіофен-2-ілметил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
104	1-бензил-3-тіофен-2-іл-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
108	3-(4-хлорофеніл)-1-(2,4-дифторобензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
160	4-[3-(4-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триазаазулен-1-ілметил]-2-фторофеніл;
165	1-бензил-3-(4-хлорофеніл)-6-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
166	1-бензил-3-(4-хлорофеніл)-6-етил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
214	2-етил-3-р-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
257	2-етил-3-(4-етилфеніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен та
273	1-бензил-3-(4-хлорофеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен, цитратна сіль.

31. Сполука згідно з п.1, як вибирається із групи, яка складається із сполук:

При-кл.	Хімічна назва
131	3-(4-хлорофеніл)-2-ізобутил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
133	2-бензил-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
177	2-циклогексил-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
178	3-(4-хлорофеніл)-2-циклогексил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
181	3-(4-хлорофеніл)-2-циклопентил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
182	2-циклопентил-3-(4-фторофеніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
183	2-(1-етилпропіл)-3-(3-фторофеніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
184	2-(1-етилпропіл)-3-(4-фторофеніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
186	2-(1-етилпропіл)-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
191	2-(1-етилпропіл)-3-тіофен-2-іл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
215	2-трет-бутил-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
216	2-трет-бутил-3-(4-фторофеніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
217	2-циклопентил-3-р-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
218	2-циклопентил-3-(4-трифторометилфеніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
220	2-циклопентил-3-(4-метоксифеніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
236	2-циклопентил-3-(3,4-дифторофеніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
238	3-(4-хлорофеніл)-2-циклобутил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
241	3-(3-хлоро-4-фторофеніл)-2-циклопентил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
242	2-ізопропіл-3-(4-метоксифеніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
277	2-циклобутил-3-(4-фторофеніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
278	2-циклобутил-3-р-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
279	2-циклобутил-3-(4-трифторометилфеніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
284	2-циклопропіл-3-р-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
300	2-втор-бутил-3-р-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
302	2-циклопентил-3-(4-фторофеніл)-6-метил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
306	3-(4-фторофеніл)-2-ізопропіл-8-метил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен та
310	2-циклопентил-7-метил-3-р-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен.

32. Сполука згідно з п.1, як вибирається із групи, яка складається із сполук:

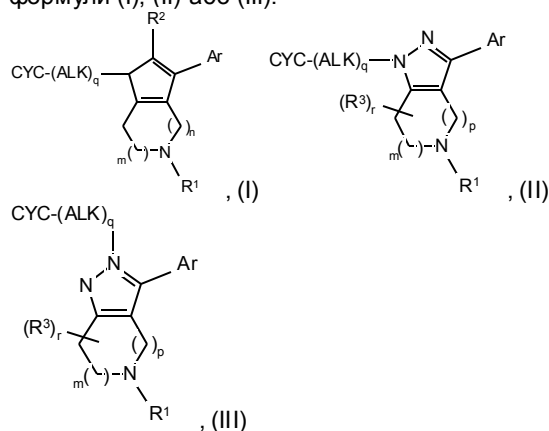
При-кл.	Хімічна назва
47	1-бензил-3-(4-фторофеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
64	3-(4-хлорофеніл)-2-етил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
118	3-(4-хлорофеніл)-1-ізобутил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;

180	2-циклопентил-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
190	3-(4-фторофеніл)-2-ізопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
192	2-циклопентил-3-тіофен-3-іл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
209	2-ізопропіл-3-р-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
210	3-(4-етилфеніл)-2-ізопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
211	3-(4-хлорофеніл)-2-ізопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
212	4-(2-ізопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен-3-іл)-бензонітрил;
213	2-ізопропіл-3-(4-трифторометилфеніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
232	2-циклопентил-3-фуран-3-іл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
233	2-циклопентил-3-тіофен-2-іл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
284	2-циклопропіл-3-р-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен;
300	2-втор-бутил-3-р-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен та
315	2-ізопропіл-7-метил-3-р-толіл-2,4,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен.

33. Сполука згідно з п.1, яка **відрізняється** тим, що в ній зазначена фармацевтично прийнятна сіль являє собою ефективну амінну сіль приєднання.

34. Сполука згідно з п.1, яка **відрізняється** тим, що в ній зазначена фармацевтично прийнятна сіль вибирається із групи, яка складається із бромогідрату, хлорогідрату, сульфату, бісульфату, нітрату, ацетату, оксалату, валерату, олеату, пальмітату, стеарату, лаурату, борату, бензоату, лактату, фосфату, тозилату, цитрату, малеату, фумарату, сукцинату, тартрату, нафтилату, мезилату, глюкогептанату, лактіобіонату та лаурилсульфонату.

35. Фармацевтична композиція, що включає фармацевтично прийнятний носій та терапевтично ефективну кількість сполуки, котра має модуляторну активність відносно серотонінового рецептора, формули (I), (II) або (III):



де

m дорівнює 0, 1 або 2;

n дорівнює 1, 2 або 3;

p дорівнює 1, 2 або 3, за умови, що, коли m дорівнює 1, p не дорівнює 1;

m + n менше або дорівнює 4;

m + p менше або дорівнює 4;

q дорівнює 0 або 1;

r дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

R^3 являє собою $-\text{C}_{1-4}$ алкіл, аліл, пропаргіл або бензил, кожен із яких заміщений, при потребі, $-\text{C}_{1-4}$ алкілом, $-\text{OH}$ або гало;

Ar являє собою арильне або гетероарильне кільце, що вибирається із групи, яка складається із:

a) фенілу, при потребі, моно-, ди- або тризаміщеного R^f або дизаміщеного по сусідніх вуглецевих атомах $-\text{OC}_{1-4}$ алкіленO-, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NH}(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})-$ або $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})(\text{CH}_2)-$;

R^f вибирається із групи, яка складається із $-\text{OH}$, $-\text{C}_{1-6}$ алкілу, $-\text{OC}_{1-6}$ алкілу, $-\text{C}_{2-6}$ алкенілу, $-\text{OC}_{3-6}$ алкінілу, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^y)\text{R}^z$ (де R^y та R^z вибираються, незалежно, із H або C_{1-6} алкілу), $-(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{R}^y)\text{R}^z$, $-(\text{N}-\text{R}^t)\text{COR}^t$, $-(\text{N}-\text{R}^t)\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ алкілу (де R^t являє собою H або C_{1-6} алкіл), $-(\text{C}=\text{O})\text{C}_{1-6}$ алкілу, $-(\text{S}=(\text{O})_n)-\text{C}_{1-6}$ алкілу (де n вибирається із 0, 1 або 2), $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^y)\text{R}^z$, $-\text{SCF}_3$, гало, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{COOH}$ та $-\text{COOC}_{1-6}$ алкілу;

b) фенілу або піридилу, конденсованого при двох сусідніх вуглецевих кільцевих членах з тричленною вуглеводневою складовою з утворенням конденсованого п'ятичленного ароматичного кільця, де зазначена складова має один вуглецевий атом, що замінений $>\text{O}$, $>\text{S}$, $>\text{NH}$ або $>\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкілом})$ і де зазначена складова має один додатковий вуглецевий атом, котрий заміщений, при потребі, $-\text{N}=\text{}$, зазначені конденсовані кільця, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеними R^f ;

c) фенілу, конденсованого при двох сусідніх кільцевих членах з чотиричленною вуглеводневою складовою з утворенням конденсованого шестичленного ароматичного кільця, де зазначена складова має один або два вуглецевих атоми, що замінені $-\text{N}=\text{}$, зазначені конденсовані кільця, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеними R^f ;

d) нафтилу, при потребі, моно-, ди- або тризаміщеного R^f ;

e) моноциклічної ароматичної вуглеводневої групи, що має п'ять кільцевих атомів, має вуглецевий атом, котрий є точкою приєднання, має один вуглецевий атом, замінений $>\text{O}$, $>\text{S}$, $>\text{NH}$ або $>\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкілом})$, має один додатковий вуглецевий атом, замінений, при потребі, $-\text{N}=\text{}$, при потребі, моно- або дизаміщена R^f і, при потребі, є бензоконденсованою або піридоконденсованою при двох сусідніх вуглецевих атомах, де зазначена бензоконденсована або піридоконденсована складова, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеною R^f ;

f) моноциклічної ароматичної вуглеводневої групи, що має шість кільцевих атомів, має вуглецевий атом, котрий є точкою приєднання, має один або два вуглецевих атоми, що замінені, при потребі, $-\text{N}=\text{}$, при потребі, моно- або дизаміщена R^f і, при потребі, є бензоконденсованою або піридоконденсованою при двох сусідніх вуглецевих атомах, де зазначена бензоконденсована або піридоконденсована складова, при потребі, є моно- або дизаміщеною R^f ;

g) фенілу або піридилу, що заміщений замісником, котрий вибирається із групи, яка складається із фенілу, піридилу, тіофенілу, оксазолілу та тетразолілу, де результуюча заміщена складова, при потребі, додатково є моно-, ди- або тризаміщеною R^f ;

ALK являє собою розгалужений або нерозгалужений C_{1-8} алкілен, C_{2-8} алкенілен, C_{2-8} алкінілен або C_{3-8} циклоалкенілен, при потребі, моно-, ди- або тризаміщений замісником, що вибирається, незалежно, із групи, яка складається із: $-OH$, $-OC_{1-6}$ алкілу, $-OC_{3-6}$ циклоалкілу, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^a)R^b$ (де R^a та R^b вибираються, незалежно, із H , C_{1-6} алкілу або C_{2-6} алкенілу), $-(C=O)N(R^a)R^b$, $-(N-R^c)COR^c$, $-(N-R^c)SO_2C_{1-6}$ алкілу (де R^c являє собою H або C_{1-6} алкіл), $-(C=O)C_{1-6}$ алкілу, $-(S(O)_d)-C_{1-6}$ алкілу (де d вибирається із 0, 1 або 2), $-SO_2N(R^a)R^b$, $-SCF_3$, гало, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-COOH$ та $-COOC_{1-6}$ алкілу; CYC являє собою водень або карбоциклічне, гетероциклічне, арильне чи гетероарильне кільце, що вибирається із групи, яка складається із:

i) фенілу, при потребі, моно-, ди- або тризаміщеного R^q або дизаміщеного по сусідніх вуглецевих атомах $-OC_{1-4}$ алкілен O -, $-(CH_2)_{2-3}NH$ -, $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)$ -, $-(CH_2)_{2-3}N(C_{1-4}$ алкілом) або $-(CH_2)_{1-2}N(C_{1-2}$ алкіл) (CH_2) -;

R^q вибирається із групи, що складається із $-OH$, $-C_{1-6}$ алкілу, $-OC_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-6}$ циклоалкілу, $-OC_{3-6}$ циклоалкілу, фенілу, $-O$ фенілу, бензилу, $-O$ бензилу, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^a)R^b$ (де R^a та R^b вибираються, незалежно, із H , C_{1-6} алкілу або C_{2-6} алкенілу, або R^a та R^b можуть бути взяті разом з азотом приєднання з утворенням іншого аліфатичного вуглеводневого кільця, зазначене кільце має 5-7 членів, має, при потребі, один вуглецевий атом, замінений $>O$, $=N$ -, $>NH$ або $>N(C_{1-4}$ алкілом), має, при потребі, один вуглецевий атом, заміщений $-OH$, і має, при потребі, один або два ненасичених зв'язки у кільці), $-(C=O)N(R^a)R^b$, $-(N-R^c)COR^c$, $-(N-R^c)SO_2C_{1-6}$ алкілу (де R^c являє собою H або C_{1-6} алкіл, або дві R^c у тому самому заміснику можуть бути взяті разом з амідом приєднання з утворенням іншого аліфатичного вуглеводневого кільця, зазначене кільце має 4-6 членів), $-N-(SO_2C_{1-6}$ алкіл) $_2$ -, $-(C=O)C_{1-6}$ алкілу, $-(S(O)_d)-C_{1-6}$ алкілу (де d вибирається із 0, 1 або 2), $-SO_2N(R^a)R^b$, $-SCF_3$, гало, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-COOH$ та $-COOC_{1-6}$ алкілу;

ii) фенілу або піридилу, конденсованого при двох сусідніх вуглецевих кільцевих членах з тричленною вуглеводневою складовою з утворенням конденсованого п'ятичленного ароматичного кільця, де зазначена складова має один вуглецевий атом, що замінений $>O$, $>S$, $>NH$ або $>N(C_{1-4}$ алкілом) і де зазначена складова має один додатковий вуглецевий атом, котрий заміщений, при потребі, $-N$ -, зазначені конденсовані кільця, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеними R^q ;

iii) фенілу, конденсованого при двох сусідніх вуглецевих кільцевих членах з чотиричленною вуглеводневою складовою з утворенням конденсованого шестичленного ароматичного кільця, де зазначена складова має один або два вуглецевих атоми, що замінені $-N$ -, зазначені конденсовані кільця, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеними R^q ;

iv) нафтилу, при потребі, моно-, ди- або тризаміщеного R^q ;

v) моноциклічної ароматичної вуглеводневої групи, що має п'ять кільцевих атомів, має вуглецевий атом, котрий є точкою приєднання, має один вуглецевий атом, замінений $>O$, $>S$, $>NH$ або $>N(C_{1-4}$ алкілом), має один додатковий вуглецевий атом, замінений, при потребі, $-N$ -, при потребі, моно- або дизаміщена R^q і, при потребі, є бензоконденсованою або піридоконденсованою при двох сусідніх вуглецевих атомах, де зазначена бензоконденсована або піридоконденсована складова, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеною R^q ;

vi) моноциклічної ароматичної вуглеводневої групи, що має шість кільцевих атомів, має вуглецевий атом, котрий є точкою приєднання, має один або два вуглецевих атоми, що замінені $-N$ -, при потребі, моно- або дизаміщена R^q і, при потребі, є бензоконденсованою або піридоконденсованою при двох сусідніх вуглецевих атомах, де зазначена бензоконденсована або піридоконденсована складова, при потребі, є моно- або дизаміщеною R^q ;

vii) 3-8-членного неароматичного карбоциклічного або гетероциклічного кільця, зазначене кільце має 0, 1 або 2 гетероатомні члени, що не є сусідніми, котрі вибираються із O , S , $-N$ -, $>NH$ або NR^q , має 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки, має 0, 1 або 2 вуглецевих члени, що являють собою карбоніл, при потребі, має один вуглецевий член, котрий утворює місток, має 0-5 замісників R^q і є, при потребі, бензоконденсованим або піридоконденсованим при двох сусідніх вуглецевих атомах, де зазначена бензоконденсована або піридоконденсована складова має 0, 1, 2 або 3 замісники R^q ;

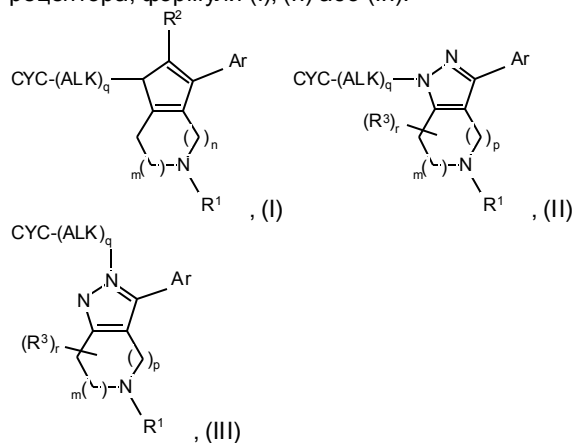
viii) 4-7-членного неароматичного карбоциклічного або гетероциклічного кільця, зазначене кільце має 0, 1 або 2 гетероатомні члени, що не є сусідніми, котрі вибираються із O , S , $-N$ -, $>NH$ або NR^q , має 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки, має 0, 1 або 2 вуглецевих члени, що являють собою карбоніл, і, при потребі, має один вуглецевий член, котрий утворює місток, дане гетероциклічне кільце, конденсоване при двох сусідніх вуглецевих атомах, утворює насичений зв'язок, або сусідні вуглецевий та азотний атоми утворюють насичений зв'язок з 4-7-членным карбоциклічним або гетероциклічним кільцем, має 0 або 1 можливий додатковий гетероатомний член, не в місці з'єднання кільця, що вибирається із O , S , $-N$ -, $>NH$ або $>NR^q$, має 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки, має 0, 1 або 2 вуглецевих члени, що являють собою карбоніл, і зазначені конденсовані кільця мають 0-5 замісників R^q ;

R^1 вибирається із групи, що складається із H , C_{1-7} алкілу, C_{2-7} алкенілу, C_{2-7} алкінілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-7} алкілу, C_{3-7} циклоалкенілу, C_{3-7} циклоалкеніл C_{1-7} алкілу та бензоконденсованого C_{4-7} циклоалкілу, кожен, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеним R^p ;

R^p вибирається із групи, що складається із $-OH$, $-OC_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-6}$ циклоалкілу, $-OC_{3-6}$ циклоалкілу, $-CN$, $-NO_2$, фенілу, піридилу, тіенілу, фуранілу, піролілу, $-N(R^s)R^u$ (де R^s та R^u вибираються, незалежно, із H або C_{1-6} алкілу, або можуть бути взяті разом з азотом приєднання з утворенням іншого аліфатичного вуглеводневого кільця, зазначене

кільце має 5-7 членів, при потребі, має один вуглецевий атом, замінений >O, =N-, >NH або >N(C₁-алкілом), і, при потребі, має один або два ненасичених зв'язки у даному кільці), -(C=O)N(R^s)R^u, -(N-R^v)COR^v, -(N-R^v)SO₂C₁₋₆алкілу (де R^v являє собою H або C₁₋₆алкіл, або дві R^v у тому самому заміснику можуть бути взяті разом з амідом приєднання з утворенням іншого аліфатичного вуглеводневого кільця, зазначене кільце має 4-6 членів), -(C=O)C₁₋₆алкілу, -(S(O)_n)-C₁₋₆алкілу (де n вибирається із 0, 1, 2), -SO₂N(R^s)R^u, -SCF₃, гало, -CF₃, -OCF₃, -COOH та COOC₁₋₆алкілу, де попередні феніловий, піридиновий, тієніловий, фураніловий та піроліловий замісники є, при потребі, моно-, ди- або тризаміщеними замісником, що вибирається, незалежно, із групи, яка складається із: -OH, -C₁₋₆алкілу, -OS₁₋₆алкілу, -CN, -NO₂, -N(R^a)R^b (де R^a та R^b вибираються, незалежно, із H, C₁₋₆алкілу або C₂₋₆алкенілу), -(C=O)N(R^a)R^b, -(N-R^c)COR^c, -(N-R^c)SO₂C₁₋₆алкілу (де R^c являє собою H або C₁₋₆алкіл), -(C=O)C₁₋₆алкілу, -(S(O)_d)-C₁₋₆алкілу (де d вибирається із 0, 1 або 2), -SO₂N(R^a)R^b, -SCF₃, гало, -CF₃, -OCF₃, -COOH та -COOC₁₋₆алкілу; R² вибирається із групи, яка складається із H, C₁₋₇алкілу, C₂₋₇алкенілу, C₂₋₇алкінілу та C₃₋₇циклоалкілу, та її енантіомерів, діастереомерів, гідратів, сольватів та фармацевтично прийнятних солей, ефірів та амідів.

36. Спосіб лікування або запобігання розладу центральної нервової системи, що вибирається із групи, яка включає: розлади сну, депресію/тривогу, генералізований тривожний розлад, шизофренію, біполярні розлади, психотичні розлади, obsесивно-компульсивний розлад, розлади настрою, посттравматичний стрес та інші пов'язані зі стресом розлади, мігрень, біль, розлади харчування, ожиріння, сексуальну дисфункцію, метаболічні розлади, гормональний дисбаланс, зловживання алкоголем, аддиктивні розлади, нудоту, запалення, гіпертензію, опосередковану дією центральної нервової системи, розлади сну/неспаання, розлад нормального циркадного ритму та його аномалії у ссавців, котрий включає стадію призначення ссавцю, що потерпає від зазначеного розладу, терапевтично ефективної кількості сполуки, яка має модуляторну активність відносно серотонінового рецептора, формули (I), (II) або (III):



де

m дорівнює 0, 1 або 2;

n дорівнює 1, 2 або 3;

p дорівнює 1, 2 або 3, за умови, що, коли m дорівнює 1, p не дорівнює 1;

m + n менше або дорівнює 4;

m + p менше або дорівнює 4;

q дорівнює 0 або 1;

r дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

R³ являє собою -C₁₋₄алкіл, аліл, пропаргіл або бензил, кожен із яких заміщений, при потребі, -C₁₋₃алкілом, -OH або гало;

Ar являє собою арильне або гетероарильне кільце, що вибирається із групи, яка складається із:

a) фенілу, при потребі, моно-, ди- або тризаміщеного R^f або дизаміщеного по сусідніх вуглецевих атомах -OC₁₋₄алкіленO-, -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃(C₁₋₄алкіл)- або -(CH₂)₁₋₂N(C₁₋₄алкіл)(CH₂)-;

R^f вибирається із групи, яка складається із -OH, -C₁₋₆алкілу, -OC₁₋₆алкілу, -C₂₋₆алкенілу, -OC₃₋₆алкенілу, -C₂₋₆алкінілу, -OC₃₋₆алкінілу, -CN, -NO₂, -N(R^y)R^z (де R^y та R^z вибираються, незалежно, із H або C₁₋₆алкілу), -(C=O)N(R^y)R^z, -(N-R^t)COR^t, -(N-R^t)SO₂C₁₋₆алкілу (де R^t являє собою H або C₁₋₆алкіл), -(C=O)C₁₋₆алкілу, -(S(O)_n)-C₁₋₆алкілу (де n вибирається із 0, 1 або 2), -SO₂N(R^y)R^z, -SCF₃, гало, -CF₃, -OCF₃, -COOH та -COOC₁₋₆алкілу;

b) фенілу або піридилу, конденсованого при двох сусідніх вуглецевих кільцевих членах з тричленною вуглеводневою складовою з утворенням конденсованого п'ятичленного ароматичного кільця, де зазначена складова має один вуглецевий атом, що замінений >O, >S, >NH або >N(C₁₋₄алкілом) і де зазначена складова має один додатковий вуглецевий атом, котрий заміщений, при потребі, -N-, зазначені конденсовані кільця, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеними R^f;

c) фенілу, конденсованого при двох сусідніх кільцевих членах з чотиричленною вуглеводневою складовою з утворенням конденсованого шестичленного ароматичного кільця, де зазначена складова має один або два вуглецевих атоми, що замінені -N=, зазначені конденсовані кільця, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеними R^f;

d) нафтілу, при потребі, моно-, ди- або тризаміщеного R^f;

e) моноциклічної ароматичної вуглеводневої групи, що має п'ять кільцевих атомів, має вуглецевий атом, котрий є точкою приєднання, має один вуглецевий атом, замінений >O, >S, >NH або >N(C₁₋₄алкілом), має один додатковий вуглецевий атом, замінений, при потребі, -N=, при потребі, моно- або дизаміщена R^f і, при потребі, є бензоконденсованою або піридоконденсованою при двох сусідніх вуглецевих атомах, де зазначена бензоконденсована або піридоконденсована складова, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеною R^f;

i

f) моноциклічної ароматичної вуглеводневої групи, що має шість кільцевих атомів, має вуглецевий атом, котрий є точкою приєднання, має один або два вуглецевих атоми, що замінені, при потребі, -N=, при потребі, моно- або дизаміщена R^f і, при потребі, є бензоконденсованою або піридоконденсованою при двох сусідніх вуглецевих атомах, де

зазначена бензоконденсована або піридоконденсована складова, при потребі, є моно- або дизаміщеною R^f ;

g) фенілу або піридили, що заміщений замісником, котрий вибирається із групи, яка складається із фенілу, піридили, тіофенілу, оксазолілу та тетразолілу, де результуюча заміщена складова, при потребі, додатково є моно-, ди- або тризаміщеною R^f ;

ALK являє собою розгалужений або нерозгалужений C_{1-8} алкілен, C_{2-8} алкенілен, C_{2-8} алкінілен або C_{3-8} циклоалкенілен, при потребі, моно-, ди- або тризаміщений замісником, що вибирається, незалежно, із групи, яка складається із: $-OH$, $-OC_{1-6}$ алкілу, $-OC_{3-6}$ циклоалкілу, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^a)R^b$ (де R^a та R^b вибираються, незалежно, із H , C_{1-8} алкілу або C_{2-6} алкенілу), $-(C=O)N(R^a)R^b$, $-(N-R^c)COR^c$, $-(N-R^c)SO_2C_{1-6}$ алкілу (де R^c являє собою H або C_{1-6} алкіл), $-(C=O)C_{1-6}$ алкілу, $-(S(O)_d)C_{1-6}$ алкілу (де d вибирається із 0, 1 або 2), $-SO_2N(R^a)R^b$, $-SCF_3$, гало, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-COOH$ та $-COOC_{1-6}$ алкілу;

CYC являє собою водень або карбоциклічне, гетероциклічне, арильне чи гетероарильне кільце, що вибирається із групи, яка складається із:

i) фенілу, при потребі, моно-, ди- або тризаміщеного R^q або дизаміщеного по сусідніх вуглецевих атомах $-OC_{1-4}$ алкіленО-, $-(CH_2)_{2-3}NH$ -, $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)$ -, $-(CH_2)_{2-3}N(C_{1-4}$ алкілом) або $-(CH_2)_{1-2}H(C_{1-4}$ алкіл)(CH_2)

R^q вибирається із групи, що складається із $-OH$, $-C_{1-6}$ алкілу, $-OC_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-6}$ циклоалкілу, $-OC_{3-6}$ циклоалкілу, фенілу, $-O$ фенілу, бензилу, $-Обензилу$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^a)R^b$ (де R^a та R^b вибираються, незалежно, із H , C_{1-6} алкілу або C_{2-6} алкенілу, або R^a та R^b можуть бути взяті разом з азотом приєднання з утворенням іншого аліфатичного вуглеводневого кільця, зазначене кільце має 5-7 членів, має, при потребі, один вуглецевий атом, замінений $>O$, $=N$ -, $>NH$ або $>N(C_{1-4}$ алкілом), має, при потребі, один вуглецевий атом, заміщений $-OH$, і має, при потребі, один або два ненасичених зв'язки у кільці), $-(C=O)N(R^a)R^b$, $-(N-R^c)COR^c$, $-(N-R^c)SO_2C_{1-6}$ алкілу (де R^c являє собою H або C_{1-6} алкіл, або дві R^c у тому самому заміснику можуть бути взяті разом з амідом приєднання з утворенням іншого аліфатичного вуглеводневого кільця, зазначене кільце має 4-6 членів), $-N(SO_2C_{1-6}$ алкіл) $_2$, $-(C=O)C_{1-6}$ алкілу, $-(S(O)_d)C_{1-6}$ алкілу (де d вибирається із 0, 1 або 2), $-SO_2N(R^a)R^b$, $-SCF_3$, гало, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-COOH$ та $-COOC_{1-6}$ алкілу;

ii) фенілу або піридили, конденсованого при двох сусідніх вуглецевих кільцевих членах з тричленною вуглеводневою складовою з утворенням конденсованого п'ятичленного ароматичного кільця, де зазначена складова має один вуглецевий атом, що замінений $>O$, $>S$, $>NH$ або $>N(C_{1-4}$ алкілом) і де зазначена складова має один додатковий вуглецевий атом, котрий заміщений, при потребі, $-N=$, зазначені конденсовані кільця, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеними R^q ;

iii) фенілу, конденсованого при двох сусідніх вуглецевих кільцевих членах з чотиричленною вуглеводневою складовою з утворенням конденсованого шестичленного ароматичного кільця, де зазначена складова має один або два вуглецевих

атомів, що замінені $-N=$, зазначені конденсовані кільця, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеними R^q ;

iv) нафтилу, при потребі, моно-, ди- або тризаміщеного R^q ;

v) моноциклічної ароматичної вуглеводневої групи, що має п'ять кільцевих атомів, має вуглецевий атом, котрий є точкою приєднання, має один вуглецевий атом, замінений $>O$, $>S$, $>NH$ або $>N(C_{1-4}$ алкілом), має один додатковий вуглецевий атом, замінений, при потребі, $-N=$, при потребі, моно- або дизаміщена R^q і, при потребі, є бензоконденсованою або піридоконденсованою при двох сусідніх вуглецевих атомах, де зазначена бензоконденсована або піридоконденсована складова, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеною R^q ;

vi) моноциклічної ароматичної вуглеводневої групи, що має шість кільцевих атомів, має вуглецевий атом, котрий є точкою приєднання, має один або два вуглецевих атоми, що замінені $-N=$, при потребі, моно- або дизаміщена R^q і, при потребі, є бензоконденсованою або піридоконденсованою при двох сусідніх вуглецевих атомах, де зазначена бензоконденсована або піридоконденсована складова, при потребі, є моно- або дизаміщеною R^q ;

vii) 3-8-членного неароматичного карбоциклічного або гетероциклічного кільця, зазначене кільце має 0, 1 або 2 гетероатомні члени, що не є сусідніми, котрі вибираються із O , S , $-N=$, $>NH$ або NR^q , має 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки, має 0, 1 або 2 вуглецевих члени, що являють собою карбоніл, при потребі, має один вуглецевий член, котрий утворює місток, має 0-5 замісників R^q і є, при потребі, бензоконденсованим або піридоконденсованим при двох сусідніх вуглецевих атомах, де зазначена бензоконденсована або піридоконденсована складова має 0, 1, 2 або 3 замісники R^q ; i

viii) 4-7-членного неароматичного карбоциклічного або гетероциклічного кільця, зазначене кільце має 0, 1 або 2 гетероатомні члени, що не є сусідніми, котрі вибираються із O , S , $-N=$, $>NH$ або NR^q , має 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки, має 0, 1 або 2 вуглецевих члени, що являють собою карбоніл, і, при потребі, має один вуглецевий член, котрий утворює місток, дане гетероциклічне кільце, конденсоване при двох сусідніх вуглецевих атомах, утворює насичений зв'язок, або сусідні вуглецевий та азотний атоми утворюють насичений зв'язок з 4-7-членим карбоциклічним або гетероциклічним кільцем, має 0 або 1 можливий додатковий гетероатомний член, не в місці з'єднання кільця, що вибирається із O , S , $-N=$, $>NH$ або NR^q , має 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки, має 0, 1 або 2 вуглецевих члени, що являють собою карбоніл, і зазначені конденсовані кільця мають 0-5 замісників R^q ;

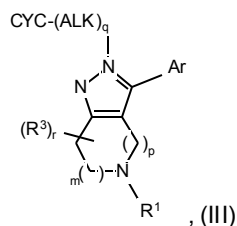
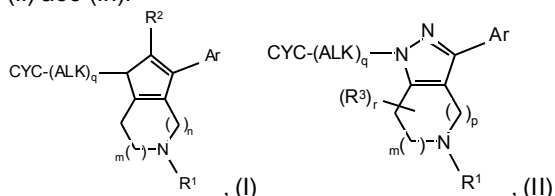
R^1 вибирається із групи, що складається із H , C_{1-7} алкілу, C_{2-7} алкенілу, C_{2-7} алкінілу, C_{2-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-7} алкілу, C_{3-7} циклоалкенілу, C_{3-7} циклоалкеніл C_{1-7} алкілу та бензоконденсованого C_{4-7} циклоалкілу, кожен, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеним R^p ;

R^p вибирається із групи, що складається із $-OH$, $-OC_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-6}$ циклоалкілу, $-OC_{3-6}$ циклоалкілу, $-CN$, $-NO_2$, фенілу, піридили, тіенілу, фуранілу, піролілу, $-N(R^s)R^u$ (де R^s та R^u вибираються, неза-

лежно, із Н або C_{1-6} алкілу, або можуть бути взяті разом з азотом приєднання з утворенням іншого аліфатичного вуглеводного кільця, зазначене кільце має 5-7 членів, при потребі, має один вуглецевий атом, замінений $>O$, $=N$, $>NH$ або $>N(C_{1-4} \text{алкілом})$, і, при потребі, має один або два ненасичених зв'язки у даному кільці), $-(C=O)N(R^3)R^u$, $-(N-R^v)COR^v$, $-(N-R^v)SO_2C_{1-6} \text{алкілу}$ (де R^v являє собою Н або C_{1-6} алкіл, або дві R^v у тому самому заміснику можуть бути взяті разом з амідом приєднання з утворенням іншого аліфатичного вуглеводного кільця, зазначене кільце має 4-6 членів), $-(C=O)C_{1-6} \text{алкілу}$, $-(S(O)_n)-C_{1-6} \text{алкілу}$ (де n вибирається із 0, 1, 2), $-SO_2N(R^3)R^u$, $-SCF_3$, гало, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-COOH$ та $-COOC_{1-6} \text{алкілу}$, де попередні феніловий, піридиновий, тініловий, фураніловий та піроліловий замісники є, при потребі, моно-, ди- або тризаміщеними замісником, що вибирається, незалежно, із групи, яка складається із: $-OH$, $-C_{1-6} \text{алкілу}$, $-OC_{1-6} \text{алкілу}$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^a)R^b$ (де R^a та R^b вибираються, незалежно, із Н, $C_{1-6} \text{алкілу}$ або $C_{2-6} \text{алкенілу}$), $-(C=O)N(R^3)R^b$, $-(N-R^c)COR^c$, $-(N-R^c)SO_2C_{1-6} \text{алкілу}$ (де R^c являє собою Н або $C_{1-6} \text{алкіл}$), $-(C=O)C_{1-6} \text{алкілу}$, $-(S(O)_n)-C_{1-6} \text{алкілу}$ (де n вибирається із 0, 1 або 2), $-SO_2N(R^3)R^b$, $-SCF_3$, гало, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-COOH$ та $-COOC_{1-6} \text{алкілу}$; R^2 вибирається із групи, яка складається із Н, $C_{1-7} \text{алкілу}$, $C_{2-7} \text{алкенілу}$, $C_{2-7} \text{алкінілу}$ та $C_{3-7} \text{циклоалкілу}$; та її енантіомерів, діастереомерів, гідратів, сольватів та фармацевтично прийнятних солей, ефірів та амідів.

37. Спосіб згідно з п.36, який відрізняється тим, що в ньому зазначений розлад центральної нервової системи вибирається із групи, яка складається із депресії/тривоги, розладів сну та аномалій циркадного ритму.

38. Спосіб лікування або запобігання захворюванню або стану, що вибирається із групи, яка включає: гіпотензію, периферичні васкулярні розлади, серцево-судинну недостатність, ниркові розлади, рухові функції шлунка, діарею, синдром роз'яленої товстої кишки, розлади подразливого кишечника, ішемії, септичний шок, нетримання сечі та інші розлади, пов'язані зі шлунково-кишковою та судинною системами у ссавців, котрий включає стадію призначення ссавцю, що потерпає від зазначеного розладу, терапевтично ефективною кількістю сполуки, яка має модуляторну активність відносно серотонінового рецептора, формули (I), (II) або (III):



де

m дорівнює 0, 1 або 2;

n дорівнює 1, 2 або 3;

p дорівнює 1, 2 або 3, за умови, що, коли m дорівнює 1, p не дорівнює 1;

$m + n$ менше або дорівнює 4;

$m + p$ менше або дорівнює 4;

q дорівнює 0 або 1;

r дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

R^3 являє собою $-C_{1-4} \text{алкіл}$, аліл, пропаргіл або бензил, кожен із яких заміщений, при потребі, $-C_{1-3} \text{алкілом}$, $-OH$ або гало;

Ar являє собою арильне або гетероарильне кільце, що вибирається із групи, яка складається із:

а) фенілу, при потребі, моно-, ди- або тризаміщеного R^f або дизаміщеного по сусідніх вуглецевих атомах $-OC_{1-4} \text{алкіленO}-$, $-(CH_2)_{2-3}NH-$, $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)-$, $-(CH_2)_{2-3}N(C_{1-4} \text{алкіл})-$ або $-(CH_2)_{1-2}N(C_{1-4} \text{алкіл})(CH_2)-$;

R^f вибирається із групи, яка складається із $-OH$, $-C_{1-6} \text{алкілу}$, $-OC_{1-6} \text{алкілу}$, $-C_{2-6} \text{алкенілу}$, $-OC_{3-6} \text{алкенілу}$, $-C_{2-6} \text{алкінілу}$, $-OC_{3-6} \text{алкінілу}$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^y)R^z$ (де R^y та R^z вибираються, незалежно, із Н або $C_{1-6} \text{алкілу}$), $-(C=O)N(R^y)R^z$, $-(N-R^t)COR^t$, $-(N-R^t)SO_2C_{1-6} \text{алкілу}$ (де R^t являє собою Н або $C_{1-6} \text{алкіл}$), $-(C=O)C_{1-6} \text{алкілу}$, $-(S(O)_n)-C_{1-6} \text{алкілу}$ (де n вибирається із 0, 1 або 2), $-SO_2N(R^y)R^z$, $-SCF_3$, гало, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-COOH$ та $-COOC_{1-6} \text{алкілу}$;

б) фенілу або піридилу, конденсованого при двох сусідніх вуглецевих кільцевих членах з тричленною вуглеводневою складовою з утворенням конденсованого п'ятичленного ароматичного кільця, де зазначена складова має один вуглецевий атом, що замінений $>O$, $>S$, $>NH$ або $>N(C_{1-4} \text{алкілом})$ і де зазначена складова має один додатковий вуглецевий атом, котрий заміщений, при потребі, $-N=$, зазначені конденсовані кільця, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеними R^f ;

с) фенілу, конденсованого при двох сусідніх кільцевих членах з чотиричленною вуглеводневою складовою з утворенням конденсованого шестичленного ароматичного кільця, де зазначена складова має один або два вуглецевих атоми, що замінені $-N=$, зазначені конденсовані кільця, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеними R^f ;

д) нафтилу, при потребі, моно-, ди- або тризаміщеного R^f ;

е) моноциклічної ароматичної вуглеводневої групи, що має п'ять кільцевих атомів, має вуглецевий атом, котрий є точкою приєднання, має один вуглецевий атом, замінений $>O$, $>S$, $>NH$ або $>N(C_{1-4} \text{алкілом})$, має один додатковий вуглецевий атом, замінений, при потребі, $-N=$, при потребі, моно- або дизаміщена R^f і, при потребі, є бензоконденсованою або піридоконденсованою при двох сусідніх вуглецевих атомах, де зазначена бензоконденсована або піридоконденсована складова, при

потребі, є моно-, ди- або тризаміщеною R^f ;

i

f) моноциклічної ароматичної вуглеводневої групи, що має шість кільцевих атомів, має вуглецевий атом, котрий є точкою приєднання, має один або два вуглецевих атоми, що замінені, при потребі, -N=, при потребі, моно- або дизаміщена R^f і, при потребі, є бензоконденсованою або піридоконденсованою при двох сусідніх вуглецевих атомах, де зазначена бензоконденсована або піридоконденсована складова, при потребі, є моно- або дизаміщеною R^f ;

g) фенілу або піридилу, що заміщений замісником, котрий вибирається із групи, яка складається із фенілу, піридилу, тіофенілу, оксазолілу та тетразолілу, де результуюча заміщена складова, при потребі, додатково є моно-, ди- або тризаміщеною R^f ;

ALK являє собою розгалужений або нерозгалужений C_{1-8} алкілен, C_{2-8} алкенілен, C_{2-8} алкінілен або C_{3-8} циклоалкенілен, при потребі, моно-, ди- або тризаміщений замісником, що вибирається, незалежно, із групи, яка складається із: -OH, -OC₁₋₆алкілу, -OC₃₋₆циклоалкілу, -CN, -NO₂, -N(R^a)R^b (де R^a та R^b вибираються, незалежно, із H, C₁₋₆алкілу або C₂₋₆алкенілу), -(C=O)N(R^a)R^b, -(N-R^c)COR^c, -(N-R^c)SO₂C₁₋₆алкілу (де R^c являє собою H або C₁₋₆алкіл), -(C=O)C₁₋₆алкілу, -(S=(O)_d)-C₁₋₆алкілу (де d вибирається із 0, 1 або 2), -SO₂N(R^a)R^b, -SCF₃, гало, -CF₃, -OCF₃, -COOH та -COOC₁₋₆алкілу; CYC являє собою водень або карбоциклічне, гетероциклічне, арильне чи гетероарильне кільце, що вибирається із групи, яка складається із:

i) фенілу, при потребі, моно-, ди- або тризаміщеного R^q або дизаміщеного по сусідніх вуглецевих атомах -OC₁₋₄алкіленO-, -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N(C₁₋₄алкілом) або -(CH₂)₁₋₂N(C₁₋₄алкіл)(CH₂)₂;

R^q вибирається із групи, що складається із -OH, -C₁₋₆алкілу, -OC₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -OC₃₋₆циклоалкілу, фенілу, -Офенілу, бензилу, -Обензилу, -CN, -NO₂, -N(R^a)R^b (де R^a та R вибираються, незалежно, із H, C₁₋₆алкілу або C₂₋₆алкенілу, або R^a та R^b можуть бути взяті разом з азотом приєднання з утворенням іншого аліфатичного вуглеводневого кільця, зазначене кільце має 5-7 членів, має, при потребі, один вуглецевий атом, замінений >O, =N-, >NH або >N(C₁₋₄алкілом), має, при потребі, один вуглецевий атом, заміщений -OH, і має, при потребі, один або два ненасичених зв'язки у кільці), -(C=O)N(R^a)R^b, -(N-R^c)COR^c, -(N-R^c)SO₂C₁₋₆алкілу (де R^c являє собою H або C₁₋₆алкіл, або дві R^c у тому самому заміснику можуть бути взяті разом з амідом приєднання з утворенням іншого аліфатичного вуглеводневого кільця, зазначене кільце має 4-6 членів), -N(SO₂C₁₋₆алкіл)₂, -(C=O)C₁₋₆алкілу, -(S=(O)_d)-C₁₋₆алкілу (де d вибирається із 0, 1 або 2), -SO₂N(R^a)R^b, -SCF₃, гало, -CF₃, -OCF₃, -COOH та -COOC₁₋₆алкілу;

ii) фенілу або піридилу, конденсованого при двох сусідніх вуглецевих кільцевих членах з тричленною вуглеводневою складовою з утворенням конденсованого п'ятичленного ароматичного кільця, де зазначена складова має один вуглецевий атом, що замінений >O, >S, >NH або >N(C₁₋₄алкілом) і де

зазначена складова має один додатковий вуглецевий атом, котрий заміщений, при потребі, -N=, зазначені конденсовані кільця, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеними R^q;

iii) фенілу, конденсованого при двох сусідніх вуглецевих кільцевих членах з чотиричленною вуглеводневою складовою з утворенням конденсованого шестичленного ароматичного кільця, де зазначена складова має один або два вуглецевих атоми, що замінені -N=, зазначені конденсовані кільця, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеними R^q;

iv) нафтилу, при потребі, моно-, ди- або тризаміщеного R^q;

v) моноциклічної ароматичної вуглеводневої групи, що має п'ять кільцевих атомів, має вуглецевий атом, котрий є точкою приєднання, має один вуглецевий атом, замінений >O, >S, >NH або >N(C₁₋₄алкілом), має один додатковий вуглецевий атом, замінений, при потребі, -N=, при потребі, моно- або дизаміщена R^q і, при потребі, є бензоконденсованою або піридоконденсованою при двох сусідніх вуглецевих атомах, де зазначена бензоконденсована або піридоконденсована складова, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеною R^q;

vi) моноциклічної ароматичної вуглеводневої групи, що має шість кільцевих атомів, має вуглецевий атом, котрий є точкою приєднання, має один або два вуглецевих атоми, що замінені -N=, при потребі, моно- або дизаміщена R^q і, при потребі, є бензоконденсованою або піридоконденсованою при двох сусідніх вуглецевих атомах, де зазначена бензоконденсована або піридоконденсована складова, при потребі, є моно- або дизаміщеною R^q;

vii) 3-8-членного неароматичного карбоциклічного або гетероциклічного кільця, зазначене кільце має 0, 1 або 2 гетероатомні члени, що не є сусідніми, котрі вибираються із O, S, -N=, >NH або NR^q, має 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки, має 0, 1 або 2 вуглецевих члени, що являють собою карбоніл, при потребі, має один вуглецевий член, котрий утворює місток, має 0-5 замісників R^q і є, при потребі, бензоконденсованим або піридоконденсованим при двох сусідніх вуглецевих атомах, де зазначена бензоконденсована або піридоконденсована складова має 0, 1, 2 або 3 замісники R^q;

viii) 4-7-членного неароматичного карбоциклічного або гетероциклічного кільця, зазначене кільце має 0, 1 або 2 гетероатомні члени, що не є сусідніми, котрі вибираються із O, S, -N=, >NH або NR^q, має 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки, має 0, 1 або 2 вуглецевих члени, що являють собою карбоніл, і, при потребі, має один вуглецевий член, котрий утворює місток, має один гетероциклічне кільце, конденсоване при двох сусідніх вуглецевих атомах, утворює насичений зв'язок, або сусідні вуглецевий та азотний атоми утворюють насичений зв'язок з 4-7-членним карбоциклічним або гетероциклічним кільцем, має 0 або 1 можливий додатковий гетероатомний член, не в місці з'єднання кільця, що вибирається із O, S, -N=, >NH або >NR^q, має 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки, має 0, 1 або 2 вуглецевих члени, що являють собою карбоніл, і зазначені конденсовані кільця мають 0-5 замісників R^q;

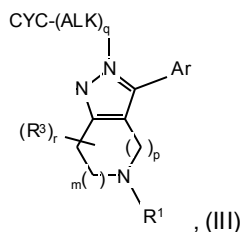
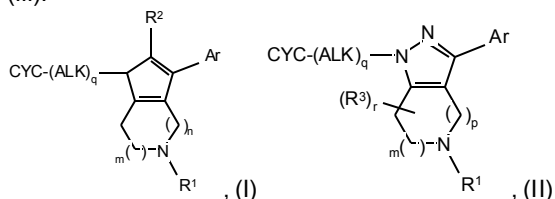
R¹ вибирається із групи, що складається із H, C₁₋

7алкілу, С₂-7алкенілу, С₂-7алкінілу, С₃-7циклоалкілу, С₃-7циклоалкілС₁-7алкілу, С₃-7циклоалкенілу, С₃-7циклоалкенілС₁-7алкілу та бензоконденсованого С₄-7циклоалкілу, кожен, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеним R^p;

R^p вибирається із групи, що складається із -ОН, -ОС₁₋₆алкілу, -С₃₋₆циклоалкілу, -ОС₃₋₆циклоалкілу, -CN, -NO₂, фенілу, піридилу, тієнілу, фуранілу, піролілу, -N(R^s)R^u (де R^s та R^u вибираються, незалежно, із Н або С₁₋₆алкілу, або можуть бути взяті разом з азотом приєднання з утворенням іншого аліфатичного вуглеводневого кільця, зазначене кільце має 5-7 членів, при потребі, має один вуглецевий атом, замінений >О, =N-, >NH або >N(С₁₋₄алкілом), і, при потребі, має один або два ненасичених зв'язки у даному кільці), -(C=O)N(R^s)R^u, -(N-R^y)COR^v, -(N-R^y)SO₂С₁₋₆алкілу (де R^y являє собою Н або С₁₋₆алкіл, або дві R^y у тому самому заміснику можуть бути взяті разом з амідом приєднання з утворенням іншого аліфатичного вуглеводневого кільця, зазначене кільце має 4-6 членів), -(C=O)С₁₋₆алкілу, -(S(=O)_n)-С₁₋₆алкілу (де n вибирається із 0, 1, 2), -SO₂N(R^s)R^u, -SCF₃, гало, -CF₃, -OCF₃, -COOH та COOC₁₋₆алкілу, де попередні феніловий, піридиноний, тієніловий, фураніловий та піроліловий замісники є, при потребі, моно-, ди- або тризаміщеними замісником, що вибирається, незалежно, із групи, яка складається із: -ОН, -С₁₋₆алкілу, -ОС₁₋₆алкілу, -CN, -NO₂, -N(R^a)R^b (де R^a та R^b вибираються, незалежно, із Н, С₁₋₆алкілу або С₂₋₆алкенілу), -(C=O)N(R^a)R^b, -(N-R^c)COR^c, -(N-R^c)SO₂С₁₋₆алкілу (де R^c являє собою Н або С₁₋₆алкіл), -(C=O)С₁₋₆алкілу, -(S(=O)_d)-С₁₋₆алкілу (де d вибирається із 0, 1 або 2), -SO₂N(R^a)R^b, -SCF₃, гало, -CF₃, -OCF₃, -COOH та -COOC₁₋₆алкілу; R² вибирається із групи, яка складається із Н, С₁-7алкілу, С₂-7алкенілу, С₂-7алкінілу та С₃-7циклоалкілу;

та її енантіомерів, діастереомерів, гідратів, сольватів та фармацевтично прийнятних солей, ефірів та амідів.

39. Спосіб лікування або запобігання очного розладу, що вибирається із групи, яка включає: глаукому, ретробульбарний неврит, діабетичну ретинопатію, ретинальний набряк та старечу дегенерацію жовтої плями, котрий включає стадію призначення ссавцю, що потерпав від зазначеного розладу, терапевтично ефективної кількості сполуки, яка має модуляторну активність відносно серотонінового рецептора, формули (I), (II) або (III):



де

m дорівнює 0, 1 або 2;

n дорівнює 1, 2 або 3;

p дорівнює 1, 2 або 3, за умови, що, коли m дорівнює 1, p не дорівнює 1;

m + n менше або дорівнює 4;

m + p менше або дорівнює 4;

q дорівнює 0 або 1;

r дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

R³ являє собою -С₁₋₄алкіл, аліл, пропаргіл або бензил, кожен із яких заміщений, при потребі, -С₁₋₃алкілом, -ОН або гало;

Ar являє собою арильне або гетероарильне кільце, що вибирається із групи, яка складається із:

a) фенілу, при потребі, моно-, ди- або тризаміщеного R^r або дизаміщеного по сусідніх вуглецевих атомах -ОС₁₋₄алкіленО-, -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N(С₁₋₄алкіл)- або -(CH₂)₁₋₂N(С₁₋₄алкіл)(CH₂)-;

R^r вибирається із групи, яка складається із -ОН, -С₁₋₆алкілу, -ОС₁₋₆алкілу, -С₂₋₆алкенілу, -ОС₃₋₆алкенілу, -С₂₋₆алкінілу, -ОС₃₋₆алкінілу, -CN, -NO₂, -N(R^y)R^z (де R^y та R^z вибираються, незалежно, із Н або С₁₋₆алкілу), -(C=O)N(R^y)R^z, -(N-R^t)COR^t, -(N-R^t)SO₂С₁₋₆алкілу (де R^t являє собою Н або С₁₋₆алкіл), -(C=O)С₁₋₆алкілу, -(S(=O)_n)-С₁₋₆алкілу (де n вибирається із 0, 1 або 2), -SO₂N(R^a)R^b, -SCF₃, гало, -CF₃, -OCF₃, -COOH та -COOC₁₋₆алкілу;

b) фенілу або піридилу, конденсованого при двох сусідніх вуглецевих кільцевих членах з тричленною вуглеводневою складовою з утворенням конденсованого п'ятичленного ароматичного кільця, де зазначена складова має один вуглецевий атом, що замінений >О, >S, >NH або >N(С₁₋₄алкілом) і де зазначена складова має один додатковий вуглецевий атом, котрий заміщений, при потребі, -N=, зазначені конденсовані кільця, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеними R^r;

c) фенілу, конденсованого при двох сусідніх кільцевих членах з чотиричленною вуглеводневою складовою з утворенням конденсованого шестичленного ароматичного кільця, де зазначена складова має один або два вуглецевих атоми, що замінені -N=, зазначені конденсовані кільця, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеними R^r;

d) нафтилу, при потребі, моно-, ди- або тризаміщеного R^r;

e) моноциклічної ароматичної вуглеводневої групи, що має п'ять кільцевих атомів, має вуглецевий атом, котрий є точкою приєднання, має один вуглецевий атом, замінений >О, >S, >NH або >N(С₁₋₄алкілом), має один додатковий вуглецевий атом, замінений, при потребі, -N=, при потребі, моно- або дизаміщена R^r і, при потребі, є бензоконденсованою або піридоконденсованою при двох сусідніх вуглецевих атомах, де зазначена бензоконденсована або піридоконденсована складова, при

потребі, є моно-, ди- або тризаміщеною R^f ; і
 f) моноциклічної ароматичної вуглеводневої групи, що має шість кільцевих атомів, має вуглецевий атом, котрий є точкою приєднання, має один або два вуглецевих атоми, що замінені, при потребі, -N=, при потребі, моно- або дизаміщена R^f і, при потребі, є бензоконденсованою або піридоконденсованою при двох сусідніх вуглецевих атомах, де зазначена бензоконденсована або піридоконденсована складова, при потребі, є моно- або дизаміщеною R^f ;

g) фенілу або піридилу, що заміщений замісником, котрий вибирається із групи, яка складається із фенілу, піридилу, тіофенілу, оксазолілу та тетразолілу, де результуюча заміщена складова, при потребі, додатково є моно-, ди- або тризаміщеною R^f ;

ALK являє собою розгалужений або нерозгалужений C_{1-8} алкілен, C_{2-8} алкенілен, C_{2-8} алкінілен або C_{3-8} циклоалкенілен, при потребі, моно-, ди- або тризаміщений замісником, що вибирається, незалежно, із групи, яка складається із: -OH, -OC₁₋₆алкілу, -OC₃₋₆циклоалкілу, -CN, -NO₂, -N(R^a)R^b (де R^a та R^b вибираються, незалежно, із H, C₁₋₆алкілу або C₂₋₆алкенілу), -(C=O)N(R^a)R^b, -(N-R^c)COR^c, -(N-R^c)SO₂C₁₋₆алкілу (де R^c являє собою H або C₁₋₆алкіл), -(C=O)C₁₋₆алкілу, -(S(O)_d)-C₁₋₆алкілу (де d вибирається із 0, 1 або 2), -SO₂N(R^a)R^b, -SCF₃, гало, -CF₃, -OCF₃, -COOH та -COOC₁₋₆алкілу; CYC являє собою водень або карбоциклічне, гетероциклічне, арильне чи гетероарильне кільце, що вибирається із групи, яка складається із:

i) фенілу, при потребі, моно-, ди- або тризаміщеного R^q або дизаміщеного по сусідніх вуглецевих атомах -OC₁₋₄алкіленO-, -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N(C₁₋₄алкілом) або -(CH₂)₁₋₂N(C₁₋₄алкіл)(CH₂)-

R^q вибирається із групи, що складається із -OH, -C₁₋₆алкілу, -OC₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -OC₃₋₆циклоалкілу, фенілу, -Офенілу, бензилу, -Обензилу, -CN, -NO₂, -N(R^a)R^b (де R^a та R^b вибираються, незалежно, із H, C₁₋₆алкілу або C₂₋₆алкенілу, або R^a та R^b можуть бути взяті разом з азотом приєднання з утворенням іншого аліфатичного вуглеводневого кільця, зазначене кільце має 5-7 членів, має, при потребі, один вуглецевий атом, замінений >O, =N-, >NH або >N(C₁₋₄алкілом), має, при потребі, один вуглецевий атом, заміщений -OH, і має, при потребі, один або два ненасичених зв'язки у кільці), -(C=O)N(R^a)R^b, -(N-R^c)COR^c, -(N-R^c)SO₂C₁₋₆алкілу (де R^c являє собою H або C₁₋₆алкіл, або дві R^c у тому самому заміснику можуть бути взяті разом з амідом приєднання з утворенням іншого аліфатичного вуглеводневого кільця, зазначене кільце має 4-6 членів), -N-(SO₂C₁₋₆алкіл)₂, -(C=O)C₁₋₆алкілу, -(S(O)_d)-C₁₋₆алкілу (де d вибирається із 0, 1 або 2), -SO₂N(R^a)R^b, -SCF₃, гало, -CF₃, -OCF₃, -COOH та -COOC₁₋₆алкілу;

ii) фенілу або піридилу, конденсованого при двох сусідніх вуглецевих кільцевих членах з тричленною вуглеводневою складовою з утворенням конденсованого п'ятичленного ароматичного кільця, де зазначена складова має один вуглецевий атом, що замінений >O, >S, >NH або >N(C₁₋₄алкілом) і де зазначена складова має один додатковий вугле-

цевий атом, котрий заміщений, при потребі, -N=, зазначені конденсовані кільця, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеними R^q;

iii) фенілу, конденсованого при двох сусідніх вуглецевих кільцевих членах з чотиричленною вуглеводневою складовою з утворенням конденсованого шестичленного ароматичного кільця, де зазначена складова має один або два вуглецевих атоми, що замінені -N=, зазначені конденсовані кільця, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеними R^q;

iv) нафтилу, при потребі, моно-, ди- або тризаміщеного R^q;

v) моноциклічної ароматичної вуглеводневої групи, що має п'ять кільцевих атомів, має вуглецевий атом, котрий є точкою приєднання, має один вуглецевий атом, замінений >O, >S, >NH або >N(C₁₋₄алкілом), має один додатковий вуглецевий атом, замінений, при потребі, -N=, при потребі, моно- або дизаміщена R^q і, при потребі, є бензоконденсованою або піридоконденсованою при двох сусідніх вуглецевих атомах, де зазначена бензоконденсована або піридоконденсована складова, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеною R^q;

vi) моноциклічної ароматичної вуглеводневої групи, що має шість кільцевих атомів, має вуглецевий атом, котрий є точкою приєднання, має один або два вуглецевих атоми, що замінені -N=, при потребі, моно- або дизаміщена R^q і, при потребі, є бензоконденсованою або піридоконденсованою при двох сусідніх вуглецевих атомах, де зазначена бензоконденсована або піридоконденсована складова, при потребі, є моно- або дизаміщеною R^q;

vii) 3-8-членного неароматичного карбоциклічного або гетероциклічного кільця, зазначене кільце має 0, 1 або 2 гетероатомні члени, що не є сусідніми, котрі вибираються із O, S, -N=, >NH або NR^q, має 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки, має 0, 1 або 2 вуглецевих члени, що являють собою карбоніл, при потребі, має один вуглецевий член, котрий утворює місток, має 0-5 замісників R^q і є, при потребі, бензоконденсованим або піридоконденсованим при двох сусідніх вуглецевих атомах, де зазначена бензоконденсована або піридоконденсована складова має 0, 1, 2 або 3 замісники R^q;

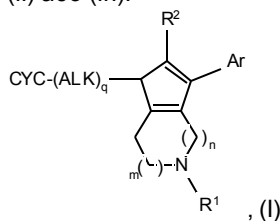
viii) 4-7-членного неароматичного карбоциклічного або гетероциклічного кільця, зазначене кільце має 0, 1 або 2 гетероатомні члени, що не є сусідніми, котрі вибираються із O, S, -N=, >NH або NR^q, має 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки, має 0, 1 або 2 вуглецевих члени, що являють собою карбоніл, і, при потребі, має один вуглецевий член, котрий утворює місток, дане гетероциклічне кільце, конденсоване при двох сусідніх вуглецевих атомах, утворює насичений зв'язок, або сусідні вуглецевий та азотний атоми утворюють насичений зв'язок з 4-7-членим карбоциклічним або гетероциклічним кільцем, має 0 або 1 можливий додатковий гетероатомний член, не в місці з'єднання кільця, що вибирається із O, S, -N=, >NH або >NR^q, має 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки, має 0, 1 або 2 вуглецевих члени, що являють собою карбоніл, і зазначені конденсовані кільця мають 0-5 замісників R^q;

R¹ вибирається із групи, що складається із H, C₁₋₇алкілу, C₂₋₇алкенілу, C₂₋₇алкінілу, C₃₋₇циклоалкілу,

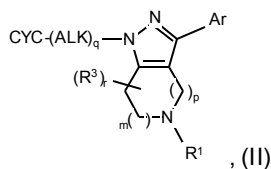
С₃-циклоалкілС₃-алкілу, С₃-циклоалкенілу, С₃-циклоалкенілС₁-алкілу та бензоконденсованого С₄-циклоалкілу, кожен, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеним R^p;

R^p вибирається із групи, що складається із -ОН, -ОС₁₋₆алкілу, -С₃-циклоалкілу, -ОС₃₋₆циклоалкілу, -CN, -NO₂, фенілу, піридилу, тієнілу, фуранілу, піролілу, -N(R^s)R^u (де R^s та R^u вибираються, незалежно, із Н або С₁₋₆алкілу, або можуть бути взяті разом з азотом приєднання з утворенням іншого аліфатичного вуглеводневого кільця, зазначене кільце має 5-7 членів, при потребі, має один вуглецевий атом, замінений >O, =N-, >NH або >N(С₁₋₄алкілом), і, при потребі, має один або два ненасичених зв'язки у даному кільці), -(C=O)N(R^s)R^u, -(N-R^v)COR^v, -(N-R^v)SO₂С₁₋₆алкілу (де R^v являє собою Н або С₁₋₆алкіл, або дві R^v у тому самому заміснику можуть бути взяті разом з амідом приєднання з утворенням іншого аліфатичного вуглеводневого кільця, зазначене кільце має 4-6 членів), -(C=O)С₁₋₆алкілу, -(S(O)_n)-С₁₋₆алкілу (де n вибирається із 0, 1, 2), -SO₂N(R^s)R^u, -SCF₃, гало, -CF₃, -OCF₃, -COOH та COOC₁₋₆алкілу, де попередні феніловий, піридиновий, тієніловий, фураніловий та піроліловий замісники є, при потребі, моно-, ди- або тризаміщеними замісником, що вибирається, незалежно, із групи, яка складається із: -ОН, -С₁₋₆алкілу, -ОС₁₋₆алкілу, -CN, -NO₂, -N(R^a)R^b (де R^a та R^b вибираються, незалежно, із Н, С₁₋₆алкілу або С₂₋₆алкенілу), -(C=O)N(R^a)R^b, -(N-R^c)COR^c, -(N-R^c)SO₂С₁₋₆алкілу (де R^c являє собою Н або С₁₋₆алкіл), -(C=O)С₁₋₆алкілу, -(S(O)_d)-С₁₋₆алкілу (де d вибирається із 0, 1 або 2), -SO₂N(R^a)R^b, -SCF₃, гало, -CF₃, -OCF₃, -COOH та -COOC₁₋₆алкілу; R² вибирається із групи, яка складається із Н, С₁-алкілу, С₂-алкенілу, С₂-алкінілу та С₃-циклоалкілу;

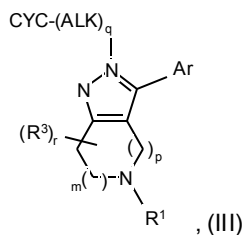
та її енантіомерів, діастереомерів, гідратів, сольватів та фармацевтично прийнятних солей, ефірів та амідів.
40. Спосіб лікування або запобігання захворюванню або стану, що вибирається із групи, яка включає: депресію/тривогу, розлади сну/неспанння, розлад нормального циркадного ритму, мігрень, нетримання сечі, рухову функцію шлунка та розлади подразливого кишечника, у ссавців, котрий включає стадію призначення ссавцю, що потерпає від зазначеного розладу, терапевтично ефективною кількості сполуки, яка має модуляторну активність відносно серотонінового рецептора, формули (I), (II) або (III):



(I)



(II)



(III)

де

m дорівнює 0, 1 або 2;

n дорівнює 1, 2 або 3;

p дорівнює 1, 2 або 3, за умови, що, коли m дорівнює 1, p не дорівнює 1;

m + n менше або дорівнює 4;

m + p менше або дорівнює 4;

q дорівнює 0 або 1;

r дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

R³ являє собою -С₁₋₄алкіл, аліл, пропаргіл або бензил, кожен із яких заміщений, при потребі, -С₁₋₃алкілом, -ОН або гало;

Ar являє собою арильне або гетероарильне кільце, що вибирається із групи, яка складається із:

a) фенілу, при потребі, моно-, ди- або тризаміщеного R^f або дизаміщеного по сусідніх вуглецевих атомах -OC₁₋₄алкіленО, -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N(С₁₋₄алкіл)- або -(CH₂)₁₋₂N(С₁₋₄алкіл)(CH₂)-;

R^f вибирається із групи, яка складається із -ОН, -С₁₋₆алкілу, -ОС₁₋₆алкілу, -С₂₋₆алкенілу, -ОС₃₋₆алкенілу, -С₂₋₆алкінілу, -ОС₃₋₆алкінілу, -CN, -NO₂, -N(R^y)R^z (де R^y та R^z вибираються, незалежно, із Н або С₁₋₆алкілу), -(C≡N)N(R^y)R^z, -(N-R^t)COR^t, -(N-R^t)SO₂С₁₋₆алкілу (де R^t являє собою Н або С₁₋₆алкіл), -(C=O)С₁₋₆алкілу, -(S(O)_n)-С₁₋₆алкілу (де n вибирається із 0, 1 або 2), -SO₂N(R^y)R^z, -SCF₃, гало, -CF₃, -OCF₃, -COOH та -COOC₁₋₆алкілу;

b) фенілу або піридилу, конденсованого при двох сусідніх вуглецевих кільцевих членах з тричленною вуглеводневою складовою з утворенням конденсованого п'ятичленного ароматичного кільця, де зазначена складова має один вуглецевий атом, що замінений >O, >S, >NH або >N(С₁₋₄алкілом) і де зазначена складова має один додатковий вуглецевий атом, котрий заміщений, при потребі, -N-, зазначені конденсовані кільця, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеними R^f;

c) фенілу, конденсованого при двох сусідніх кільцевих членах з чотиричленною вуглеводневою складовою з утворенням конденсованого шестичленного ароматичного кільця, де зазначена складова має один або два вуглецевих атоми, що замінені -N=, зазначені конденсовані кільця, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеними R^f;

d) нафтилу, при потребі, моно-, ди- або тризаміщеного R^f;

e) моноциклічної ароматичної вуглеводневої групи, що має п'ять кільцевих атомів, має вуглецевий атом, котрий є точкою приєднання, має один вуглецевий атом, замінений >O, >S, >NH або >N(С₁₋₄алкілом), має один додатковий вуглецевий атом, замінений, при потребі, -N=, при потребі, моно- або дизаміщена R^f і, при потребі, є бензоконденсованою або піридоконденсованою при двох сусідніх вуглецевих атомах, де зазначена бензоконденсована або піридоконденсована складова, при

потребі, є моно-, ди- або тризаміщеною R^f ; і
 f) моноциклічної ароматичної вуглеводневої групи, що має шість кільцевих атомів, має вуглецевий атом, котрий є точкою приєднання, має один або два вуглецевих атоми, що замінені, при потребі, -N=, при потребі, моно- або дизаміщена R^f і, при потребі, є бензоконденсованою або піридоконденсованою при двох сусідніх вуглецевих атомах, де зазначена бензоконденсована або піридоконденсована складова, при потребі, є моно- або дизаміщеною R^f ;

g) фенілу або піридилу, що заміщений замісником, котрий вибирається із групи, яка складається із фенілу, піридилу, тіофенілу, оксазолілу та тетразолілу, де результуюча заміщена складова, при потребі, додатково є моно-, ди- або тризаміщеною R^f ;

ALK являє собою розгалужений або нерозгалужений C_{1-8} алкілен, C_{2-8} алкенілен, C_{2-8} алкінілен або C_{3-8} циклоалкенілен, при потребі, моно-, ди- або тризаміщений замісником, що вибирається, незалежно, із групи, яка складається із: -OH, -OC₁₋₆алкілу, -OC₃₋₆циклоалкілу, -CN, -NO₂, -N(R^a)R^b (де R^a та R^b вибираються, незалежно, із H, C₁₋₆алкілу або C₂₋₆алкенілу), -(C=O)N(R^a)R^b, -(N-R^c)COR^c, -(N-R^c)SO₂C₁₋₆алкілу (де R^c являє собою H або C₁₋₆алкіл), -(C=O)C₁₋₆алкілу, -(S(O)_d)-C₁₋₆алкілу (де d вибирається із 0, 1 або 2), -SO₂N(R^a)R^b, -SCF₃, гало, -CF₃, -OCF₃, -COOH та -COOC₁₋₆алкілу; CYC являє собою водень або карбоциклічне, гетероциклічне, арильне чи гетероарильне кільце, що вибирається із групи, яка складається із:

i) фенілу, при потребі, моно-, ди- або тризаміщеного R^q або дизаміщеного по сусідніх вуглецевих атомах -OC₁₋₄алкіленO-, -(CH₂)₁₋₂NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃(C₁₋₄алкілом) або -(CH₂)₁₋₂N(C₁₋₄алкіл)(CH₂)-

R^q вибирається із групи, що складається із -OH, -C₁₋₆алкілу, -OC₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -OC₃₋₆циклоалкілу, фенілу, -Офенілу, бензилу, -Обензилу, -CN, -NO₂, -N(R^a)R^b (де R^a та R^b вибираються, незалежно, із H, C₁₋₆алкілу або C₂₋₆алкенілу, або R^a та R^b можуть бути взяті разом з азотом приєднання з утворенням іншого аліфатичного вуглеводневого кільця, зазначене кільце має 5-7 членів, має, при потребі, один вуглецевий атом, замінений >O, =N-, >NH або >N(C₁₋₄алкілом), має, при потребі, один вуглецевий атом, заміщений -OH, і має, при потребі, один або два ненасичених зв'язки у кільці), -(C=O)N(R^a)R^b, -(N-R^c)COR^c, -(N-R^c)SO₂C₁₋₆алкілу (де R^c являє собою H або C₁₋₆алкіл, або дві R^c у тому самому заміснику можуть бути взяті разом з амідом приєднання з утворенням іншого аліфатичного вуглеводневого кільця, зазначене кільце має 4-6 членів), -N-(SO₂C₁₋₆алкіл)₂, -(C=O)C₁₋₆алкілу, -(S(O)_d)-C₁₋₆алкілу (де d вибирається із 0, 1 або 2), -SO₂N(R^a)R^b, -SCF₃, гало, -CF₃, -OCF₃, -COOH та -COOC₁₋₆алкілу;

ii) фенілу або піридилу, конденсованого при двох сусідніх вуглецевих кільцевих членах з тричленною вуглеводневою складовою з утворенням конденсованого п'ятичленного ароматичного кільця, де зазначена складова має один вуглецевий атом, що замінений >O, >S, >NH або >N(C₁₋₄алкілом) і де зазначена складова має один додатковий вугле-

цевий атом, котрий заміщений, при потребі, -N=, зазначені конденсовані кільця, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеними R^q;

iii) фенілу, конденсованого при двох сусідніх вуглецевих кільцевих членах з чотиричленною вуглеводневою складовою з утворенням конденсованого шестичленного ароматичного кільця, де зазначена складова має один або два вуглецевих атоми, що замінені -N=, зазначені конденсовані кільця, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеними R^q;

iv) нафтилу, при потребі, моно-, ди- або тризаміщеного R^q;

v) моноциклічної ароматичної вуглеводневої групи, що має п'ять кільцевих атомів, має вуглецевий атом, котрий є точкою приєднання, має один вуглецевий атом, замінений >O, >S, >NH або >N(C₁₋₄алкілом), має один додатковий вуглецевий атом, замінений, при потребі, -N=, при потребі, моно- або дизаміщена R^q і, при потребі, є бензоконденсованою або піридоконденсованою при двох сусідніх вуглецевих атомах, де зазначена бензоконденсована або піридоконденсована складова, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеною R^q;

vi) моноциклічної ароматичної вуглеводневої групи, що має шість кільцевих атомів, має вуглецевий атом, котрий є точкою приєднання, має один або два вуглецевих атоми, що замінені -N=, при потребі, моно- або дизаміщена R^q і, при потребі, є бензоконденсованою або піридоконденсованою при двох сусідніх вуглецевих атомах, де зазначена бензоконденсована або піридоконденсована складова, при потребі, є моно- або дизаміщеною R^q;

vii) 3-8-членного неароматичного карбоциклічного або гетероциклічного кільця, зазначене кільце має 0, 1 або 2 гетероатомні члени, що не є сусідніми, котрі вибираються із O, S, -N=, >NH або NR^q, має 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки, має 0, 1 або 2 вуглецевих члени, що являють собою карбоніл, при потребі, має один вуглецевий член, котрий утворює місток, має 0-5 замісників R^q і є, при потребі, бензоконденсованим або піридоконденсованим при двох сусідніх вуглецевих атомах, де зазначена бензоконденсована або піридоконденсована складова має 0, 1, 2 або 3 замісники R^q;

viii) 4-7-членного неароматичного карбоциклічного або гетероциклічного кільця, зазначене кільце має 0, 1 або 2 гетероатомні члени, що не є сусідніми, котрі вибираються із O, S, -N=, >NH або NR^q, має 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки, має 0, 1 або 2 вуглецевих члени, що являють собою карбоніл, і, при потребі, має один вуглецевий член, котрий утворює місток, дане гетероциклічне кільце, конденсоване при двох сусідніх вуглецевих атомах, утворює насичений зв'язок, або сусідні вуглецевий та азотний атоми утворюють насичений зв'язок з 4-7-членим карбоциклічним або гетероциклічним кільцем, має 0 або 1 можливий додатковий гетероатомний член, не в місці з'єднання кільця, що вибирається із O, S, -N=, >NH або NR^q, має 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки, має 0, 1 або 2 вуглецевих члени, що являють собою карбоніл, і зазначені конденсовані кільця мають 0-5 замісників R^q;

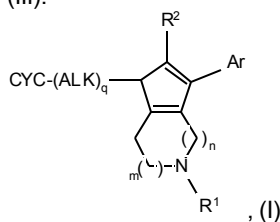
R¹ вибирається із групи, що складається із H, C₁₋₇алкілу, C₂₋₇алкенілу, C₂₋₇алкінілу, C₃₋₇циклоалкілу,

С₃-циклоалкілС₁₋₇алкілу, С₃-циклоалкенілу, С₃-циклоалкенілС₁₋₇алкілу та бензоконденсованого С₄-циклоалкілу, кожен, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеним R^p;

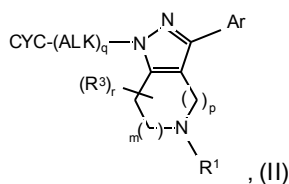
R^p вибирається із групи, що складається із -ОН, -ОС₁₋₆алкілу, -С₃-циклоалкілу, -ОС₃₋₆циклоалкілу, -CN, -NO₂, фенілу, піридилу, тієнілу, фуранілу, піролілу, -N(R^s)R^u (де R^s та R^u вибираються, незалежно, із Н або С₁₋₆алкілу, або можуть бути взяті разом з азотом приєднання з утворенням іншого аліфатичного вуглеводневого кільця, зазначене кільце має 5-7 членів, при потребі, має один вуглецевий атом, замінений >О, =N-, >NH або >N(С₁₋₄алкілом), і, при потребі, має один або два ненасичених зв'язки у даному кільці), -(C=O)N(R^s)R^u, -(N-R^v)COR^v, -(N-R^v)SO₂С₁₋₆алкілу (де R^v являє собою Н або С₁₋₆алкіл, або дві R^v у тому самому заміснику можуть бути взяті разом з амідом приєднання з утворенням іншого аліфатичного вуглеводневого кільця, зазначене кільце має 4-6 членів), -(C=O)С₁₋₆алкілу, -(S(O)_n)-С₁₋₆алкілу (де n вибирається із 0, 1, 2), -SO₂N(R^s)R^u, -SCF₃, гало, -CF₃, -OCF₃, -COOH та COOC₁₋₆алкілу, де попередні феніловий, піридиновий, тієніловий, фураніловий та піроліловий замісники є, при потребі, моно-, ди- або тризаміщеними замісником, що вибирається, незалежно, із групи, яка складається із: -ОН, -С₁₋₆алкілу, -ОС₁₋₆алкілу, -CN, -NO₂, -N(R^a)R^b (де R^a та R^b вибираються, незалежно, із Н, С₁₋₆алкілу або С₂₋₆алкенілу), -(C=O)N(R^a)R^b, -(N-R^c)COR^c, -(N-R^c)SO₂С₁₋₆алкілу (де R^c являє собою Н або С₁₋₆алкіл), -(C=O)С₁₋₆алкілу, -(S(O)_d)-С₁₋₆алкілу (де d вибирається із 0, 1 або 2), -SO₂N(R^a)R^b, -SCF₃, гало, -CF₃, -OCF₃, -COOH та -COOC₁₋₆алкілу; R² вибирається із групи, яка складається із Н, С₁₋₇алкілу, С₂₋₇алкенілу, С₂₋₇алкінілу та С₃₋₇циклоалкілу;

та її енантіомерів, діастереомерів, гідратів, сольватів та фармацевтично прийнятних солей, ефірів та амідів.

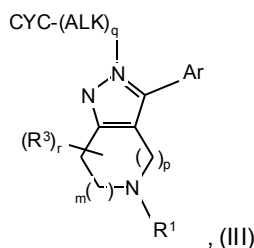
41. Спосіб лікування або запобігання захворюванню або стану, що вибирається із групи, яка включає: депресію/тривогу, генералізований тривожний розлад, шизофренію, біполярні розлади, психотичні розлади, obsесивно-компульсивний розлад, розлади настрою, посттравматичні стреси, розлади сну, сексуальну дисфункцію, розлади харчування, мігрень, аддиктивні розлади та периферичні васкулярні розлади, у ссавців, котрий включає стадію призначення ссавцю, що потерпає від зазначеного розладу, терапевтично ефективної кількості сполуки, яка має модуляторну активність відносно серотонінового рецептора, формули (I), (II) або (III):



(I)



(II)



(III)

де

m дорівнює 0, 1 або 2;

n дорівнює 1, 2 або 3;

p дорівнює 1, 2 або 3, за умови, що, коли m дорівнює 1, p не дорівнює 1;

m + n менше або дорівнює 4;

m + p менше або дорівнює 4;

q дорівнює 0 або 1;

r дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

R₃ являє собою -С₁₋₄алкіл, аліл, пропаргіл або бензил, кожен із яких замінений, при потребі, -С₁₋₃алкілом, -ОН або гало;

Ar являє собою арильне або гетероарильне кільце, що вибирається із групи, яка складається із:

a) фенілу, при потребі, моно-, ди- або тризаміщеного R^f або дизаміщеного по сусідніх вуглецевих атомах -ОС₁₋₄алкіленО-, -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N(С₁₋₄алкіл)- або -(CH₂)₁₋₂N(С₁₋₄алкіл)(CH₂)-

R^f вибирається із групи, яка складається із -ОН, -С₁₋₆алкілу, -ОС₁₋₆алкілу, -С₂₋₆алкенілу, -ОС₃₋₆алкенілу, -С₂₋₆алкінілу, -ОС₃₋₆алкінілу, -CN, -NO₂, -N(R^y)R^z (де R^y та R^z вибираються, незалежно, із Н або С₁₋₆алкілу), -(C=O)N(R^y)R^z, -(N-R^t)COR^t, -(N-R^t)SO₂С₁₋₆алкілу (де R^t являє собою Н або С₁₋₆алкіл), -(C=O)С₁₋₆алкілу, -(S(O)_n)-С₁₋₆алкілу (де n вибирається із 0, 1 або 2), -SO₂N(R^y)R^z, -SCF₃, гало, -CF₃, -OCF₃, -COOH та -COOC₁₋₆алкілу;

b) фенілу або піридилу, конденсованого при двох сусідніх вуглецевих кільцевих членах з утворенням конденсованого п'ятичленного ароматичного кільця, де зазначена складова має один вуглецевий атом, що замінений >О, >S, >NH або >N(С₁₋₄алкілом) і де зазначена складова має один додатковий вуглецевий атом, котрий замінений, при потребі, -N=, зазначені конденсовані кільця, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеними R^f;

c) фенілу, конденсованого при двох сусідніх кільцевих членах з чотиричленною вуглеводневою складовою з утворенням конденсованого шестичленного ароматичного кільця, де зазначена складова має один або два вуглецевих атоми, що замінені -N=, зазначені конденсовані кільця, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеними R^f;

d) нафтилу, при потребі, моно-, ди- або тризаміщеного R^f;

e) моноциклічної ароматичної вуглеводневої групи, що має п'ять кільцевих атомів, має вуглецевий атом, котрий є точкою приєднання, має один вуглецевий атом, замінений >О, >S, >NH або >N(С₁₋₄алкілом), має один додатковий вуглецевий атом, замінений, при потребі, -N=, при потребі, моно- або дизаміщена R^f і, при потребі, є бензоконденсованою або піридоконденсованою при двох сусідніх вуглецевих атомах, де зазначена бензокон-

денсована або піридоконденсована складова, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеною R^f ; і

f) моноциклічної ароматичної вуглеводневої групи, що має шість кільцевих атомів, має вуглецевий атом, котрий є точкою приєднання, має один або два вуглецевих атоми, що замінені, при потребі, -N=, при потребі, моно- або дизаміщена R^f і, при потребі, є бензоконденсованою або піридоконденсованою при двох сусідніх вуглецевих атомах, де зазначена бензоконденсована або піридоконденсована складова, при потребі, є моно- або дизаміщеною R^f ;

g) фенілу або піридилу, що заміщений замісником, котрий вибирається із групи, яка складається із фенілу, піридилу, тіофенілу, оксазолілу та тетразолілу, де результуюча заміщена складова, при потребі, додатково є моно-, ди- або тризаміщеною R^f ;

ALK являє собою розгалужений або нерозгалужений C_{1-8} алкілен, C_{2-8} алкенілен, C_{2-8} алкінілен або C_{3-8} циклоалкенілен, при потребі, моно-, ди- або тризаміщений замісником, що вибирається, незалежно, із групи, яка складається із: -OH, -OC₁₋₆алкілу, -OC₃₋₆циклоалкілу, -CN, -NO₂, -N(R^a)R^b (де R^a та R^b вибираються, незалежно, із H, C₁₋₆алкілу або C₂₋₆алкенілу), -(C=O)N(R^a)R^b, -(N-R^c)COR^c, -(N-R^c)SO₂C₁₋₆алкілу (де R^c являє собою H або C₁₋₆алкіл), -(C=O)C₁₋₆алкілу, -(S=(O)_d)C₁₋₆алкілу (де d вибирається із 0, 1 або 2), -SO₂N(R^a)R^b, -SCF₃, гало, -CF₃, -OCF₃, -COOH та -COOC₁₋₆алкілу;

CYC являє собою водень або карбоциклічне, гетероциклічне, арильне чи гетероарильне кільце, що вибирається із групи, яка складається із:

i) фенілу, при потребі, моно-, ди- або тризаміщеного R^q або дизаміщеного по сусідніх вуглецевих атомах -OC₁₋₄алкіленO-, -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N(C₁₋₄алкілом) або -(CH₂)₁₋₂N(C₁₋₄алкіл)(CH₂)₂;

R^q вибирається із групи, що складається із -OH, -C₁₋₆алкілу, -OC₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -OC₃₋₆циклоалкілу, фенілу, -Офенілу, бензилу, -Обензилу, -CN, -NO₂, -N(R^a)R^b (де R^a та R^b вибираються, незалежно, із H, C₁₋₆алкілу або C₂₋₆алкенілу, або R^a та R^b можуть бути взяті разом з азотом приєднання з утворенням іншого аліфатичного вуглеводневого кільця, зазначене кільце має 5-7 членів, має, при потребі, один вуглецевий атом, замінений >O, =N-, >NH або >N(C₁₋₄алкілом), має, при потребі, один вуглецевий атом, заміщений -OH, і має, при потребі, один або два ненасичених зв'язки у кільці), -(C=O)N(R^a)R^b, -(N-R^c)COR^c, -(N-R^c)SO₂C₁₋₆алкілу (де R^c являє собою H або C₁₋₆алкіл, або дві R^c у тому самому заміснику можуть бути взяті разом з амідом приєднання з утворенням іншого аліфатичного вуглеводневого кільця, зазначене кільце має 4-6 членів), -N(SO₂C₁₋₆алкіл)₂, -(C=O)C₁₋₆алкілу, -(S=(O)_d)C₁₋₆алкілу (де d вибирається із 0, 1 або 2), -SO₂N(R^a)R^b, -SCF₃, гало, -CF₃, -OCF₃, -COOH та -COOC₁₋₆алкілу;

ii) фенілу або піридилу, конденсованого при двох сусідніх вуглецевих кільцевих членах з тричленною вуглеводневою складовою з утворенням конденсованого п'ятичленного ароматичного кільця, де зазначена складова має один вуглецевий атом, що замінений >O, >S, >NH або >N(C₁₋₄алкілом) і де

зазначена складова має один додатковий вуглецевий атом, котрий заміщений, при потребі, -N=, зазначені конденсовані кільця, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеними R^q;

iii) фенілу, конденсованого при двох сусідніх вуглецевих кільцевих членах з чотиричленною вуглеводневою складовою з утворенням конденсованого шестичленного ароматичного кільця, де зазначена складова має один або два вуглецевих атоми, що замінені -N=, зазначені конденсовані кільця, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеними R^q;

iv) нафтилу, при потребі, моно-, ди- або тризаміщеного R^q;

v) моноциклічної ароматичної вуглеводневої групи, що має п'ять кільцевих атомів, має вуглецевий атом, котрий є точкою приєднання, має один вуглецевий атом, замінений >O, >S, >NH або >N(C₁₋₄алкілом), має один додатковий вуглецевий атом, замінений, при потребі, -N=, при потребі, моно- або дизаміщена R^q і, при потребі, є бензоконденсованою або піридоконденсованою при двох сусідніх вуглецевих атомах, де зазначена бензоконденсована або піридоконденсована складова, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеною R^q;

vi) моноциклічної ароматичної вуглеводневої групи, що має шість кільцевих атомів, має вуглецевий атом, котрий є точкою приєднання, має один або два вуглецевих атоми, що замінені -N=, при потребі, моно- або дизаміщена R^q і, при потребі, є бензоконденсованою або піридоконденсованою при двох сусідніх вуглецевих атомах, де зазначена бензоконденсована або піридоконденсована складова, при потребі, є моно- або дизаміщеною R^q;

vii) 3-8-членного неароматичного карбоциклічного або гетероциклічного кільця, зазначене кільце має 0, 1 або 2 гетероатомні члени, що не є сусідніми, котрі вибираються із O, S, -N=, >NH або NR^q, має 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки, має 0, 1 або 2 вуглецевих члени, що являють собою карбоніл, при потребі, має один вуглецевий член, котрий утворює місток, має 0-5 замісників R^q і є, при потребі, бензоконденсованим або піридоконденсованим при двох сусідніх вуглецевих атомах, де зазначена бензоконденсована або піридоконденсована складова має 0, 1, 2 або 3 замісники R^q;

viii) 4-7-членного неароматичного карбоциклічного або гетероциклічного кільця, зазначене кільце має 0, 1 або 2 гетероатомні члени, що не є сусідніми, котрі вибираються із O, S, -N=, >NH або NR^q, має 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки, має 0, 1 або 2 вуглецевих члени, що являють собою карбоніл, і, при потребі, має один вуглецевий член, котрий утворює місток, дане гетероциклічне кільце, конденсоване при двох сусідніх вуглецевих атомах, утворює насичений зв'язок, або сусідні вуглецевий та азотний атоми утворюють насичений зв'язок з 4-7-членним карбоциклічним або гетероциклічним кільцем, має 0 або 1 можливий додатковий гетероатомний член, не в місці з'єднання кільця, що вибирається із O, S, -N=, >NH або >NR^q, має 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки, має 0, 1 або 2 вуглецевих члени, що являють собою карбоніл, і зазначені конденсовані кільця мають 0-5 замісників R^q;

R¹ вибирається із групи, що складається із H, C₁₋

7алкілу, С₂-7алкенілу, С₂-7алкінілу, С₃-7циклоалкілу, С₃-7циклоалкілС₁-7алкілу, С₃-7циклоалкенілу, С₃-7циклоалкенілС₁-7алкілу та бензоконденсованого С₄-7циклоалкілу, кожен, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеним R^p;

R^p вибирається із групи, що складається із -ОН, -ОС₁₋₆алкілу, -С₃₋₆циклоалкілу, -ОС₃₋₆циклоалкілу, -CN, -NO₂, фенілу, піридилу, тієнілу, фуранілу, піролілу, -N(R^s)R^u (де R^s та R^u вибираються, незалежно, із Н або С₁₋₆алкілу, або можуть бути взяті разом з азотом приєднання з утворенням іншого аліфатичного вуглеводневого кільця, зазначене кільце має 5-7 членів, при потребі, має один вуглецевий атом, замінений >О, =N-, >NH або >N(С₁₋₄алкілом), і, при потребі, має один або два ненасичених зв'язки у даному кільці), -(C=O)N(R^s)R^u, -(N-R^s)COR^v, -(N-R^s)SO₂С₁₋₆алкілу (де R^v являє собою Н або С₁₋₆алкіл, або дві R^v у тому самому заміснику можуть бути взяті разом з амідом приєднання з утворенням іншого аліфатичного вуглеводневого кільця, зазначене кільце має 4-6 членів), -(C=O)С₁₋₆алкілу, -(S(O)_d)С₁₋₆алкілу (де d вибирається із 0, 1, 2), -SO₂N(R^s)R^u, -SCF₃, гало, -CF₃, -OCF₃, -COOH та -COOC₁₋₆алкілу, де попередні феніловий, піридиновий, тієніловий, фураніловий та піроліловий замісники є, при потребі, моно-, ди- або тризаміщеними замісником, що вибирається, незалежно, із групи, яка складається із: -ОН, -С₁₋₆алкілу, -ОС₁₋₆алкілу, -CN, -NO₂, -N(R^a)R^b (де R^a та R^b вибираються, незалежно, із Н, С₁₋₆алкілу або С₂₋₆алкенілу), -(C=O)N(R^a)R^b, -(N-R^c)COR^c, -(N-R^c)SO₂С₁₋₆алкілу (де R^c являє собою Н або С₁₋₆алкіл), -(C=O)С₁₋₆алкілу, -(S(O)_d)С₁₋₆алкілу (де d вибирається із 0, 1 або 2), -SO₂N(R^a)R^b, -SCF₃, гало, -CF₃, -OCF₃, -GOOH та -COOC₁₋₆алкілу;

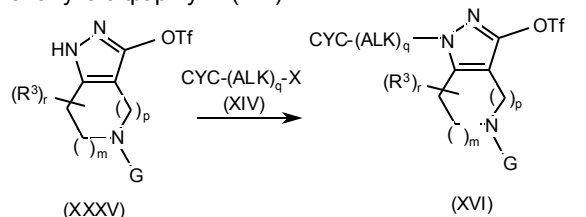
R² вибирається із групи, яка складається із Н, С₁-7алкілу, С₂-7алкенілу, С₂-7алкінілу та С₃-7циклоалкілу;

та її енантіомерів, діастереомерів, гідратів, сольватів та фармацевтично прийнятних солей, ефірів та амідів.

42. Спосіб одержання сполуки формули (XVI), що

включає стадію реакції сполуки формули (XXXV) зі

сполукою формули (XIV):



де

G являє собою -С₁₋₆алкіл, -COOC₁₋₆алкіл, -(C=O)С₁₋₆алкіл або бензил, незаміщений або заміщений -ОС₁₋₆алкілом або -С₁₋₆алкілом;

Х являє собою Cl, Br, I, OMs або OTS;

m дорівнює 0, 1 або 2;

r дорівнює 1, 2 або 3, за умови, що, коли m дорівнює 1, r не дорівнює 1;

m + r менше або дорівнює 4;

q дорівнює 0 або 1;

g дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

R³ являє собою -С₁₋₄алкіл, аліл, пропаргіл або бензил, кожен із яких заміщений, при потребі, -С₁₋

залкілом, -ОН або гало;

ALK являє собою розгалужений або нерозгалужений С₁₋₆алкілен, С₂₋₆алкенілен, С₂₋₆алкінілен або С₃₋₈циклоалкенілен, при потребі, моно-, ди- або тризаміщений замісником, що вибирається, незалежно, із групи, яка складається із: -ОН, -ОС₁₋₆алкілу, -ОС₃₋₆циклоалкілу, -CN, -NO₂, -N(R^a)R^b (де R^a та R^b вибираються, незалежно, із Н, С₁₋₆алкілу або С₂₋₆алкенілу), -(C=O)N(R^a)R^b, -(N-R^c)COR^c, -(N-R^c)SO₂С₁₋₆алкілу (де R^c являє собою Н або С₁₋₆алкіл), -(C=O)С₁₋₆алкілу, -(S(O)_d)С₁₋₆алкілу (де d вибирається із 0, 1 або 2), -SO₂N(R^a)R^b, -SCF₃, гало, -CF₃, -OCF₃, -COOH та -COOC₁₋₆алкілу;

С₁₋₆ являє собою водень або карбоциклічне, гетероциклічне, арильне чи гетероарильне кільце, що вибирається із групи, яка складається із:

i) фенілу, при потребі, моно-, ди- або тризаміщеного R^q або дизаміщеного по сусідніх вуглецевих атомах -ОС₁₋₄алкіленО-, -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N(С₁₋₄алкілом) або -(CH₂)₁₋₂N(С₁₋₄алкіл)(CH₂)-;

R^q вибирається із групи, що складається із -ОН, -С₁₋₆алкілу, -ОС₁₋₆алкілу, -С₃₋₆циклоалкілу, -ОС₃₋₆циклоалкілу, фенілу, -Офенілу, бензила, -Обензила, -CN, -NO₂, -N(R^a)R^b (де R^a та R^b вибираються, незалежно, із Н, С₁₋₆алкілу або С₂₋₆алкенілу, або R^a та R^b можуть бути взяті разом з азотом приєднання з утворенням іншого аліфатичного вуглеводневого кільця, зазначене кільце має 5-7 членів, має, при потребі, один вуглецевий атом, замінений >О, =N-, >NH або >N(С₁₋₄алкілом), має, при потребі, один вуглецевий атом, заміщений -ОН, і має, при потребі, один або два ненасичених зв'язки у кільці), -(C=O)N(R^a)R^b, -(N-R^c)COR^c, -(N-R^c)SO₂С₁₋₆алкілу (де R^c являє собою Н або С₁₋₆алкіл, або дві R^c у тому самому заміснику можуть бути взяті разом з амідом приєднання з утворенням іншого аліфатичного вуглеводневого кільця, зазначене кільце має 4-6 членів), -N(SO₂С₁₋₆алкіл)₂, -(C=O)С₁₋₆алкілу, -(S(O)_d)С₁₋₆алкілу (де d вибирається із 0, 1 або 2), -SO₂N(R^a)R^b, -SCF₃, гало, -CF₃, -OCF₃, -COOH та -COOC₁₋₆алкілу;

ii) фенілу або піридилу, конденсованого при двох сусідніх вуглецевих кільцевих членах з тричленною конденсованою складовою з утворенням конденсованого п'ятичленного ароматичного кільця, де зазначена складова має один вуглецевий атом, що замінений >О, >S, >NH або >N(С₁₋₆алкілом) і де зазначена складова має один додатковий вуглецевий атом, котрий заміщений, при потребі, -N=, зазначені конденсовані кільця, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеними R^q;

iii) фенілу, конденсованого при двох сусідніх вуглецевих кільцевих членах з чотиричленною вуглеводневою складовою з утворенням конденсованого шестичленного ароматичного кільця, де зазначена складова має один або два вуглецевих атоми, що замінені -N=, зазначені конденсовані кільця, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеними R^q;

iv) нафтилу, при потребі, моно-, ди- або тризаміщеного R^q;

v) моноциклічної ароматичної вуглеводневої групи, що має п'ять кільцевих атомів, має вуглецевий атом, котрий є точкою приєднання, має один вуг-

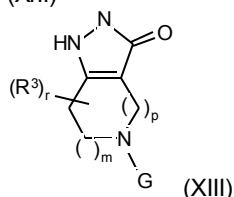
лецевий атом, замінений $>O$, $>S$, $>NH$ або $>N(C_{1-4} \text{алкілом})$, має один додатковий вуглецевий атом, замінений, при потребі, $-N=$, при потребі, моно- або дизаміщена R^q і, при потребі, є бензоконденсованою або піридоконденсованою при двох сусідніх вуглецевих атомах, де зазначена бензоконденсована або піридоконденсована складова, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеною R^q ;

vi) моноциклічної ароматичної вуглеводневої групи, що має шість кільцевих атомів, має вуглецевий атом, котрий є точкою приєднання, має один або два вуглецевих атоми, що замінені $-N=$, при потребі, моно- або дизаміщена R^q і, при потребі, є бензоконденсованою або піридоконденсованою при двох сусідніх вуглецевих атомах, де зазначена бензоконденсована або піридоконденсована складова, при потребі, є моно- або дизаміщеною R^q ;

vii) 3-8-членного неароматичного карбоциклічного або гетероциклічного кільця, зазначене кільце має 0, 1 або 2 гетероатомні члени, що не є сусідніми, котрі вибираються із O , S , $-N=$, $>NH$ або NR^q , має 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки, має 0, 1 або 2 вуглецевих члени, що являють собою карбоніл, при потребі, має один вуглецевий член, котрий утворює місток, має 0-5 замісників R^q і є, при потребі, бензоконденсованим або піридоконденсованим при двох сусідніх вуглецевих атомах, де зазначена бензоконденсована або піридоконденсована складова має 0, 1, 2 або 3 замісники R^q ;

viii) 4-7-членного неароматичного карбоциклічного або гетероциклічного кільця, зазначене кільце має 0, 1 або 2 гетероатомні члени, що не є сусідніми, котрі вибираються із O , S , $-N=$, $>NH$ або NR^q , має 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки, має 0, 1 або 2 вуглецевих члени, що являють собою карбоніл, і, при потребі, має один вуглецевий член, котрий утворює місток, дане гетероциклічне кільце, конденсоване при двох сусідніх вуглецевих атомах, утворює насичений зв'язок, або сусідні вуглецеві та азотний атоми утворюють насичений зв'язок з 4-7-членним карбоциклічним або гетероциклічним кільцем, має 0 або 1 можливий додатковий гетероатомний член, не в місці з'єднання кільця, що вибирається із O , S , $-N=$, $>NH$ або $>NR^q$, має 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки, має 0, 1 або 2 вуглецевих члени, що являють собою карбоніл, і зазначені конденсовані кільця мають 0-5 замісників R^q ; та її енантіомерів, діастереомерів, гідратів, сольватів та фармацевтично прийнятних солей, ефірів та амідів.

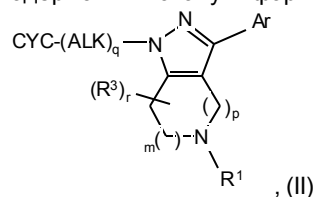
43. Спосіб згідно з п.42, який **відрізняється** тим, що в ньому зазначена сполука формули (XXXV) одержується шляхом обробки сполуки формули (XII)



агентом трифлатування.

44. Спосіб згідно з п.42, який **відрізняється** тим, що в ньому зазначена сполука формули (XVI) піддається потім реакції на принаймні одній стадії з

одержанням сполуки формули (II):



де

Ar являє собою арильне або гетероарильне кільце, що вибирається із групи, яка складається із:

а) фенілу, при потребі, моно-, ди- або тризаміщеного R^r або дизаміщеного по сусідніх вуглецевих атомах $-OC_{1-4} \text{алкіленO}-$, $-(CH_2)_{2-3}NH-$, $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)-$, $-(CH_2)_{2-3}N(C_{1-4} \text{алкіл})-$ або $-(CH_2)_{1-2}N(C_{1-4} \text{алкіл})(CH_2)-$;

R^r вибирається із групи, яка складається із $-OH$, $-C_{1-6} \text{алкілу}$, $-OC_{1-6} \text{алкілу}$, $-C_{2-6} \text{алкенілу}$, $-OC_{3-6} \text{алкенілу}$, $-C_{2-6} \text{алкінілу}$, $-OC_{3-6} \text{алкінілу}$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^y)R^z$ (де R^y та R^z вибираються, незалежно, із H або $C_{1-6} \text{алкілу}$), $-(C=O)N(R^y)R^z$, $-(N-R^t)COR^t$, $-(N-R^t)SO_2C_{1-6} \text{алкілу}$ (де R^t являє собою H або $C_{1-6} \text{алкіл}$), $-(C=O)C_{1-6} \text{алкілу}$, $-(S(O)_n)-C_{1-6} \text{алкілу}$ (де n вибирається із 0, 1 або 2), $-SO_2N(R^y)R_2$, $-SCF_3$, гало, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-COOH$ та $-COOC_{1-6} \text{алкілу}$;

б) фенілу або піридилу, конденсованого при двох сусідніх вуглецевих кільцевих членах з тричленною вуглеводневою складовою з утворенням конденсованого п'ятичленного ароматичного кільця, де зазначена складова має один вуглецевий атом, що замінений $>O$, $>S$, $>NH$ або $>N(C_{1-4} \text{алкілом})$ і де зазначена складова має один додатковий вуглецевий атом, котрий заміщений, при потребі, $-N=$, зазначені конденсовані кільця, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеними R^r ;

с) фенілу, конденсованого при двох сусідніх кільцевих членах з чотиричленною вуглеводневою складовою з утворенням конденсованого шестичленного ароматичного кільця, де зазначена складова має один або два вуглецевих атоми, що замінені $-N=$, зазначені конденсовані кільця, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеними R^r ;

д) нафтилу, при потребі, моно-, ди- або тризаміщеного R^r ;

е) моноциклічної ароматичної вуглеводневої групи, що має п'ять кільцевих атомів, має вуглецевий атом, котрий є точкою приєднання, має один вуглецевий атом, замінений $>O$, $>S$, $>NH$ або $>N(C_{1-4} \text{алкілом})$, має один додатковий вуглецевий атом, замінений, при потребі, $-N=$, при потребі, моно- або дизаміщена R^r і, при потребі, є бензоконденсованою або піридоконденсованою при двох сусідніх вуглецевих атомах, де зазначена бензоконденсована або піридоконденсована складова, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеною R^r ;

і

ф) моноциклічної ароматичної вуглеводневої групи, що має шість кільцевих атомів, має вуглецевий атом, котрий є точкою приєднання, має один або два вуглецевих атоми, що замінені, при потребі, $-N=$, при потребі, моно- або дизаміщена R^r і, при потребі, є бензоконденсованою або піридоконденсованою при двох сусідніх вуглецевих атомах, де зазначена бензоконденсована або піридоконденсована складова, при потребі, є моно- або диза-

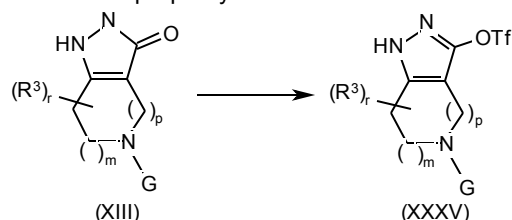
міщеною R^f ;

g) фенілу або піридилу, що заміщений замісником, котрий вибирається із групи, яка складається із фенілу, піридилу, тіофенілу, оксазолілу та тетразолілу, де результуюча заміщена складова, при потребі, додатково є моно-, ди- або тризаміщеною R^f ; і

R^1 вибирається із групи, що складається із H, C_{1-7} алкілу, C_{2-7} алкенілу, C_{2-7} алкінілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-7} алкілу, C_{3-7} циклоалкенілу, C_{3-7} циклоалкеніл C_{1-7} алкілу та бензоконденсованого C_{4-7} циклоалкілу, кожен, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеним R^p ;

R^p вибирається із групи, що складається із -OH, - OC_{1-6} алкілу, - C_{3-6} циклоалкілу, - OC_{3-6} циклоалкілу, -CN, - NO_2 , фенілу, піридилу, тієнілу, фуранілу, піролілу, - $N(R^s)R^u$ (де R^s та R^u вибираються, незалежно, із H або C_{1-6} алкілу, або можуть бути взяті разом з азотом приєднання з утворенням іншого аліфатичного вуглеводневого кільця, зазначене кільце має 5-7 членів, при потребі, має один вуглецевий атом, замінений >O, =N-, >NH або >N(C_{1-4} алкілом), і, при потребі, має один або два ненасичених зв'язки у даному кільці), -(C=O) $N(R^s)R^u$, -(N- R^v)COR^v, -(N- R^v)SO₂ C_{1-6} алкілу (де R^v являє собою H або C_{1-6} алкіл, або дві R^v у тому самому заміснику можуть бути взяті разом з амідом приєднання з утворенням іншого аліфатичного вуглеводневого кільця, зазначене кільце має 4-6 членів), -(C=O) C_{1-6} алкілу, -(S(O)_n)- C_{1-6} алкілу (де n вибирається із 0, 1, 2), -SO₂ $N(R^a)R^b$, -SCF₃, гало, -CF₃, -OCF₃, -COOH та COOC₁₋₆алкілу, де попередні феніловий, піридиновий, тієніловий, фураніловий та піроліловий замісники є, при потребі, моно-, ди- або тризаміщеними замісником, що вибирається, незалежно, із групи, яка складається із: -OH, - C_{1-6} алкілу, - OC_{1-6} алкілу, -CN, - NO_2 , - $N(R^a)R^b$ (де R^a та R^b вибираються, незалежно, із H, C_{1-6} алкілу або C_{2-6} алкенілу), -(C=O) $N(R^a)R^b$, -(N- R^c)COR^c, -(N- R^c)SO₂ C_{1-6} алкілу (де R^c являє собою H або C_{1-6} алкіл), -(C=O) C_{1-6} алкілу, -(S(O)_d)- C_{1-6} алкілу (де d вибирається із 0, 1 або 2), -SO₂ $N(R^a)R^b$, -SCF₃, гало, -CF₃, -OCF₃, -COOH та -COOC₁₋₆алкілу.

45. Спосіб одержання сполуки формули (XXXV), що включає стадію реакції сполуки формули (XIII) з агентом трифлатування:



де

G являє собою - C_{1-6} алкіл, -COOC₁₋₆алкіл, -(C=O) C_{1-6} алкіл або бензил, незаміщений або заміщений - OC_{1-6} алкілом або - C_{1-6} алкілом;

m дорівнює 0, 1 або 2;

r дорівнює 1, 2 або 3, за умови, що, коли m дорівнює 1, r не дорівнює 1;

m + r менше або дорівнює 4;

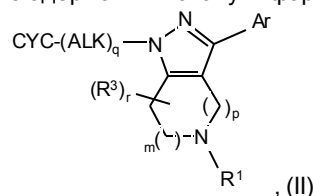
g дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

R^3 являє собою - C_{1-4} алкіл, аліл, пропаргіл або бензил, кожен із яких заміщений, при потребі, - C_{1-}

алкілом, -OH або гало.

та її енантіомерів, діастереомерів, гідратів, сольватів та фармацевтично прийнятних солей, ефірів та амідів.

46. Спосіб згідно з п.45, який відрізняється тим, що в ньому зазначена сполука формули (XXXV) піддається потім реакції на принаймні одній стадії з одержанням сполуки формули (II):



де

q дорівнює 0 або 1;

Ar являє собою арильне або гетероарильне кільце, що вибирається із групи, яка складається із:

a) фенілу, при потребі, моно-, ди- або тризаміщеного R^f або дизаміщеного по сусідніх вуглецевих атомах - OC_{1-4} алкілено-, -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N(C_{1-4} алкіл)- або -(CH₂)₁₋₂N(C_{4-} алкіл)(CH₂);

R^f вибирається із групи, яка складається із -OH, - C_{1-6} алкілу, - OC_{1-6} алкілу, - C_{2-6} алкенілу, - OC_{3-6} алкенілу, - C_{2-6} алкінілу, - OC_{3-6} алкінілу, -CN, - NO_2 , - $N(R^y)R^z$ (де R^y та R^z вибираються, незалежно, із H або C_{1-6} алкілу), -(C-O) $N(R^y)R^z$, -(N- R^t)COR^t, -(N- R^t)SO₂ C_{1-6} алкілу (де R^t являє собою H або C_{1-6} алкіл), -(C=O) C_{1-6} алкілу, -(S(O)_n)- C_{1-6} алкілу (де n вибирається із 0, 1 або 2), -SO₂ $N(R^y)R^z$, -SCF₃, гало, -CF₃, -OCF₃, -COOH та -COOC₁₋₆алкілу;

b) фенілу або піридилу, конденсованого при двох сусідніх вуглецевих кільцевих членах з тричленною вуглеводневою складовою з утворенням конденсованого п'ятичленного ароматичного кільця, де зазначена складова має один вуглецевий атом, що замінений >O, >S, >NH або >N(C_{1-4} алкілом) і де зазначена складова має один додатковий вуглецевий атом, котрий заміщений, при потребі, -N=, зазначені конденсовані кільця, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеними R^f ;

c) фенілу, конденсованого при двох сусідніх кільцевих членах з чотиричленною вуглеводневою складовою з утворенням конденсованого шести-членного ароматичного кільця, де зазначена складова має один або два вуглецевих атоми, що замінені -N=, зазначені конденсовані кільця, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеними R^f ;

d) нафтилу, при потребі, моно-, ди- або тризаміщеного R^f ;

e) моноциклічної ароматичної вуглеводневої групи, що має п'ять кільцевих атомів, має вуглецевий атом, котрий є точкою приєднання, має один вуглецевий атом, замінений >O, >S, >NH або >N(C_{1-4} алкілом), має один додатковий вуглецевий атом, замінений, при потребі, -N=, при потребі, моно- або дизаміщена R^f і, при потребі, є бензоконденсованою або піридоконденсованою при двох сусідніх вуглецевих атомах, де зазначена бензоконденсована або піридоконденсована складова, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеною R^f ;

i

f) моноциклічної ароматичної вуглеводневої групи,

що має шість кільцевих атомів, має вуглецевий атом, котрий є точкою приєднання, має один або два вуглецевих атоми, що замінені, при потребі, -N=, при потребі, моно- або дизаміщена R^f і, при потребі, є бензоконденсованою або піридоконденсованою при двох сусідніх вуглецевих атомах, де зазначена бензоконденсована або піридоконденсована складова, при потребі, є моно- або дизаміщеною R^f ;

g) фенілу або піридилу, що заміщений замісником, котрий вибирається із групи, яка складається із фенілу, піридилу, тіофенілу, оксазолілу та тетразолілу, де результуюча заміщена складова, при потребі, додатково є моно-, ди- або тризаміщеною R^f ;

ALK являє собою розгалужений або нерозгалужений C_{1-6} алкілен, C_{2-6} алкенілен, C_{2-6} алкінілен або C_{3-6} циклоалкенілен, при потребі, моно-, ди- або тризаміщений замісником, що вибирається, незалежно, із групи, яка складається із: -OH, -OC $_{1-6}$ алкілу, -OC $_{3-6}$ циклоалкілу, -CN, -NO $_2$, -N(R^a) R^b (де R^a та R^b вибираються, незалежно, із H, C_{1-6} алкілу або C_{2-6} алкенілу), -(C=O)N(R^a) R^b , -(N- R^c)COR c , -(N- R^c)SO $_2$ C $_{1-6}$ алкілу (де R^c являє собою H або C_{1-6} алкіл), -(C=O)C $_{1-6}$ алкілу, -(S=(O) $_d$)-C $_{1-6}$ алкілу (де d вибирається із 0, 1 або 2), -SO $_2$ N(R^a) R^b , -SCF $_3$, гало, -CF $_3$, -OCF $_3$, -COOH та -COOC $_{1-6}$ алкілу; CYC являє собою водень або карбоциклічне, гетероциклічне, арильне чи гетероарильне кільце, що вибирається із групи, яка складається із:

i) фенілу, при потребі, моно-, ди- або тризаміщеного R^q або дизаміщеного по сусідніх вуглецевих атомах -OC $_{1-4}$ алкіленO-, -(CH $_2$) $_{2-3}$ NH-, -(CH $_2$) $_{1-2}$ NH(CH $_2$)-, -(CH $_2$) $_{2-3}$ N(C $_{1-4}$ алкілом) або -(CH $_2$) $_{1-2}$ N(C $_{1-4}$ алкіл)(CH $_2$);

R^q вибирається із групи, що складається із -OH, -C $_{1-6}$ алкілу, -OC $_{1-6}$ алкілу, -C $_{3-6}$ циклоалкілу, -OC $_{3-6}$ циклоалкілу, фенілу, -Офенілу, бензилу, -Обензилу, -CN, -NO $_2$, -N(R^a) R^b (де R^a та R^b вибираються, незалежно, із H, C_{1-6} алкілу або C_{2-6} алкенілу, або R^a та R^b можуть бути взяті разом з азотом приєднання з утворенням іншого аліфатичного вуглеводневого кільця, зазначене кільце має 5-7 членів, має, при потребі, один вуглецевий атом, замінений >O, =N-, >NH або >N(C $_{1-4}$ алкілом), має, при потребі, один вуглецевий атом, заміщений -OH, і має, при потребі, один або два ненасичених зв'язки у кільці), -(C=O)N(R^a) R^b , -(N- R^c)COR c , -(N- R^c)SO $_2$ C $_{1-6}$ алкілу (де R^c являє собою H або C_{1-6} алкіл, або дві R^c у тому самому заміснику можуть бути взяті разом з амідом приєднання з утворенням іншого аліфатичного вуглеводневого кільця, зазначене кільце має 4-6 членів), -N-(SO $_2$ C $_{1-6}$ алкіл) $_2$, -(C=O)C $_{1-6}$ алкілу, -(S=(O) $_d$)-C $_{1-6}$ алкілу (де d вибирається із 0, 1 або 2), -SO $_2$ N(R^a) R^b , -SCF $_3$, гало, -CF $_3$, -OCF $_3$, -COOH та -COOC $_{1-6}$ алкілу;

ii) фенілу або піридилу, конденсованого при двох сусідніх вуглецевих кільцевих членах з тричленною вуглеводневою складовою з утворенням конденсованого п'ятичленного ароматичного кільця, де зазначена складова має один вуглецевий атом, що замінений >O, >S, >NH або >N(C $_{1-4}$ алкілом) і де зазначена складова має один додатковий вуглецевий атом, котрий заміщений, при потребі, -N=, зазначені конденсовані кільця, при потребі, є мо-

но-, ди- або тризаміщеними R^q ;

iii) фенілу, конденсованого при двох сусідніх вуглецевих кільцевих членах з чотиричленною вуглеводневою складовою з утворенням конденсованого шестичленного ароматичного кільця, де зазначена складова має один або два вуглецевих атоми, що замінені -N=, зазначені конденсовані кільця, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеними R^q ;

iv) нафтилу, при потребі, моно-, ди- або тризаміщеного R^q ;

v) моноциклічної ароматичної вуглеводневої групи, що має п'ять кільцевих атомів, має вуглецевий атом, котрий є точкою приєднання, має один вуглецевий атом, замінений >O, >S, >NH або >N(C $_{1-4}$ алкілом), має один додатковий вуглецевий атом, замінений, при потребі, -N=, при потребі, моно- або дизаміщена R^q і, при потребі, є бензоконденсованою або піридоконденсованою при двох сусідніх вуглецевих атомах, де зазначена бензоконденсована або піридоконденсована складова, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеною R^q ;

vi) моноциклічної ароматичної вуглеводневої групи, що має шість кільцевих атомів, має вуглецевий атом, котрий є точкою приєднання, має один або два вуглецевих атоми, що замінені -N=, при потребі, моно- або дизаміщена R^q і, при потребі, є бензоконденсованою або піридоконденсованою при двох сусідніх вуглецевих атомах, де зазначена бензоконденсована або піридоконденсована складова, при потребі, є моно- або дизаміщеною R^q ;

vii) 3-8-членного неароматичного карбоциклічного або гетероциклічного кільця, зазначене кільце має 0, 1 або 2 гетероатомні члени, що не є сусідніми, котрі вибираються із O, S, -N=, >NH або NR q , має 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки, має 0, 1 або 2 вуглецевих члени, що являють собою карбоніл, при потребі, має один вуглецевий член, котрий утворює місток, має 0-5 замісників R^q і є, при потребі, бензоконденсованим або піридоконденсованим при двох сусідніх вуглецевих атомах, де зазначена бензоконденсована або піридоконденсована складова має 0, 1, 2 або 3 замісники R^q ;

viii) 4-7-членного неароматичного карбоциклічного або гетероциклічного кільця, зазначене кільце має 0, 1 або 2 гетероатомні члени, що не є сусідніми, котрі вибираються із O, S, -N=, >NH або NR q , має 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки, має 0, 1 або 2 вуглецевих члени, що являють собою карбоніл, і, при потребі, має один вуглецевий член, котрий утворює місток, дане гетероциклічне кільце, конденсоване при двох сусідніх вуглецевих атомах, утворює насичений зв'язок, або сусідні вуглецевий та азотний атоми утворюють насичений зв'язок з 4-7-членним карбоциклічним або гетероциклічним кільцем, має 0 або 1 можливий додатковий гетероатомний член, не в місці з'єднання кільця, що вибирається із O, S, -N=, >NH або >NR q , має 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки, має 0, 1 або 2 вуглецевих члени, що являють собою карбоніл, і зазначені конденсовані кільця мають 0-5 замісників R^q ;

R^1 вибирається із групи, що складається із H, C_{1-7} алкілу, C_{2-7} алкенілу, C_{2-7} алкінілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкілC $_{1-7}$ алкілу, C_{3-7} циклоалкенілу, C_{3-7} циклоалкенілC $_{1-7}$ алкілу та бензоконденсованого

C₄-циклоалкілу, кожен, при потребі, є моно-, ди- або тризаміщеним R^p; R^p вибирається із групи, що складається із -OH, -OS₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -OS₃₋₆циклоалкілу, -CN, -NO₂, фенілу, піридилу, тієнілу, фуранілу, піролілу, -N(R^s)R^u (де R^s та R^u вибираються, незалежно, із H або C₁₋₆алкілу, або можуть бути взяті разом з азотом приєднання з утворенням іншого аліфатичного вуглеводного кільця, зазначене кільце має 5-7 членів, при потребі, має один вуглецевий атом, замінений >O, =N-, >NH або >N(C₁₋₄алкілом), і, при потребі, має один або два ненасичених зв'язки у даному кільці), -(C=O)N(R^s)R^u, -(N-R^v)COR^v, -(N-R^v)SO₂C₁₋₆алкілу (де R^v являє собою H або C₁₋₆алкіл, або дві R^v у тому самому заміснику можуть бути взяті разом з амідом приєднання з утворенням іншого аліфатичного вуглеводного кільця, зазначене кільце має 4-6 членів), -(C=O)C₁₋₆алкілу, -(S=(O)_n)-C₁₋₆алкілу (де n вибирається із 0, 1, 2), -SO₂N(R^s)R^u, -SCF₃, гало, -CF₃, -OCF₃, -COOH та COOC₁₋₆алкілу, де попередні феніловий,

піридиновий, тієніловий, фураніловий та піроліловий замісники є, при потребі, моно-, ди- або тризаміщеними замісником, що вибирається, незалежно, із групи, яка складається із: -OH, -C₁₋₆алкілу, -OS₁₋₆алкілу, -CN, -NO₂, -N(R^a)R^b (де R^a та R^b вибираються, незалежно, із H, C₁₋₆алкілу або C₂₋₆алкенілу), -(C=O)N(R^a)R^b, -(N-R^c)COR^c, -(N-R^c)SO₂C₁₋₆алкілу (де R^c являє собою H або C₁₋₆алкіл), -(C=O)C₁₋₆алкілу, -(S=(O)_d)-C₁₋₆алкілу (де d вибирається із 0, 1 або 2), -SO₂N(R^a)R^b, -SCF₃, гало, -CF₃, -OCF₃, -COOH та -COOC₁₋₆алкілу.

47. Сполука, згідно з п.1, яка **відрізняється** тим, що є міченою радіоактивним ізотопом для її визначення за методами позитронної емісійної томографії (PET) та однофотонної емісійної комп'ютерної томографії (SPECT).

48. Спосіб дослідження розладів, що опосередковані серотоніном, котрий включає стадію використання міченої ¹⁸F або ¹¹C сполуки згідно з п.1 як молекулярного зонда у методі позитронної емісійної томографії (PET).

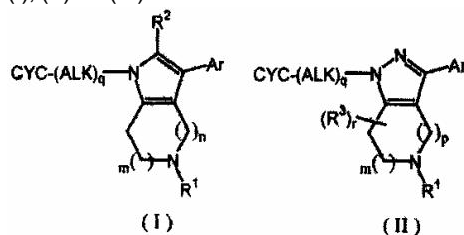
Даним винаходом запроваджуються сполуки, що є модуляторами серотонінового рецептора. Більш конкретно, даним винаходом запроваджуються злиті гетероциклічні сполуки, що є модуляторами серотонінового рецептора, корисними для лікування хворобливих станів, які опосередковані активністю серотонінового рецептора.

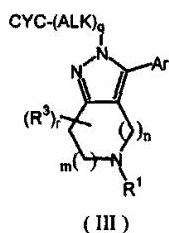
Серотонін (5-гідрокситриптамін, 5-HT) являє собою основний нейротрансмітер, що виявляє ефекти через множину рецепторів. У теперішній час ідентифіковані принаймні п'ятнадцять різних 5-HT рецепторів, головним чином, в результаті клонування кДНК, і ці рецептори згруповані у сім родин (5-HT₁-5-HT₇) [Hoyer, D. Et al. Pharmacol. Biochem. Behav. (2002) 71, 533-554]. Чотирнадцять із п'ятнадцяти клонуваних 5-HT рецепторів експресовані у мозку. 5-HT задіяний у багатьох хворобливих станах, зокрема, станах центральної нервової системи, включаючи: депресію, тривогу, шизофренію, розлади харчування, obsесивно-компульсивний розлад, порушення функції навчання та пам'яті, мігрень, хронічний біль, сенсорну перцепцію, рухову активність, регуляцію температури, ноцицепцію, сексуальну поведінку, секрецію гормонів та пізнавальну здатність. Ідентифікація множини 5-HT рецепторів надала можливість визначити терапевтичні агенти, котрі, як вважається, діють через серотонінергічну систему. Як результат, це призвело до усвідомлення того, що багато ліків мають неселективні властивості [Roth, B.L. et al. Neuroscientist (2000) 6(4) 252-262]. Наприклад, антипсихотичні засоби, клозапін, хлорпромазин, галоперидол та оланзапін виявляють спорідненість щодо множини серотонінових рецепторів на додаток до інших родин рецепторів. Схожа поведінка відзначалась для антидепресантів, включаючи іміпрамін, нортрипталін, флуоксетин та сертралін. Подібно до цього, агент проти мігрені суматриптан виявляє високу спорідненість до кількох серотонінових рецепторів. Хоча відсутність селективності часто сприяє позитивним те-

рапевтичним результатам, вона також спричиняє небажані та обмежуючі дозу побічні ефекти [Stahl, S.M. Essential Psychopharmacology, 2nd ed., Cambridge University Press, Cambridge, U.K., 2000]. Так, інгібування поглинання серотоніну та норпінефрину сумісно з 5-HT₂ рецепторною блокадою зумовлює терапевтичні ефекти трициклічних антидепресантів. Навпаки, блокада гістамінного Н₁, мускаринового та альфа-адренергічного рецепторів може спричинити, відповідно, седативний ефект, неясність зору та ортостатичну гіпертензію. Подібно до цього, атипові антипсихотики, включаючи оланзапін та клозапін, як вважається, мають позитивні терапевтичні ефекти, пов'язані з їх дією на 5-HT₂, D₂ та 5-HT₇ рецептори. Навпаки, їх відповідальність за побічні ефекти зумовлена спорідненістю до множини допамінергічних, серотонінергічних та адренергічних рецепторів.

Таким чином, більш селективні ліганди мають перспективу щодо поліпшення невіддатливих фармакологій та впровадження нових терапій. Більш важливо, здатність одержувати сполуки з відомою рецепторною селективністю дає перспективу відстежити множинні терапевтичні механізми та поліпшити клінічні реакції за допомогою лише одних ліків.

Даний винахід представляє сполуку формул (I), (II) та (III):





де

m дорівнює 0, 1 або 2;

n дорівнює 1, 2 або 3;

p дорівнює 1, 2 або 3, за умови, що коли m дорівнює 1, p не дорівнює 1;

m+n менше або дорівнює 4;

m+p менше або дорівнює 4;

q дорівнює 0 або 1;

r дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

R³ являє собою -C₁₋₄алкіл, аліл, пропаргіл або бензил, кожен із яких заміщений, при потребі, -C₁₋₄алкілом, -ОН або гало;

Ar являє собою арильне або гетероарильне кільце, що вибирається із групи, яка складається із:

а) фенілу, при потребі, моно-, ди- або три-заміщеного R^r, або ди-заміщеного по сусіднім вуглецевим атомам -OC₁₋₄алкіленO-, -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N(C₁₋₄алкіл)- або -(CH₂)₁₋₂N(C₁₋₄алкіл)(CH₂)-

R^r вибирається із групи, яка складається із -ОН, -C₁₋₆алкілу, -OC₁₋₆алкілу, -C₂₋₆алкенілу, -OC₃₋₆алкенілу, -C₂₋₆алкінілу, -OC₃₋₆алкінілу, -CN, -NO₂, -N(R^y)R^z (де R^y та R^z вибираються, незалежно, із H або C₁₋₆алкілу), -(C=O)N(R^y)R^z, -(N-R^t)COR^c, -(N-R^t)SO₂C₁₋₆алкілу (де R^t являє собою H або C₁₋₆алкіл), -(C=O)C₁₋₆алкілу, -(S(=O)_d)-C₁₋₆алкілу (де d вибирається із 0, 1 або 2), -SO₂N(R^y)R^z, -SCF₃, гало, -CF₃, -OCF₃, -COOH та -COOC₁₋₆алкілу;

б) фенілу або піридилу, злитого при двох сусідніх вуглецевих кільцевих членах з трьохчленною вуглеводневою складовою з утворенням злитого п'ятичленного ароматичного кільця, де зазначена складова має один вуглецевий атом, що замінений >O, >S, >NH або >N(C₁₋₄алкілом) і де зазначена складова має один додатковий вуглецевий атом, котрий заміщений, при потребі, -N=, зазначені злиті кільця, при потребі, є моно-, ди- або три-заміщеними R^r;

с) фенілу, злитого при двох сусідніх кільцевих членах з чотирьохчленною вуглеводневою складовою з утворенням злитого шестичленного ароматичного кільця, де зазначена складова має один або два вуглецевих атоми, що замінені -N=, зазначені злиті кільця, при потребі, є моно-, ди- або три-заміщеними R^r;

д) нафтілу, при потребі, моно-, ди- або три-заміщеному R^r;

е) моноциклічної ароматичної вуглеводневої групи, що має п'ять кільцевих атомів, має вуглецевий атом, котрий є точкою приєднання, має один вуглецевий атом, замінений >O, >S, >NH або >N(C₁₋₄алкілом), має один додатковий вуглецевий атом, замінений, при потребі, -N=, при потребі, моно- або ди-заміщена R^r і, при потребі, є бензо-зливою або піридо-зливою при двох сусідніх вуглецевих атомах, де зазначена бензо-злита або піри-

дозлита складова, при потребі, є моно-, ди- або три-заміщеною R^r;

ф) моноциклічної ароматичної вуглеводневої групи, що має шість кільцевих атомів, має вуглецевий атом, котрий є точкою приєднання, має один або два вуглецевих атоми, що замінені, при потребі, -N=, при потребі, моно- або ди-заміщена R^r і, при потребі, є бензо-зливою або піридо-зливою при двох сусідніх вуглецевих атомах, де зазначена бензо-злита або піридо-злита складова, при потребі, є моно- або ди-заміщеною R^r;

г) фенілу або піридилу, що заміщений замісником, котрий вибирається із групи, яка складається із фенілу, піридилу, тіофенілу, оксазолілу та тетразолілу, де результуюча заміщена складова, при потребі, додатково є моно-, ди- або три-заміщеною R^r;

ALK являє собою розгалужений або нерозгалужений C₁₋₈алкілен, C₂₋₈алкенілен, C₂₋₈алкінілен або C₃₋₈циклоалкенілен, при потребі, моно-, ди- або три-заміщений замісником, що вибирається, незалежно, із групи, яка складається із: -ОН, -O C₁₋₆алкілу, -OC₃₋₆циклоалкілу, -CN, -NO₂, -N(R^a)R^b (де R^a та R^b вибираються, незалежно, із H, C₁₋₆алкілу або C₂₋₆алкенілу), -(C=O)N(R^a)R^b, -(N-R^c)COR^c, -(N-R^c)SO₂C₁₋₆алкілу (де R^c являє собою H або C₁₋₆алкіл), -(C=O)C₁₋₆алкілу, -(S(=O)_d)-C₁₋₆алкілу (де d вибирається із 0, 1 або 2), -SO₂N(R^a)R^b, -SCF₃, гало, -CF₃, -OCF₃, -COOH та -COOC₁₋₆алкілу;

CYC являє собою водень або карбоциклічне, гетероциклічне, арильне чи гетероарильне кільце, що вибирається із групи, яка складається із:

i) фенілу, при потребі, моно-, ди- або три-заміщеного R^q або ди-заміщеного по сусіднім вуглецевим атомам -OC₁₋₄алкіленO-, -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N(C₁₋₄алкілом) або -(CH₂)₁₋₂N(C₁₋₄алкіл)(CH₂)-

R^q вибирається із групи, що складається із -ОН, -C₁₋₆алкілу, -OC₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -OC₃₋₆циклоалкілу, фенілу, -Офенілу, бензилу, -Обензилу, -CN, -NO₂, -N(R^a)R^b (де R^a та R^b вибираються, незалежно, із H, C₁₋₆алкілу або C₂₋₆алкенілу, або R^a та R^b можуть бути взяті разом з азотом приєднання з утворенням іншого аліфатичного вуглеводневого кільця, зазначене кільце має 5-7 членів, має, при потребі, один вуглецевий атом, замінений >O, =N-, >NH або >N(C₁₋₆алкілом), має, при потребі, один вуглецевий атом, заміщений -ОН, і має, при потребі, один або два ненасичених зв'язки у кільці), -(C=O)N(R^a)R^b, -(N-R^c)COR^c, -(N-R^c)SO₂C₁₋₆алкілу (де R^c являє собою H або C₁₋₆алкіл, або дві R^c у тому самому заміснику можуть бути взяті разом з амідом приєднання з утворенням іншого аліфатичного вуглеводневого кільця, зазначене кільце має 4-6 членів), -N-(SO₂C₁₋₆алкіл)₂, -(C=O)C₁₋₆алкілу, -(S(=O)_d)-C₁₋₆алкілу (де d вибирається із 0, 1 або 2), -SO₂N(R^a)R^b, -SCF₃, гало, -CF₃, -OCF₃, -COOH та -COOC₁₋₆алкілу;

ii) фенілу або піридилу, злитого при двох сусідніх вуглецевих кільцевих членах з трьохчленною вуглеводневою складовою з утворенням злитого п'ятичленного ароматичного кільця, де зазначена складова має один вуглецевий атом, що замінений >O, >S, >NH або >N(C₁₋₄алкілом) і де зазначена складова має один додатковий вуглецевий атом,

котрий заміщений, при потребі, -N=, зазначені злиті кільця, при потребі, є моно-, ди- або три-заміщеними R^q;

iii) фенілу, злитого при двох сусідніх вуглецевих кільцевих членах з чотирьохчленною вуглеводневою складовою з утворенням злитого шести-членного ароматичного кільця, де зазначена складова має один або два вуглецевих атоми, що замінені -N=, зазначені злиті кільця, при потребі, є моно-, ди- або три-заміщеними R^q;

iv) нафтилу, при потребі, моно-, ди- або три-заміщеному R^q;

v) моноциклічної ароматичної вуглеводневої групи, що має п'ять кільцевих атомів, має вуглецевий атом, котрий є точкою приєднання, має один вуглецевий атом, замінений >O, >S, >NH або >M(C₁₋₄алкілом), має один додатковий вуглецевий атом, замінений, при потребі, -N=, при потребі, моно- або ди-заміщена R^q і, при потребі, є бензо-зливою або піридозливою при двох сусідніх вуглецевих атомах, де зазначена бензо-злита або піридозлита складова, при потребі, є моно-, ди- або три-заміщеною R^q;

vi) моноциклічної ароматичної вуглеводневої групи, що має шість кільцевих атомів, має вуглецевий атом, котрий є точкою приєднання, має один або два вуглецевих атоми, що замінені -N=, при потребі, моно- або ди-заміщена R^q і, при потребі, є бензо-зливою або піридозливою при двох сусідніх вуглецевих атомах, де зазначена бензо-злита або піридозлита складова, при потребі, є моно- або ди-заміщеною R^q;

vii) 3-8 членного неароматичного карбоциклічного або гетероциклічного кільця, зазначене кільце має 0, 1 або 2 гетероатомні члени, що не є сусідніми, котрі вибираються із O, S, -N=, >NH або NR^q, має 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки, має 0, 1 або 2 вуглецевих члени, що являють собою карбоніл, при потребі, має один вуглецевий член, котрий утворює місток, має 0-5 замісників R^q і є, при потребі, бензо-злитим або піридозлитим при двох сусідніх вуглецевих атомах, де зазначена бензо-злита або піридозлита складова має 0, 1, 2 або 3 замісники R^q; і

viii) 4-7 членного неароматичного карбоциклічного або гетероциклічного кільця, зазначене кільце має 0, 1 або 2 гетероатомні члени, що не є сусідніми, котрі вибираються із O, S, -N=, >NH або NR^q, має 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки, має 0, 1 або 2 вуглецевих члени, що являють собою карбоніл, і, при потребі, має один вуглецевий член, котрий утворює місток, дане гетероциклічне кільце злите при двох сусідніх вуглецевих атомах, утворює насичений зв'язок, або сусідні вуглецевий та азотний атом утворюють насичений зв'язок з 4-7 членним карбоциклічним або гетероциклічним кільцем, має 0 або 1 можливий додатковий гетероатомний член, не в місці з'єднання кільця, що вибирається із O, S, -N=, >NH або >NR^q, має 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки, має 0, 1 або 2 вуглецевих члени, що являють собою карбоніл, і зазначені злиті кільця мають 0-5 замісників R^q;

R¹ вибирається із групи, що складається із H, C₁₋₇алкілу, C₂₋₇алкенілу, C₂₋₇алкінілу, C₃₋₇циклоалкілу, C₃₋₇циклоалкілC₁₋₇алкілу, C₃₋

7циклоалкенілу, C₃₋₇циклоалкенілC₁₋₇алкілу та бензо-зливою C₄₋₇циклоалкілу, кожен, при потребі, є моно-, ди- або три-заміщеним R^p;

R^p вибирається із групи, що складається із -OH, -OC₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -OC₃₋₆циклоалкілу, -CN, -NO₂, фенілу, піридилу, тієнілу, фуранілу, піролілу, -N(R^s)R^u (де R^s та R^u вибираються, незалежно, із H або C₁₋₆алкілу, або можуть бути взяті разом з азотом приєднання з утворенням іншого аліфатичного вуглеводневого кільця, зазначене кільце має 5-7 членів, при потребі, має один вуглецевий атом, замінений >O, =N-, >NH або >N(C₁₋₄алкілом), і, при потребі, має один або два ненасичених зв'язки у даному кільці), -(C=O)N(R^s)R^u, -(N-R^v)COR^v, -(N-R^v)SO₂C₁₋₆алкілу (де R^v являє собою H або C₁₋₆алкіл, або дві R^v у тому самому заміснику можуть бути взяті разом з амідом приєднання з утворенням іншого аліфатичного вуглеводневого кільця, зазначене кільце має 4-6 членів), -(C≡O)C₁₋₆алкілу, -(S=(O))_n-C₁₋₆алкілу (де n вибирається із 0, 1, 2), -SO₂N(R^s)R^u, -SCF₃, гало, -CF₃, -OCF₃, -COOH та COOC₁₋₆алкілу, де попередні феніловий, піридино-вий, тієніловий, фураніловий та піроліловий замісники є, при потребі, моно-, ди- або три-заміщеними замісником, що вибирається, незалежно, із групи, яка складається із: -OH, -C₁₋₆алкілу, -OC₁₋₆алкілу, -CN, -NO₂, -N(R^a)R^b (де R^a та R^b вибираються, незалежно, із H, C₁₋₆алкілу або C₂₋₆алкенілу), -(C=O)N(R^a)R^b, -(N-R^c)COR^c, -(N-R^c)SO₂C₁₋₆алкілу (де R^c являє собою H або C₁₋₆алкіл), -(C≡O)C₁₋₆алкілу, -(S=(O))_d-C₁₋₆алкілу (де d вибирається із 0, 1 або 2), -SO₂N(R^a)R^b, -SCF₃, гало, -CF₃, -OCF₃, -COOH та COOC₁₋₆алкілу;

R² вибирається із групи, яка складається із H, C₁₋₇алкілу, C₂₋₇алкенілу, C₂₋₇алкінілу та C₃₋₇циклоалкілу;

або її енантіомери, діастереомери, гідрати, солвати та фармацевтично прийнятні солі, ефіри та аміді.

Подібно до цього, ізомерні форми сполук формул (I), (II) і (III) та їх фармацевтично прийнятних солей, ефірів та амідів охоплюються даним винаходом, і під посиленням у даному тексті на одну із таких ізомерних форм мається на думці, що воно стосується принаймні однієї із таких ізомерних форм. Рядовому фахівцеві у даній галузі зрозуміло, що сполуки згідно з даним винаходом можуть існувати, наприклад, у вигляді єдиної ізомерної форми, тоді як інші сполуки можуть існувати у формі регіоізомерної суміші.

Даний винахід також представляє фармацевтичні композиції, що містять такі сполуки, і способи застосування таких композицій у лікуванні або запобіганні хворобливим станам, котрі опосередковані серотоніновими рецепторами, зокрема, 5-HT₇ та/або 5-HT₂ рецепторними підтипами.

Краще, коли m дорівнює 1 або 2, і найкраще, m дорівнює 1.

Краще, коли n дорівнює 1 або 2.

Краще, коли p дорівнює 1 або 2.

Краще, коли m+n дорівнює 2 або 3.

Краще, коли m+p дорівнює 2 або 3.

Краще, коли q дорівнює 1.

Краще, коли g дорівнює 0, 1 або 2.

Краще, коли R дорівнює 4.

Краще, коли R^3 , при потребі, заміщена, вибирається із групи, яка складається із метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, бутилу, алілу, пропаргілу та бензилу.

Краще, коли R^3 являє собою метил.

Краще, коли Ag , при потребі, заміщена, вибирається із групи, яка складається із:

а) фенілу, 5-, 6-, 7-, 8-бензо-1,4-діоксанілу, 4-, 5-, 6-, 7-бензо-1,3-діоксолілу, 4-, 5-, 6-, 7-індолінілу, 4-, 5-, 6-, 7-ізоіндолінілу, 1,2,3,4-тетрагідро-хінолін-4, 5, 6 або 7-ілу, 1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін-4, 5, 6 або 7-ілу,

б) 4-, 5-, 6- або 7-бензоксазолілу, 4-, 5-, 6- або 7-бензотіофенілу, 4-, 5-, 6- або 7-бензофуранілу, 4-, 5-, 6- або 7-індолілу, 4-, 5-, 6- або 7-бензтіазолілу, 4-, 5-, 6- або 7-бензімідазолілу, 4-, 5-, 6- або 7-індазолілу, імідазо[1,2-а]піридин-5, 6, 7 або 8-ілу, піразоло[1,5-а]піридин-4, 5, 6 або 7-ілу, 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4, 5 або 6-ілу, 1Н-піроло[3,2-с]піридин-4, 6 або 7-ілу, 1Н-піроло[2,3-с]піридин-4, 5 або 7-ілу, 1Н-піроло[3,2-б]піридин-5, 6 або 7-ілу,

с) 5-, 6-, 7- або 8-ізохінолінілу, 5-, 6-, 7- або 8-хінолінілу, 5-, 6-, 7- або 8-хіноксалінілу, 5-, 6-, 7- або 8-хіназолінілу,

д) нафтилу,

е) фуранілу, оксазолілу, ізоксазолілу, 1,2,3-оксадіазолілу, 1,2,4-оксадіазолілу, 1,2,5-оксадіазолілу, 1,3,4-оксадіазолілу, тіофенілу, тіазолілу, ізотіазолілу, піролілу, імідазолілу, піразолілу, 1,2,3-триазолілу, 1,2,4-триазолілу, 3-індоказинілу, 2-бензоксазолілу, 2- або 3-бензотіофенілу, 2- або 3-бензофуранілу, 2- або 3-індолілу, 2-бензтіазолілу, 2-бензімідазолілу, 3-індазолілу,

ф) піридинілу, піридиніл-N-оксиду, піразинілу, піримідинілу, піридазинілу, 1-, 3- або 4-ізохінолінілу, 2-, 3- або 4-хінолінілу, 2- або 3-хіноксалінілу, 2- або 4-хіназолінілу, [1,5], [1,6], [1,7] або [1,8]нафтідрин-2-, 3- або 4-ілу, [2,5], [2,6], [2,7], [2,8]нафтідрин-1-, 3- або 4-ілу, та

г) біфенілу, 4-тетразолілфенілу.

Ще краще, коли Ag , при потребі, заміщена, вибирається із групи, яка складається із фенілу, піридину, тіофен-2-ілу та тіофен-3-ілу.

Специфічна Ag може вибиратись із групи, яка складається із фенілу, 2-метоксифенілу, 3-метоксифенілу, 4-метоксифенілу, 2-метилфенілу, 3-метилфенілу, 4-метилфенілу, 4-етилфенілу, 2-хлорофенілу, 3-хлорофенілу, 4-хлорофенілу, 2-фторофенілу, 3-фторофенілу, 4-фторофенілу, 2-бромофенілу, 3-бромофенілу, 4-бромофенілу, 2-трифторометилфенілу, 3-трифторометилфенілу, 4-трифторометилфенілу, 3-трифторометоксифенілу, 4-трифторометоксифенілу, 3-ціанофенілу, 4-ціанофенілу, 3-ацетилфенілу, 4-ацетилфенілу, 3,4-дифторофенілу, 3,4-дихлорофенілу, 2,3-дифторофенілу, 2,3-дихлорофенілу, 2,4-дифторофенілу, 2,4-дихлорофенілу, 3-нітрофенілу, 4-нітрофенілу, 3-хлоро-4-фторофенілу, 3-фторо-4-хлорофенілу, бензо[1,3]діоксол-4 або 5-ілу, 3-гідроксифенілу, 4-гідроксифенілу, 4-гідрокси-2-метилфенілу, 4-

гідрокси-3-фторофенілу, 3,4-дигідроксифенілу, 4-диметиламінофенілу, 4-карбамоїл фенілу, 4-фторо-3-метилфенілу, фуран-2-ілу, фуран-3-ілу, тіофен-2-ілу, тіофен-3-ілу, 5-хлоротіофен-2-ілу, 5-метилтіофен-2-ілу, 5-хлоротіофен-3-ілу, 5-метилтіофен-3-ілу, 4'-хлоробіфенілу, та 4-тетразолілфенілу.

Краще, коли ALK , при потребі, заміщена, вибирається із групи, яка складається із метилену, етилену, пропілену, бутилену, трет-бутилену, пентилену, 1-етилпропілену, 2-етилпропілену, 2-етилбутилену, ізопропілену, бут-3-енілену, ізобутилену, 3-метилбутилену, алілену, та проп-2-інілену.

Специфічна ALK може вибиратись із групи, яка складається із метилену, трифторометилметилену, метоксикарбонілметилу, метилкарбамоїлметилу, етилену, пропілену, 3-метоксикарбоніл пропілену, 3-карбоксі пропілену, бутилену, трет-бутилену, 4-гідроксибутилену, 4-метоксикарбоніл бутилену, 4-карбоксі бутилену, пентилену, 5-гідроксипентилену, 1-етилпропілену, 2-етилпропілену, 2-етилбутилену, ізопропілену, бут-3-енілену, ізобутилену, 3-метилбутилену, проп-2-інілену, 2-диметиламіноетилену, та 2-ціаноетилену.

Краще, коли CYC , при потребі, заміщена, являє собою водень або вибирається із групи, яка складається із:

i) фенілу, 5-, 6-, 7-, 8-бензо-1,4-діоксанілу, 4-, 5-, 6-, 7-бензо-1,3-діоксолілу, 4-, 5-, 6-, 7-індолінілу, 4-, 5-, 6-, 7-ізоіндолінілу, 1,2,3,4-тетрагідро-хінолін-4, 5, 6 або 7-ілу, 1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін-4, 5, 6 або 7-ілу,

ii) 4-, 5-, 6- або 7-бензоксазолілу, 4-, 5-, 6- або 7-бензотіофенілу, 4-, 5-, 6- або 7-бензофуранілу,

4-, 5-, 6- або 7-індолілу, 4-, 5-, 6- або 7-бензтіазолілу, 4-, 5-, 6- або 7-бензімідазолілу, 4-, 5-, 6- або 7-індазолілу, імідазо[1,2-а]піридин-5, 6, 7 або 8-ілу, піразоло[1,5-а]піридин-4, 5, 6 або 7-ілу, 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4, 5 або 6-ілу, 1Н-піроло[3,2-с]піридин-4, 6 або 7-ілу, 1Н-піроло[2,3-с]піридин-4, 5 або 7-ілу, 1Н-піроло[3,2-б]піридин-5, 6 або 7-ілу,

iii) 5-, 6-, 7- або 8-ізохінолінілу, 5-, 6-, 7- або 8-хінолінілу, 5-, 6-, 7- або 8-хіноксалінілу, 5-, 6-, 7- або 8-хіназолінілу,

iv) нафтилу,

v) фуранілу, оксазолілу, ізоксазолілу, 1,2,3-оксадіазолілу, 1,2,4-оксадіазолілу, 1,2,5-оксадіазолілу, 1,3,4-оксадіазолілу, тіофенілу, тіазолілу, ізотіазолілу, піролілу, імідазолілу, піразолілу, 1,2,3-триазолілу, 1,2,4-триазолілу, 3-індоказинілу, 2-бензоксазолілу, 2- або 3-бензотіофенілу, 2- або 3-бензофуранілу, 2- або 3-індолілу, 2-бензтіазолілу, 2-бензімідазолілу, 3-індазолілу,

vi) піридинілу, піридиніл-N-оксиду, піразинілу, піримідинілу, піридазинілу, 1-, 3- або 4-ізохінолінілу, 2-, 3- або 4-хінолінілу, 2- або 3-хіноксалінілу, 2- або 4-хіназолінілу, [1,5], [1,6], [1,7] або [1,8]нафтідрин-2-, 3- або 4-ілу, [2,5], [2,6], [2,7], [2,8]нафтідрин-1-, 3- або 4-ілу,

vii) циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу, циклогексенілу, циклогептилу, циклооктилу, адамантилу, піролінілу, піролідинілу,

піразолінілу, піперидинілу, гомопіперидинілу, азе-панілу, тетрагідрофуранілу, тетрагідропіранілу, піперазинілу, морфолінілу, тіоморфолінілу, піперадинонілу, інданілу, дигідроіндолілу, оксіндолілу, дигідропіролопіридинілу, та

viii) біцикло[4.1.0]гептану, октагідроіндолілу, октагідроізоіндолінілу, декагідроксіндолінілу, декагідроізохінолінілу, октагідропіролопіридинілу, та октагідропіролопіридинілу.

Ще краще, СУС, при потребі, заміщена, вибирається із групи, яка складається із водню, фенілу, індолілу, бензтіазолілу, ізохінолілу, хіназолінілу, нафталін-1 або 2-ілу, тіофен-2-ілу, тіофен-3-ілу, фуран-2-ілу, фуран-3-ілу, піридинілу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу, циклогептилу, циклооктилу, піперидин-2,3 або 4-ілу, 2-піролін-2, 3, 4 або 5-ілу, 3-піролін-2 або 3-ілу, 2-піразолін-3, 4 або 5-ілу, морфолін-2, 3, 5 або 6-ілу, тіоморфолін-2, 3, 5 або 6-ілу, піперазин-2, 3, 5 або 6-ілу, піролідин-2 або 3-ілу, гомопіперидинілу, адамантанілу, та октагідроіндолілу.

Найкраще, коли СУС, при потребі, заміщена, вибирається із групи, яка складається із водню, фенілу, піридинілу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу, тіофен-2-ілу, тіофен-3-ілу, тетрагідропіранілу, фуран-2-ілу, фуран-3-ілу та нафталін-1 або 2-ілу.

Специфічна СУС може вибиратись із групи, яка складається із водню, фенілу, 2-метоксифенілу, 3-метоксифенілу, 4-метоксифенілу, 2-метилфенілу, 3-метилфенілу, 4-метилфенілу, 4-етилфенілу, 2-хлорофенілу, 3-хлорофенілу, 4-хлорофенілу, 2-фторофенілу, 3-фторофенілу, 4-фторофенілу, 2-бромфенілу, 3-бромфенілу, 4-бромфенілу, 2-трифторометилфенілу, 3-трифторометилфенілу, 4-трифторометилфенілу, 3-трифторометоксифенілу, 4-трифторометоксифенілу, 2-ціанофенілу, 3-ціанофенілу, 4-ціанофенілу, 3-ацетилфенілу, 4-ацетилфенілу, 3,4-дифторофенілу, 3,4-дихлорофенілу, 2,3-дифторофенілу, 2,3-дихлорофенілу, 2,4-дифторофенілу, 2,4-дихлорофенілу, 2,6-дифторофенілу, 2,6-дихлорофенілу, 2,6-диметилфенілу, 2,4,6-трифторофенілу, 2,4,6-трихлорофенілу, 3,4,5-триметоксифенілу, циклобутилу, циклогексилу, циклопентилу, 4-фторо-3-метилфенілу, 3-нітрофенілу, 4-нітрофенілу, 4-метил-3-фторофенілу, 3,4-диметилфенілу, 4-метокси-3-фторофенілу, 4-метокси-2-метилфенілу, 3-амінофенілу, 4-амінофенілу, 4-карбометоксифенілу, 3-метансульфоніламінофенілу, 4-метансульфоніламінофенілу, 3-диметансульфоніламінофенілу, 4-диметансульфоніламінофенілу, тіофен-2-ілу, тіофен-3-ілу, 5-хлоротіофен-2-ілу, бензо[1,3]діоксол-4 або 5-ілу, тетрагідропіран-2,3 або 4-ілу, фуран-2-ілу, фуран-3-ілу, 5-карбоксиметил-фуран-2-ілу, нафталін-1 або 2-ілу, 3,4-бісбензилоксифенілу, 2-гідроксифенілу, 3-гідроксифенілу, 4-гідроксифенілу, 4-гідрокси-2-метилфенілу, 4-гідрокси-3-фторофенілу та 3,4-дигідроксифенілу.

Краще, коли R^1 вибирається із групи, яка складається із водню, C_{1-3} -залкілу, C_{2-4} -алкенілу, C_{2-4} -алкінілу, C_{3-6} -диклоалкілу, C_{3-6} -диклоалкіл- C_{1-3} -залкілу, C_{5-6} -диклоалкенілу, бензо-злитого C_{5-6} -циклоалкілу, кожен із яких, при потребі, є моно-, ди- або три-заміщеним R^p .

Ще краще, коли R^1 , при потребі, R^p заміщена, вибирається із групи, яка складається із водню, метилу, етилу, пропілу та ізопропілу.

Специфічна R^1 може вибиратись із групи, яка складається із водню, метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, 3-гідроксипропілу, бензилу, 3,4-диметоксифенілу, метоксикарбонілу, карбамоїлу, фенетилу, фенпропілу та гідроксипропілу.

Краще, коли R^2 являє собою водень, C_{1-3} -залкіл, C_{2-4} -алкеніл, C_{2-4} -алкініл або C_{3-6} -диклоалкіл.

Ще краще, коли R^2 являє собою водень або метил.

Зрозуміло, що деякі сполуки, на які тут поси-лаються, є хіральними, і/або мають геометричні ізомерні центри, наприклад, E- та Z-ізомери. Даний винахід охоплює всі такі оптичні ізомери, включаючи стереоізомери та рацемічні суміші, діастереомери та геометричні ізомери, котрі мають активність, що характеризує сполуки даного винаходу. Крім того, деякі сполуки, на які тут поси-лаються, можуть існувати у сольватній, так само і несольватній формах. Зрозуміло, що даний вина-хід охоплює всі такі сольватні і несольватні форми, котрі мають активність, що характеризує сполуки даного винаходу.

Сполуки згідно з даним винаходом, котрі були модифіковані з метою зробити їх придатними для виявлення деяким аналітичним методом, також підпадають під обсяг даного винаходу. Сполуки даного винаходу можуть бути мічені радіоактив-ними елементами, такими як ^{125}I , ^{18}F , ^{11}C , ^{64}Cu і подібними, для використання у формуванні зо-бражень або для радіоактивного лікування пацієн-тів. Прикладом таких сполук є сполука, мічена ра-діоактивним ізотопом, така як мічена ^{18}F , котра може бути використана як зонд у техніці детекту-вання та/або отримання зображень, такий як пози-тронна емісійна томографія (PET) та однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (SPECT). Краще, коли сполуки даного винаходу, мічені ^{18}F або ^{11}C , можуть використовуватись як молекулярний зонд у методі позитронної емісійної томографії (PET) для вивчення розладів, опосередкованих серото-ніном. Ще одним прикладом таких сполук є мічена радіоактивним ізотопом сполука, така як мічена дейтерієм та/або тритієм сполука, котра може ви-користовуватись у вивченні кінетики реакцій. Опи-сані тут сполуки можуть піддаватись реакціям з відповідними функціоналізованими радіоактивни-ми реагентами з використанням звичайних хіміч-них методів для одержання мічених радіоактивни-ми ізотопами сполук.

Фармацевтично прийнятні солі, ефіри та амідри включають карбоксилатні солі (наприклад, C_{1-3} -залкілну, C_{3-6} -циклоалкілну, арильну, C_{2-10} не-ароматичну гетероциклічну), амініні солі приєднан-ня, кислі солі приєднання, ефіри та амідри, що під-падають під прийнятне співвідношення користь/ризик, фармакологічно ефективні та при-датні для контакту з тканинами пацієнтів без над-

лишкової токсичності, подразнення або алергічних реакцій. Репрезентативні солі приєднання для сполук формули (I), що виявляють основну функціональність, включають бромідат, хлоридат, сульфат, бісульфат, нітрат, ацетат, оксалат, валерат, олеат, пальмітат, стеарат, лаурат, борат, бензоат, лактат, фосфат, тозилат, цитрат, малеат, фумарат, сукцинат, тартрат, нафтилат, мезилат, глюкогептонат, лактіобіонат та лаурилсульфонат. Репрезентативними солями приєднання для сполук формули (I), котрі виявляють кислотну функціональність, є такі, що утворюють нетоксичні основні солі з такими сполуками. Ці солі можуть включати катіони лужних металів та катіони лужноземельних металів, таких як натрію, калію, кальцію та магнію, так само як і нетоксичних амонію, четвертинного амонію, і амонні катіони, такі як тетраметил амоній, метиламін, триметиламін та етиламін. Дивись, наприклад, роботу [S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977,

66: 1-19], на яку у даному тексті зроблено посилання.

Репрезентативні фармацевтично прийнятні амід даного винаходу включають амід, одержані із аміаку, первинних C_{1-6} алкіламінів та вторинних ди(C_{1-6} алкіл)амінів. Вторинні аміни включають 5- або 6-членні гетероциклічні або гетероароматичні кільцеві складові, що містять принаймні один атом азоту та, при потребі, 1-2 додаткових гетероатомів. Амід, яким віддається перевага, отримують із аміаку, C_{1-3} алкільних первинних амінів та ди(C_{1-2} алкіл)амінів. Репрезентативні фармацевтично прийнятні ефіри даного винаходу включають C_{1-7} алкільні, C_{5-7} циклоалкільні, фенільні та феніл(C_{1-6})алкільні ефіри. Ефіри, яким віддається перевага, включають метилові ефіри.

Сполуки, яким віддається перевага, котрі являють собою злиті піроли, вибираються із групи, що складається із:

ПРИКЛАД	ХІМІЧНА НАЗВА
1	1-бензил-3-(4-нітро-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-c]піридин;
2	1-бензил-3-(3-хлоро-4-фторо-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-c]піридин;
3	4-(1-бензил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-c]піридин-3-іл)-фенол;
4	1-бензил-3-(4-трифторометокси-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-c]піридин;
5	1-бензил-3-(5-хлоро-тіофен-2-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-c]піридин;
6	1-бензил-3-тіофен-2-іл-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-c]піридин;
7	1-(3-хлоро-бензил)-3-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-c]піридин;
8	1-бензил-3-(3-фторо-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-c]піридин;
9	3-(4-хлоро-феніл)-1-(2-фторо-бензил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-c]піридин;
10	1-(3-хлоро-бензил)-3-(4-хлоро-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-c]піридин;
11	1-(2-хлоро-бензил)-3-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-c]піридин;
12	1-(4-хлоро-бензил)-3-(4-хлоро-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-c]піридин;
13	1-бензил-3-(2,4-дихлоро-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-c]піридин;
14	1-(4-метокси-бензил)-3-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-c]піридин;
15	1-(2-хлоро-бензил)-3-(4-хлоро-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-c]піридин;
16	1-(2,4-дихлоро-бензил)-3-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-c]піридин;
17	1-бензил-2-метил-3-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-c]піридин;
18	1-бензил-3-р-толіл-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-c]піридин;
19	1-бензил-3-(3,4-дихлоро-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-c]піридин;
20	3-бензо[1,3]діоксол-5-іл-1-бензил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-c]піридин;
21	1-бензил-3-(4-фторо-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-c]піридин;
22	1-бутил-3-р-толіл-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-c]піридин;
23	1-бензил-3-(4-бromo-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-c]піридин;
24	1-бензил-3-(4-трифторометил-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-c]піридин;
25	1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-c]піридин;
26	1-бензил-3-феніл-1,4,5,6,7,8-гексагідро-піроло[2,3-d]азепін;
27	1-бензил-3-(5-метил-тіофен-2-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-c]піридин;
28	1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-піроло[2,3-d]азепін;
29	1-бензил-3-(5-хлоро-тіофен-2-іл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-піроло[2,3-d]азепін;
30	1-(4-хлоро-бензил)-3-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-c]піридин;
31	1-бензил-3-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-c]піридин;
32	1-бензил-3-(3-хлоро-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-піроло[2,3-d]азепін;
33	1-бензил-3-(3-хлоро-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-c]піридин;

34	1-бензил-3-(4-метокси-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин;
35	1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-5-етил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин;
36	1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-5-ізопропіл-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин;
37	3-[1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-1,4,6,7-тетрагідро-піроло[3,2-с]піридин-5-іл]-пропан-1ол;
38	1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-5-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин;
39	1-бензил-3-(3-хлоро-феніл)-5-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин;
40	1-бензил-3-(3-хлоро-4-фторо-феніл)-5-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин;
41	1,5-добензил-3-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин; та
42	1-бензил-5-ізопропіл-3-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин.

Сполуки, яким віддається перевага, котрі являють собою злиті 1-заміщені піразоли, вибираються із групи, яка складається із:

ПРИКЛАД	ХІМІЧНА НАЗВА
43	1-бензил-3-(4-трифторометил-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
44	1-бензил-3-феніл-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
45	1-бензил-3-(2-фторо-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
46	1-бензил-3-(3-фторо-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
47	1-бензил-3-(4-фторо-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
48	1-бензил-3-(2,3-дифторо-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
49	1-бензил-3-(3,4-дихлоро-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
50	1-[4-(бензил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен-3-іл)-феніл]-етанон;
51	1-бензил-3-(4-трифторометокси-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
52	1-бензил-3-(3-хлоро-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
53	3-(1-бензил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен-3-іл)-бензонітрил;
54	4-(1-бензил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен-3-іл)-бензонітрил;
55	1-(4-хлоро-бензил)-3-феніл-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
56	1-(4-хлоро-бензил)-3-(4-хлоро-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
57	1-бензил-3-феніл-6-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
58	1-бензил-6-ізопропіл-3-феніл-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
59	1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
60	1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,5-триаза-азулен;
61	3-(4-хлоро-феніл-1-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
63	3-(4-хлоро-феніл-1-етил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
65	3-(4-хлоро-феніл-1-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
67	1-бутил-3-(4-хлоро-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
69	3-(4-хлоро-феніл)-1-(2-циклогексил-етил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
71	3-(4-хлоро-феніл)-1-фенетил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
73	3-(4-хлоро-феніл)-1-(4-фторо-3-метил-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
74	3-(4-хлоро-феніл)-1-(3-метил-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
75	3-(4-хлоро-феніл)-1-(4-фторо-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
76	3-(4-хлоро-феніл)-1-(3-фторо-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
77	3-(4-хлоро-феніл)-1-(4-метил-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
78	3-(4-хлоро-феніл)-1-(3,4-дифторо-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-

	азулен;
79	3-(4-хлоро-феніл)-1-(3-нітро-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
80	3-(4-хлоро-феніл)-1-(3-фторо-4-метил-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
81	3-(4-хлоро-феніл)-1-(3,4-диметил-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
85	5-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-1-іл]-пентанова кислота, метиловий ефір;
86	5-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-1-іл]-пентанова кислота;
87	5-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-1-іл]-пентан-1-ол;
88	4-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-1-іл]-масляна кислота, метиловий ефір;
91	4-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-1-іл]-масляна кислота;
93	4-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-1-іл]-бутан-1-ол;
96	3-(4-хлоро-феніл)-1-(3-фторо-4-метокси-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
98	3-(4-хлоро-феніл)-1-(4-нітро-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
99	4-(3-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-1-ілметил)-феніламін;
100	N-[4-(3-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-1-ілметил)-феніл]-метансульфонамід;
101	N,N-[4-(3-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-1-ілметил)-феніл]-диметансульфонамід;
102	1-бензил-3-р-толіл-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
103	3-(4-хлоро-феніл)-1-тіофен-2-ілметил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
104	1-бензил-3-тіофен-2-іл-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
105	3-(4-хлоро-феніл)-1-(3-метокси-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
106	3-(4-хлоро-феніл)-1-(2-фторо-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
107	3-(4-хлоро-феніл)-1-(2-метил-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
108	3-(4-хлоро-феніл)-1-(2,4-дифторо-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
109	3-(4-хлоро-феніл)-1-(2-метокси-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
110	1-(2-хлоро-бензил)-3-(4-хлоро-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
111	1-бут-3-еніл-3-(4-хлоро-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
112	1-(2-бромо-бензил)-3-(4-хлоро-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
113	1-(4-бромо-бензил)-3-(4-хлоро-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
114	3-(4-хлоро-феніл)-1-(2-етил-бутил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
115	3-(4-хлоро-феніл)-1-(5-хлоро-тіофен-2-ілметил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
116	1-(3-бромо-бензил)-3-(4-хлоро-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
117	3-(4-хлоро-феніл)-1-циклогексилметил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
118	3-(4-хлоро-феніл)-1-ізобутил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
119	1-бензо[1,3]діоксол-5-ілметил-3-(4-хлоро-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
120	3-(4-хлоро-феніл)-1-(тетрагідро-піран-4-ілметил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
121	3-(4-хлоро-феніл)-1-(2,6-дифторо-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
123	3-(4-хлоро-феніл)-1-(4-метокси-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
124	3-(4-хлоро-феніл)-1-(3-метил-бутил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
125	3-(4-хлоро-феніл)-1-(2-трифторометил-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-

	азулен;
128	3-(4-хлоро-феніл)-1-(4-метокси-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
134	3-(4-хлоро-феніл)-1-проп-2-ініл-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
135	3-(4-хлоро-феніл)-1-пентафторофенілметил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
137	3-(4-хлоро-феніл)-1-(2,4,6-трифторо-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
138	2-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-1-ілметил]-бензонітрил;
142	3-(4-хлоро-феніл)-1-нафталін-2-ілметил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
144	5-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-1-ілметил]-фуран-2-карбонова кислота, етиловий ефір;
145	3-(4-хлоро-феніл)-1-нафталін-1-ілметил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
147	[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-1-іл]-оцтова кислота, метиловий ефір;
148	2-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-1-іл]-N-метил-ацетамід;
150	3-(4-хлоро-феніл)-1-(3,4,5-триметокси-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
152	3-(4-хлоро-феніл)-1-(2,6-диметил-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
154	1-(3,4-біс-бензилокси-бензил)-3-(4-хлоро-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
156	3-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-1-ілметил]-фенол;
157	4-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-1-ілметил]-фенол;
158	4-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-1-ілметил]-3-метил-фенол;
159	4-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-1-ілметил]-бензол-1,2-діол;
160	4-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-1-ілметил]-2-фторо-фенол;
162	2-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-1-ілметил]-фенол;
165	1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-1-6-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
166	1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-1-6-етил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
167	3-(4-хлоро-феніл)-6-(3,4-диметокси-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
168	1-бутил-3-(4-хлоро-феніл)-6-(3,4-диметокси-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
169	1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-6-(3,4-диметокси-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
170	[1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,6-триаза-азулен-6-іл]-оцтова кислота, метиловий ефір;
171	2-[1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,6-триаза-азулен-6-іл]-етанол;
172	3-(4-хлоро-феніл)-1-феніл-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
173	3-(4-хлоро-феніл)-1-(2-метил-бензил)-4,5,6,7,8,9-гексагідро-1Н-1,2,6-триаза-циклопентациклооктен;
174	3-(4-хлоро-феніл)-1-(2-метил-бензил)-4,5,6,7,8,9-гексагідро-1Н-1,2,7-триаза-циклопентациклооктен;
175	3-(4-хлоро-феніл)-1-(2-метил-бензил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піразоло[3,4-с]піридин;
230	{4-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-1-ілметил]-феніл}-метил-амін;

237	3-(4-хлоро-феніл)-1-циклобутил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
239	3-(4-хлоро-феніл)-1-циклогексил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
254	3-(4-хлоро-феніл)-1-циклогептил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
255	3-(4-хлоро-феніл)-1-циклооктил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
273	1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен, цитратна сіль;
316	3-(4-хлоро-феніл)-1-піридин-4-ілметил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
317	3-(4-хлоро-феніл)-1-піридин-2-ілметил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
319	3-(4-хлоро-феніл)-1-піридин-3-ілметил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
320	4-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-1-ілметил]-бензойна кислота, метиловий ефір;
321	3-(4-хлоро-феніл)-1-(тетрагідро-піран-4-іл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
322	3-(4-хлоро-феніл)-1-(4-метил-циклогексил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
323	{2-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-1-іл]-етил}-диметил-амін;
324	3-(4-хлоро-феніл)-1-(1-окси-піридин-2-ілметил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
325	2-[1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,6-триаза-азулен-6-іл]-апетамід;
326	3-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-1-іл]-пропіонітрил;
332	1-(4-хлоро-бензил)-3-(4-хлоро-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,5-триаза-азулен;
333	3-(4-хлоро-феніл)-1-(4-метил-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,5-триаза-азулен;
334	3-(4-хлоро-феніл)-1-(3,4-дифторо-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,5-триаза-азулен;
335	3-(4-хлоро-феніл)-1-(3-метил-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,5-триаза-азулен;
336	3-(4-хлоро-феніл)-1-(3-фторо-4-метил-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,5-триаза-азулен;
337	3-(4-хлоро-феніл)-1-(4-фторо-3-метил-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,5-триаза-азулен;

Сполуки, яким віддається перевага, котрі являють собою злиті 2-заміщені піразоли, вибираються із групи, що складається із:

ПРИКЛАД	ХІМІЧНА НАЗВА
62	3-(4-хлоро-феніл)-2-метил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
64	3-(4-хлоро-феніл)-2-етил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
66	3-(4-хлоро-феніл)-2-пропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
68	2-бутил-3-(4-хлоро-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
70	3-(4-хлоро-феніл)-2-(2-циклогексил-етил)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
72	3-(4-хлоро-феніл)-2-фенетил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
82	5-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-2-іл]-пентанова кислота, метиловий ефір;
83	5-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-2-іл]-пентанова кислота;
84	5-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-2-іл]-пентан-1-ол;
89	4-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-2-іл]-масляна

	кислота, метиловий ефір;
90	4-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-2-іл]-масляна кислота;
92	4-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-2-іл]-бутан-1-ол;
94	3-(4-хлоро-феніл)-2-(3,4-дифторо-бензил)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
95	3-(4-хлоро-феніл)-2-(4-метил-бензил)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
97	3-(4-хлоро-феніл)-2-(3-фторо-4-метокси-бензил)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
122	3-(4-хлоро-феніл)-2-циклогексилметил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
126	3-(4-хлоро-феніл)-2-(2-метил-бензил)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
127	2-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
129	3-(4-хлоро-феніл)-2-(2,4-дифторо-бензил)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
130	5-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-2-ілметил]-фуран-2-карбонова кислота, етиловий ефір;
131	3-(4-хлоро-феніл)-2-ізобутил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
132	3-(4-хлоро-феніл)-2-(2-метокси-бензил)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
133	2-бензил-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
136	3-(4-хлоро-феніл)-2-тіофен-2-ілметил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
139	3-(4-хлоро-феніл)-2-(5-хлоро-тіофен-2-ілметил)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
140	3-(4-хлоро-феніл)-2-(2,6-дифторо-бензил)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
141	3-(4-хлоро-феніл)-2-(2-трифторометил-бензил)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
143	3-(4-хлоро-феніл)-2-(2-етил-бутил)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
146	2-бензо[1,3]діоксол-5-ілметил-3-(4-хлоро-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
149	3-(4-хлоро-феніл)-2-пентафторофенілметил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
151	3-(4-хлоро-феніл)-2-нафталін-1-ілметил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
153	3-(4-хлоро-феніл)-2-(3,4,5-триметокси-бензил)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
155	2-(3,4-біс-бензилокси-бензил)-3-(4-хлоро-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
161	4-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-2-ілметил]-2-фторо-фенол;
163	4-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-2-ілметил]-3-метил-фенол;
164	2-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-2-ілметил]-фенол;
176	2,3-дифеніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
177	2-циклогексил-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
178	3-(4-хлоро-феніл)-2-циклогексил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
179	2-циклогексил-3-(4-трифторометил-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
180	2-циклопентил-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
181	3-(4-хлоро-феніл)-2-циклопентил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
182	2-циклопентил-3-(4-фторо-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
183	2-(1-етил-пропіл)-3-(3-фторо-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
184	2-(1-етил-пропіл)-3-(4-фторо-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
185	2-(1-етил-пропіл)-3-тіофен-3-іл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;

186	2-(1-етил-пропіл)-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
187	3-(4-хлоро-феніл)-2-(2,2,2-трифторо-етил)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
188	2-(2,2,2-трифторо-етил)-3-(4-трифторометил-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
189	2-ізопропіл-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
190	3-(4-фторо-феніл)-2-ізопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
191	2-(1-етил-пропіл)-3-тіофен-2-іл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
192	2-циклопентил-3-тіофен-3-іл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
193	2-етил-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
194	2-етил-3-(4-фторо-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
195	2-етил-3-тіофен-2-іл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
196	2-(3-хлоро-феніл)-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
197	2-(3-фторо-феніл)-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
198	2-(2-хлоро-феніл)-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
199	2-феніл-3-тіофен-2-іл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
200	3-(4-фторо-феніл)-2-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
201	3-(4-хлоро-феніл)-2-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
202	3-(3-хлоро-феніл)-2-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
203	2-феніл-3-р-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
204	2,3-дифеніл-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[4,3-с]піридин;
205	3-феніл-2-(3-трифторометил-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
206	3-(4-метокси-феніл)-2-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
207	2-(4-хлоро-феніл)-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
208	6-метил-2,3-дифеніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
209	2-ізопропіл-3-р-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
210	3-(4-етил-феніл)-2-ізопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
211	3-(4-хлоро-феніл)-2-ізопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
212	4-(2-ізопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен-3-іл)-бензонітрил;
213	2-ізопропіл-3-(4-трифторометил-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
214	2-етил-3-р-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
215	2-трет-бутил-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
216	2-трет-бутил-3-(4-фторо-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
217	2-циклопентил-3-р-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
218	2-циклопентил-3-(4-трифторометил-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
219	3-(3-хлоро-феніл)-2-циклопентил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
220	2-циклопентил-3-(4-метокси-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
221	2-(3,3-диметил-циклопентил)-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
222	2-(3,3-диметил-циклопентил)-3-(4-фторо-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
223	3-(4-хлоро-феніл)-2-(3,3-диметил-циклопентил)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;



234	2-трет-бутил-3-тіофен-3-іл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
235	2-трет-бутил-3-фуран-3-іл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
236	2-циклопентил-3-(3,4-дифторо-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
238	3-(4-хлоро-феніл)-2-циклобутил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
240	2-трет-бутил-3-тіофен-2-іл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
241	3-(3-хлоро-4-фторо-феніл)-2-циклопентил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
242	2-ізопропіл-3-(4-метокси-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
243	2-ізопропіл-3-(4-трифторометокси-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
244	2-ізопропіл-3-(4-ізопропіл-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
245	3-(4-трет-бутил-феніл)-2-ізопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
246	2-ізопропіл-3-м-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
247	2-ізопропіл-3-о-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
248	3-(3,4-дихлоро-феніл)-2-ізопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
249	2-бензил-3-(4-фторо-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
250	2-ізопропіл-3-тіофен-2-іл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
251	3-(2-хлоро-феніл)-2-ізопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
252	1-[4-(2-ізопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен-3-іл)-феніл]-етанон;
253	2-ізопропіл-3-(4-нітро-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
256	2-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,5-триаза-азулен;
257	2-етил-3-(4-етил-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
258	4-(2-етил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен-3-іл)-бензонітрил;
259	3-(4-фторо-феніл)-2-ізопропіл-6-метил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
260	3-(4-фторо-феніл)-2,6-діізопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
261	2-етил-3-(4-ізопропіл-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
262	2-етил-3-(4-метокси-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
263	2-етил-3-(4-трифторометил-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
264	2-етил-3-о-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
265	3-(2-хлоро-феніл)-2-етил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
266	2-етил-3-(2-фторо-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
267	3-(2,4-дихлоро-феніл)-2-ізопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
268	[4-(2-етил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен-3-іл)-феніл]-диметил-амін;
269	6-бензил-3-(4-фторо-феніл)-2-ізопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
270	3-(4-фторо-феніл)-2-ізопропіл-6-(3-феніл-пропіл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
271	3-(4-фторо-феніл)-2-ізопропіл-6-фенетил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен; та
272	3-(4-фторо-феніл)-2-ізопропіл-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір;
274	3-(4'-хлоро-біфеніл-4-іл)-2-(2,2,2-трифторо-етил)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
275	3-(4'-хлоро-біфеніл-4-іл)-2-циклопентил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
276	2-циклобутил-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
277	2-циклобутил-3-(4-фторо-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
278	2-циклобутил-3-р-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
279	2-циклобутил-3-(4-трифторометил-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
280	4-(2-циклобутил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен-3-іл)-бензонітрил;
281	2-циклопропіл-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
282	2-циклопропіл-3-(4-фторо-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;

283	2-(1-етил-пропіл)-3-(4-фторо-3-метил-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
284	2-циклопропіл-3-р-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
285	2-циклопропіл-3-тіофен-3-іл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
286	4-(2-циклопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен-3-іл)-бензонітрил;
287	6-бензил-2-ізопропіл-3-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[3,4-с]піридин;
288	2-ізопропіл-3-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[3,4-с]піридин;
289	6-бензил-2-ізопропіл-3-тіофен-3-іл-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[3,4-с]піридин;
290	6-бензил-2-ізопропіл-3-р-толіл-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[3,4-с]піридин;
291	6-бензил-3-(4-фторо-феніл)-2-ізопропіл-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[3,4-с]піридин;
292	3-(4-фторо-феніл)-2-ізопропіл-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[3,4-с]піридин;
293	2-ізопропіл-3-р-толіл-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[3,4-с]піридин;
294	2-циклопентил-3-(4-фторо-феніл)-5,5,7,7-тетраметил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
295	2-циклопентил-5,5,7,7-тетраметил-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
296	2-ізопропіл-5,5,7,7-тетраметил-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
297	3-(4-фторо-феніл)-2-ізопропіл-5,5,7,7-тетраметил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
298	2-втор-бутил-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
299	2-втор-бутил-3-(4-фторо-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
300	2-втор-бутил-3-р-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
301	2-втор-бутил-3-(4-трифторометил-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
302	2-циклопентил-3-(4-фторо-феніл)-6-метил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
303	4-(2-ізопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен-3-іл)-бензамід;
304	2-ізопропіл-3-[4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
305	6-бензил-3-(4-фторо-феніл)-2-ізопропіл-8-метил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
306	3-(4-фторо-феніл)-2-ізопропіл-8-метил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
307	3-(4-фторо-феніл)-2-ізопропіл-4-метил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
308	2-циклопентил-3-(4-фторо-феніл)-7-метил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
309	2-циклопентил-3-(4-фторо-феніл)-5-метил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
310	2-циклопентил-7-метил-3-р-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
311	2-ізопропіл-7-метил-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
312	2-ізопропіл-5-метил-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
313	3-(4-фторо-феніл)-2-ізопропіл-7-метил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
314	3-(4-фторо-феніл)-2-ізопропіл-5-метил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
315	2-ізопропіл-7-метил-3-р-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
318	3-(4-хлоро-феніл)-2-піридин-2-ілметил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
327	3-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-2-іл]-пропіонітрил;
328	3-(4-хлоро-феніл)-2-циклопентил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
329	3-(4-хлоро-феніл)-2-циклооктил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
330	3-(4-хлоро-феніл)-2-(4-метил-циклогексил)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
331	2-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-2,4,5,6-тетрагідро-піроло[3,4-с]піразол; та
338	3-(4-фторо-феніл)-2-ізопропіл-5,7-диметил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;

В іншому варіанті даного винаходу сполуки, яким віддається перевага, вибираються із групи, що складається із:

ПРИКЛАД	ХІМІЧНА НАЗВА
59	1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
74	3-(4-хлоро-феніл)-1-(3-метил-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
75	3-(4-хлоро-феніл)-1-(4-фторо-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
76	3-(4-хлоро-феніл)-1-(3-фторо-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
103	3-(4-хлоро-феніл)-1-тіофен-2-ілметил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
104	1-бензил-3-тіофен-2-іл-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
108	3-(4-хлоро-феніл)-1-(2,4-дифторо-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
160	4-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-1-ілметил]-2-фторо-фенол;
165	1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-6-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
166	1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-6-етил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
214	2-етил-3-р-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
257	2-етил-3-(4-етил-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен; та
273	1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен, цитратна сіль.

Ще в одному варіанті даного винаходу сполуки, яким віддається перевага, вибираються із групи, що складається із:

ПРИКЛАД	ХІМІЧНА НАЗВА
131	3-(4-хлоро-феніл)-2-ізобутил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
133	2-бензил-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
177	2-циклогексил-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
178	3-(4-хлоро-феніл)-2-циклогексил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
181	3-(4-хлоро-феніл)-2-циклопентил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
182	2-циклопентил-3-(4-фторо-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
183	2-(1-етил-пропіл)-3-(3-фторо-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
184	2-(1-етил-пропіл)-3-(4-фторо-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
186	2-(1-етил-пропіл)-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
191	2-(1-етил-пропіл)-3-тіофен-2-іл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
215	2-трет-бутил-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
216	2-трет-бутил-3-(4-фторо-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
217	2-циклопентил-3-р-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
218	2-циклопентил-3-(4-трифторометил-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
220	2-циклопентил-3-(4-метокси-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
236	2-циклопентил-3-(3,4-дифторо-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
238	3-(4-хлоро-феніл)-2-циклобутил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
241	3-(3-хлоро-4-фторо-феніл)-2-циклопентил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
242	2-ізопропіл-3-(4-метокси-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
277	2-циклобутил-3-(4-фторо-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
278	2-циклобутил-3-р-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
279	2-циклобутил-3-(4-трифторометил-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
284	2-циклопропіл-3-р-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
300	2-втор-бутил-3-р-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
302	2-циклопентил-3-(4-фторо-феніл)-6-метил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
306	3-(4-фторо-феніл)-2-ізопропіл-8-метил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен; та
310	2-циклопентил-7-метил-3-р-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;

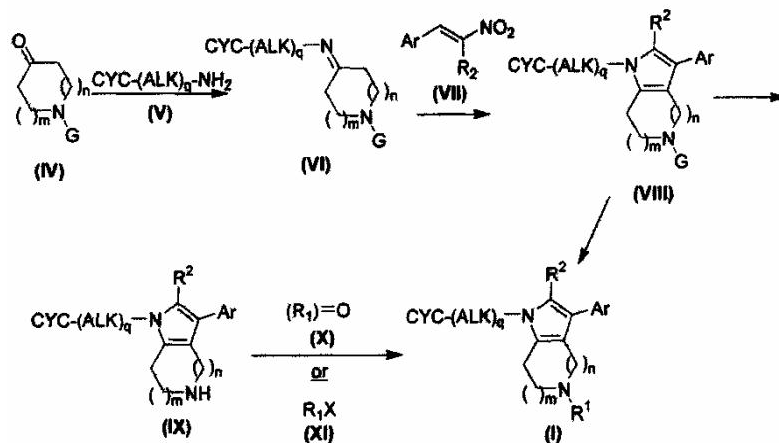
Ще в одному варіанті даного винаходу сполуки, яким віддається перевага, вибираються із групи, що складається із:

ПРИКЛАД	ХІМІЧНА НАЗВА
47	1-бензил-3-(4-фторо-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
64	3-(4-хлоро-феніл)-2-етил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
118	3-(4-хлоро-феніл)-1-ізобутил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
180	2-циклопентил-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
190	3-(4-фторо-феніл)-2-ізопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
192	2-циклопентил-3-тіофен-3-іл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
209	2-ізопропіл-3-р-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
210	3-(4-етил-феніл)-2-ізопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
211	3-(4-хлоро-феніл)-2-ізопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
212	4-(2-ізопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен-3-іл)-бензонітрил;
213	2-ізопропіл-3-(4-трифторометил-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
232	2-циклопентил-3-фуран-3-іл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
233	2-циклопентил-3-тіофен-2-іл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
284	2-циклопропіл-3-р-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;
300	2-втор-бутил-3-р-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен; та
315	2-ізопропіл-7-метил-3-р-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен;

Особливості та переваги даного винаходу очевидні звичайному фахівцеві у даній галузі. Базуючись на поданому розкритті, включаючи стислий виклад, детальний опис, рівень техніки, приклади та формулу винаходу, звичайний фахівець у даній галузі буде спроможний зробити модифікації та адаптації до різних умов та застосувань. На описані тут публікації робляться повні посилання.

Злиті гетероциклічні сполуки формул (I), (II) та (III) можуть бути одержані за рядом реакційних схем. Доступ до сполук формули (I) описаний на Схемі 1. Одержання сполук формули (II) описано на Схемах 2, 3, 5 та 6. Синтез сполук формули (III) поданий на Схемах 3 та 4. Фахівцям у даній галузі зрозуміло, що деякі сполуки більш вигідно одержувати з використанням однієї схеми, ніж іншої.

Схема 1



З посиланням на Схему 1, сполуки формули (I) можуть бути одержані зі сполук формули (IV). Амінна складова у сполуках формули (IV) може бути відповідним чином захищена, як показано замісником G, як алкілом або бензиламіном, амідом, карбаматом або іншими групами, такими як ті, що описані у книзі ["Protecting Groups in Organic Synthesis", 3rd ed.; T.W. Green and P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, 1999] (G являє собою -Cl, алкіл, -COOCl, алкіл, -(C=O)C, алкіл або бензил, незаміщений або заміщений -OCl, алкілом чи -Cl, алкілом). Захисною групою, якій віддається перевага, є t-бутил карбаматна (Boc) група. Карбонільна функціональна група сполуки (IV) може оброблятися первинним аміном типу (V) у придатному

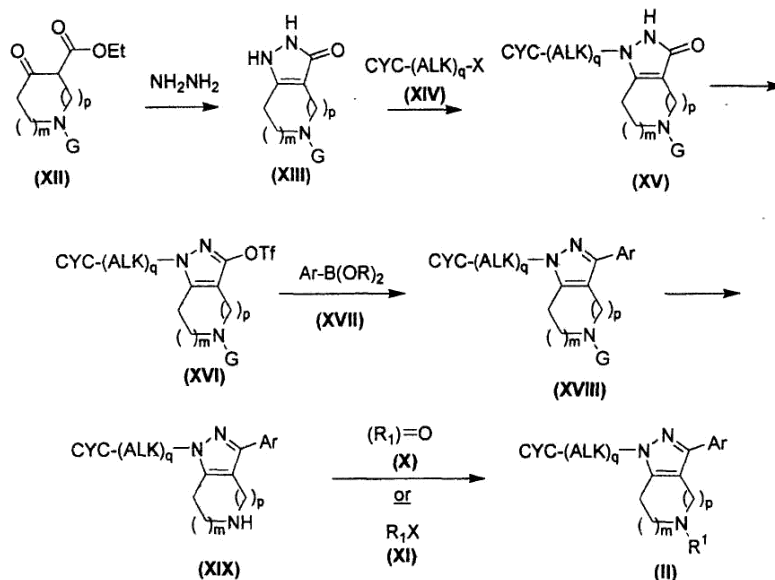
розчиннику, такому як THF, толуол, бензол, метанол або етанол, при температурах у межах 20-110°C з вилученням води або за допомогою апарату Діна-Старка (Dean-Stark), або шляхом введення осушника, такого як SiO₂, MgSO₄, CuSO₄, Ti(O-iPr)₄ або 4 Å молекулярних сит, з одержанням відповідних імінів типу (VI). Розчинниками, яким віддається перевага, є толуол та етанол, а осушниками, яким віддається перевага, є SiO₂ та 4 Å молекулярні сита. Фахівцеві у даній галузі зрозуміло, що іміни формули (VI), котрі існують у вигляді кількох енамічних таутомерів, дадуть при обробці нітроолефіном типу (VII) регіоізомери, у залежності від структури сполуки формули (IV). Захисна група на азоті може бути вилучена з використан-

ням загально прийнятих методів, або, у залежності від типу задіяної групи, прямо перетворена у сполуки формули (I). Більш конкретно, група, така як *t*-бутил карбамат, може бути вилучена за допомогою кислоти, такої як трифторооцтова кислота або хлористоводнева кислота, і такої подібної, у розчиннику, такому як CH_2Cl_2 , етанол або метанол, з одержанням сполук формули (IX). Загалом, зрозуміло, що сполуки формули (IX) представляють підмножину сполук формули (I), де R^1 дорівнює H. Сполуки формули (IX) та (I) можуть бути перетворені у свої відповідні солі з використанням методів, що відомі фахівцям у даній галузі.

Сполуки, такі як (I), можуть бути отримані зі сполук типу (IX) з використанням звичайних синтетичних методів, таких як алкілювання або відновлювальне амінування. Так, обробка сполук формули (IX) сполукою формули (X), що містить карбонільну групу, у присутності відновника, такого

як NaBH_4 , NaBH_3CN , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ або газуватого водню, у присутності каталізатора, у розчиннику, такому як CH_2Cl_2 , DCE, THF, етанол, метанол або подібного, приведе до утворення сполук формули (I). Фахівцям у даній галузі зрозуміло, що може виникнути потреба у додаванні кислоти для зниження pH реакційної суміші до величин менше 7. Приклади кислот можуть включати AcOH , $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$, трифторооцтову кислоту або хлористоводневу кислоту і таке подібне. Крім того, сполуки, такі як (IX), можуть оброблятися алкілювальним агентом типу (XI). Наприклад, обробка алкіл хлоридом, бромідом, йодидом, мезилатом або тозилатом (де X являє собою Cl, Br, I, Oms, Ots або подібне), у розчиннику, такому як DMF, DMA, THF або етанол, і у присутності основи, такої як NaHCO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 або Cs_2CO_3 , приведе до утворення сполук формули (I).

Схема 2

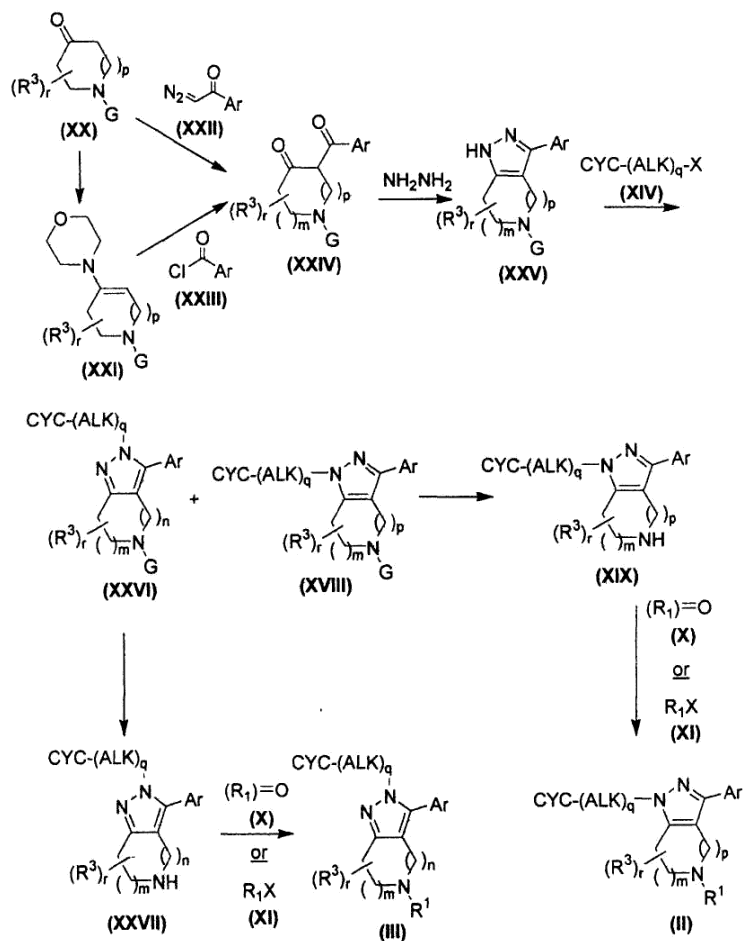


з посиланням на Схему 2, сполуки формули (II) можуть бути одержані зі сполук формули (XII). Як і на Схем 1, амінна складова у сполуках формули (XII) може бути придатним чином захищена, як показано замісником G, як алкілом або бензиламіном, амідом, карбаматом або іншими групами, такими як ті, що описані у книзі ["Protecting Groups in Organic Synthesis", 3rd ed; T.W. Green and P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, 1999]. Захисною групою, якій віддається перевага, є *t*-бутил карбаматна (Boc) група. Конденсація гідрозину зі сполуками формули (XII) у розчиннику, такому як метанол, етанол, ізопропанол або *t*-бутиловий спирт, при температурах у межах від 20 до 80°C приведе до утворення сполук типу (XIII). Фахівцям у даній галузі зрозуміло, що сполуки формули (XIII) можуть існувати у більше ніж одній резонансній формі. Більш конкретно, сполуки формули (XIII) є таутомерними з відповідними 3-гідроксипіразолами. Сполуки, такі як (XIII), можуть оброблятися алкілювальним агентом, таким як формули (XIV), з утворенням сполук типу (XV). Наприклад, обробка алкіл або бензил хлоридом, бромідом, йодидом,

мезилатом або тозилатом (де X являє собою Cl, Br, I, Oms, Ots або подібне), у DMF, DMA, THF або етанолі, у присутності основи, такої як NaHCO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , NaH , калій трет-бутоксид або CS_2CO_3 , приведе до утворення сполук формули (XV). Фахівцям у даній галузі зрозуміло, що алкілювання сполук формули (XIII) може дати регіоізомери. Сполуки типу (XV) можуть бути перетворені у попередника для реакцій сполучення з утворенням поперечних зв'язків, що каталізуються перехідними металами, таких як реакції сполучення Штіле (Stille), Сузукі (Suzuki), Негіші (Negishi) або інші, відомі фахівцям у даній галузі. Наприклад, обробка POCl_3 , PCl_3 , PCl_5 , PBr_3 або POBr_3 може дати відповідні 3-галопіразоли. Метод, якому віддається перевага, включає обробку агентом трифлатування, таким як трифторометансульфоновий ангідрид або N-фенілтрифторометансульфонімід, у DCE, CH_2Cl_2 , THF або подібному, у присутності основи, такої як піридин, триетиламін або діізопропілетиламін, з одержанням піразольних трифлатів формули (XVI). Обробка трифлатів формули (XVI) борорга-

нічною сполукою формули (XVII) у присутності каталізатора, такого як $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{PdCl}_2(\text{Po-tol}_3)_2$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ або $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, у розчиннику, такому як THF, 1,4-діоксан, DMA, DMF, DME, толуол, суміші толуол/етанол, або толуол/ H_2O , у присутності основи, такої як Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , K_3PO_4 , KF, CsF, KOAc або подібної, приведе до утворення сполук формули (XVIII). Каталізаторами, яким віддається перевага, є $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ та $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, з добавками або без них, такими як dppf та каталітичний Bu_2NBr . Розчинниками, яким віддається перевага, є THF, 1,4-діоксан, толуол та суміші толуол/ H_2O , з основами, яким віддається перевага, такими як Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 та K_3PO_4 . Захисна група на азоті сполук формули (XVIII) може бути вилучена з використанням загально прийнятих методів, які відомі фахівцям у даній галузі. Більш конкретно, група, така як t-бутил карбамат, може бути вилучена за допомогою кислоти, такої як трифторооцтова кислота або хлористоводнева кислота, і такої подібної, у розчиннику, такому як CH_2Cl_2 , етанол або метанол, з одержанням сполук формули (XIX). Сполуки формули (XIX) або (II) можуть бути перетворені у свої відповідні солі з використанням способів, що відомі фахівцям у даній галузі. Наприклад, аміни формули (XIX) можуть бути оброблені лимонною кислотою у розчиннику, такому як мета-

Схема 3



нол, з утворенням відповідного цитрату. Загалом, зрозуміло, що сполуки формули (XIX) представляють підмножину сполук формули (II), де R^1 дорівнює H.

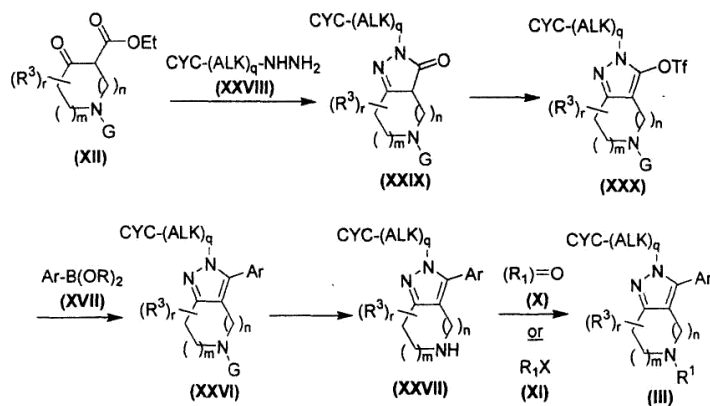
Сполуки, такі як (II), можуть бути отримані зі сполук типу (XIX) з використанням звичайних синтетичних методів, таких як алкілювання або відновлювальне амінування. Так, обробка сполук формули (XIX) сполукою формули (X), що містить карбонільну групу, у присутності відновника, такого як NaBH_4 , NaBH_3CN , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ або газуватого водню, у присутності каталізатора, у розчиннику, такому як CH_2Cl_2 , DCE, THF, етанол, метанол або подібного, приведе до утворення сполук формули (II). Фахівцям у даній галузі зрозуміло, що може виникнути потреба у додаванні кислоти для зниження рН реакційної суміші до величин менше 7. Приклади кислот можуть включати AcOH , $\text{Ti}(\text{O-iPr})_4$, трифторооцтову кислоту або хлористоводневу кислоту і таке подібне. Крім того, сполуки, такі як (XIX), можуть оброблятися алкілювальним агентом типу (XI). Наприклад, обробка алкіл хлоридом, бромідом, йодидом, мезилатом або тозилатом (де X являє собою Cl, Br, I, Oms, Ots або подібне), у розчиннику, такому як DMF, DMA, THF або етанол, і у присутності основи, такої як NaHCO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 або Cs_2CO_3 , приведе до утворення сполук формули (II).

З посиланням на Схему 3, сполуки формул (II), (III), (XXVII) та (XXVIII) можуть бути одержані як описано. Амінна складова у сполуках формули (XX) може бути відповідним чином захищена, як показано замісником G, як алкілом або бензиламіном, амідом, карбаматом або іншими групами, такими як ті, що описані у книзі ["Protecting Groups in Organic Synthesis", 3rd ed.; T.W. Green and P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, 1999]. Захисною групою, якій віддається перевага, є t-бутил карбаматна (Boc) група. Карбонільна функціональна група сполуки (XX) може оброблятися насиченим вторинним аміном, таким як морфолін, у придатному розчиннику, такому як толуол або бензол, при температурах у межах 20-110°C з вилученням води за допомогою апарату Діна-Старка (Dean-Stark), з використанням або без використання кислотного каталізатора, такого як TsOH, з одержанням відповідних енамінів типу (XXI). Фахівцям у даній галузі зрозуміло, що енаміни типу (XXI) можуть існувати у вигляді кількох енаміних регіоізомерів, у залежності від структури сполуки формули (XX). Обробка енамінів (XXI) бензоїлхлоридом приведе до утворення дикетонів сполук формули (XXIV). Крім того, карбонільна функціональна група сполуки (XX) може оброблятися діазокетоном у присутності кислоти Льюїса, такої як BF₃, з прямим одержанням дикетонів сполук (XXIV). Конденсація гідразину зі сполуками формули (XXIV) у розчиннику типу метанолу, етанолу, ізопропанолу або t-бутилового спирту при температурах у межах від 20 до 80°C приведе до утворення піразольних сполук типу (XXV). Сполуки, такі як (XXV), можуть оброблятися алкілувальним агентом формули (XIV). Наприклад, обробка алкіл- або бензилхлоридом, бромідом, йодидом, мезилатом або тозилатом (де X являє собою Cl, Br, I, Oms, Ots або подібне), у DMF, DMA, THF або етанолі, у присутності основи, такої як NaHCO₃, Na₂CO₃, NaNH, калій трет-бутоксид, K₂CO₃ або Cs₂CO₃, приведе до утворення суміші сполук формул (XXVI) та (XVIII). Фахівцям у даній галузі відомо, що суміш сполук

формул (XXVI) та (XVIII) може бути розділена методами хроматографії або кристалізації. Захисна група на азоті може бути вилучена з використанням загально прийнятих методів, які відомі фахівцям у даній галузі. Більш конкретно, група, така як t-бутил карбамат, може бути вилучена від сполук формул (XXVI) та (XVIII) за допомогою кислоти, такої як трифторооцтова кислота або хлористоводнева кислота, і такої подібної, у розчиннику, такому як CH₂Cl₂, етанол або метанол, з одержанням сполук формули (XXVII) та (XIX), відповідно. Сполуки формул (XXVII), (XIX), (II) або (III) можуть бути перетворені у свої відповідні солі з використанням способів, що відомі фахівцям у даній галузі. Загалом, зрозуміло, що сполуки формул (XXVII) та (XIX) представляють підмножину сполук формул (III) та (II), відповідно, де R¹ дорівнює H.

Сполуки, такі як (II) та (III), можуть бути отримані зі сполук формул (XIX) та (XXVII), відповідно, з використанням звичайних синтетичних методів, таких як алкілування або відновлювальне амінування. Так, обробка сполук формули (XIX) сполукою формули (X), що містить карбонільну групу, у присутності відновника, такого як NaBH₄, NaBH₃CN, NaBH(OAc)₃ або газуватого водню, у присутності каталізатора, у розчиннику, такому як CH₂Cl₂, DCE, THF, етанол, метанол або подібного, приведе до утворення сполук формули (II). Фахівцям у даній галузі зрозуміло, що може виникнути потреба у додаванні кислоти для зниження pH реакційної суміші до величин менше 7. Приклади кислот можуть включати AcOH, Ti(O-iPr)₄, трифторооцтову кислоту або хлористоводневу кислоту і таке подібне. Крім того, сполуки, такі як (XIX), можуть оброблятися алкілувальним агентом типу (XI). Наприклад, обробка алкіл хлоридом, бромідом, йодидом, мезилатом або тозилатом (де X являє собою Cl, Br, I, Oms, Ots або подібне), у розчиннику, такому як DMF, DMA, THF або етанол, у присутності основи, такої як NaHCO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃ або Cs₂CO₃, приведе до утворення сполук формули (II).

Схема 4



З посиланням на Схему 4, сполуки формули (III) можуть бути одержані як окреслено. Амінна складова у сполуках формули (XII) може бути відповідним чином захищена, як показано замісником G, як алкілом або бензиламіном, амідом, карбама-

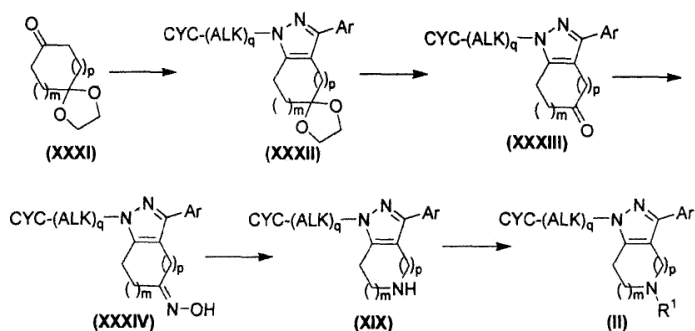
том або іншими групами, такими як ті, що описані у книзі ["Protecting Groups in Organic Synthesis", 3rd ed.; T.W. Green and P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, 1999]. Конденсація алкіл або арил гідразину типу (XXVIII), або його солі, зі сполуками формули

(XII) у розчиннику, такому як метанол, етанол, ізопропанол або *t*-бутиловий спирт, при температурах у межах від 20 до 80°C, з використанням або без використання основи, такої як NaHCO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , триетиламіну або діізопропілетиламіну, приводить до утворення сполук формули (XXIX). Розчинниками, яким віддається перевага, є етанол та *t*-бутиловий спирт, а основами, яким віддається перевага, є триетиламін та діізопропілетиламін. Сполуки формули (XXIX) можуть бути перетворені у попередника для реакцій сполучення з утворенням поперечних зв'язків, що каталізуються перехідними металами, таких як реакції сполучення Штіле (Stille), Сузукі (Suzuki), Негіші (Negishi) або інші, відомі фахівцям у даній галузі. Наприклад, обробка POCl_3 , PCl_3 , PCl_5 , PBr_3 або POBr_3 може дати відповідні 3-галопіразоли. Метод, якому віддається перевага, включає обробку агентом трифлатування, таким як трифторометансульфоновий ангідрид або *N*-фенілтрифторометансульфонід, у DCE, CH_2Cl_2 , THF або подібному, у присутності основи, такої як піридин, триетиламін або діізопропілетиламін, з одержанням піразольних трифлатів формули (XXX). Обробка трифлатів формули (XXX) борорганічною сполукою формули (XVII) у присутності каталізатора, такого як $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCh}(\text{PPh}_3)_2$, $\text{PdCl}_2(\text{Po-tol}_3)_2$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ або $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, у розчиннику, такому як THF, 1,4-діоксан, DMA, DMF, DME, толуол, суміші толуол/етанол, або толуол/ H_2O , у присутності основи, такої як Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , K_3PO_4 , KF, CsF, KOAc або подібної, приведе до утворення сполук формули (XXV). Каталізаторами, яким віддається перевага, є $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ та $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, з добавками або без них, такими як dppf та каталітичний Bu_4NBf_4 . Розчинниками, яким віддається перевага, є THF, 1,4-діоксан, толуол та суміші толуол/ H_2O , з основами, яким віддається перевага, такими як Na_2CO_3 ,

K_2CO_3 , Cs_2CO_3 та K_3PO_4 . Захисна група на азоті сполук формули (XXVI) може бути вилучена з використанням загально прийнятих методів, які відомі фахівцям у даній галузі. Більш конкретно, група, така як *t*-бутил карбамат, може бути вилучена за допомогою кислоти, такої як трифторооцтова кислота або хлористоводнева кислота, і такої подібної, у розчиннику, такому як CH_2Cl_2 , етанол або метанол, з одержанням сполук формули (XXVII). Сполуки формули (XXVII) або (III) можуть бути перетворені у свої відповідні солі з використанням способів, що відомі фахівцям у даній галузі. Загалом, зрозуміло, що сполуки формули (XXVI) представляють підмножину сполук формули (III), де R^1 дорівнює H.

Сполуки, такі як (III), можуть бути отримані зі сполук типу (XXVII) з використанням звичайних синтетичних методів, таких як алкілювання або відновлювальне амінування. Так, обробка сполук формули (XXVII) сполукою формули (X), що містить карбонільну групу, у присутності відновника, такого як NaBH_4 , NaBH_3CN , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ або газуватого водню, у присутності каталізатора, у розчиннику, такому як CH_2Cl_2 , DCE, THF, етанол, метанол або подібного, приведе до утворення сполук формули (III). Фахівцям у даній галузі зрозуміло, що може виникнути потреба у додаванні кислоти для зниження pH реакційної суміші до величин менше 7. Приклади кислот можуть включати AcOH , $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$, трифторооцтову кислоту або хлористоводневу кислоту і таке подібне. Крім того, сполуки, такі як (XXVII), можуть оброблятися алкілювальним агентом типу (XI). Наприклад, обробка алкіл хлоридом, бромідом, йодидом, мезилатом або тозилатом (де X являє собою Cl, Br, I, Oms, Ots або подібне), у розчиннику, такому як DMF, DMA, THF або етанол, у присутності основи, такої як NaHCO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 або Cs_2CO_3 , приведе до утворення сполук формули (III).

Схема 5



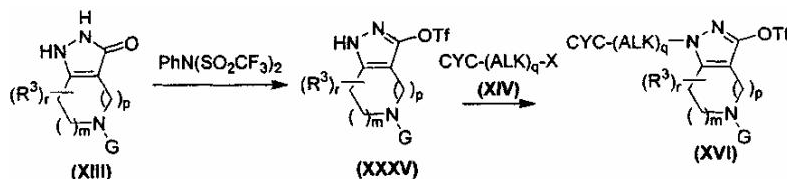
З посиланням на Схему 5, в альтернативному варіанті, сполуки формули (II) можуть бути одержані із кетону формули (XXXI). Кетон формули (XXXI) може бути перетворений у піразол формули (XXXII) згідно з процедурою, що зображена на Схемі 3 для перетворення сполуки формули (XX) у сполуку формули (XVIII). Сполука формули (XXXII) може бути одержана зі сполуки формули (XXXI) шляхом обробки водною кислотою. Наприклад, обробка сполуки формули (XXXII) HCl у водному THF при підвищених температурах приведе

до утворення сполук формули (XXXIII). Кетон формули (XXXIII) може бути перетворений в оксим формули (XXXIV) шляхом обробки гідроксиламіном, краще, гідроксиламіном у піридині. Сполуки формули (XXXIV) можуть існувати у вигляді єдиного ізомеру або суміші стереоізомерів. Обробка оксиму формули (XXXIV) гідридним відновником може дати сполуки формули (XIX). У варіанті, якому віддається перевага, відновлювальним агентом слугує діізобутиламоній гідрід у CH_2Cl_2 . Перетворення сполук формули (XIX) у сполуки формули

(II) може проводитись з використанням методів,

що описані на Схемі 3.

Схема 6



З посиланням на Схему 6, в альтернативному варіанті, сполуки формули (XIX) можуть також бути одержані як окреслено. Амінна складова у сполуках формули (XIII) може бути відповідним чином захищена, як показано замісником G, як алкілом або бензиламіном, амідом, карбаматом або іншими групами, такими як ті, що описані у книзі ["Protecting Groups in Organic Synthesis", 3rd ed.; T.W. Green and P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, 1999]. Краще, коли послідовність, окреслена на Схемі 6, застосовується для сполук, де $p=1$, $m=2$, і G=t-бутил карбамойл. Обробка піразолонів формули (XIII) агентом трифлатування, таким як N-фенілтрифторометансульфонімід або трифторометансульфоновий ангідрид, у піридині або іншій нуклеофільній аміній основі дає піразольні трифлати формули (XXXV). Сполуки, такі як (XXXV), можуть оброблятися алкілювальним агентом формули (XIV). Наприклад, обробка алкіл або бензил хлоридом, бромідом, йодидом, мезилатом або тозилатом (де X являє собою Cl, Br, I, Oms, Ots або подібне), у DMF, DMA, THF або етанолі, у присутності основи, такої як NaHCO_3 , Na_2CO_3 , NaH , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 або калій трет-бутоксид, приведе до утворення сполук формули (XVI). Краще, коли алкілювання здійснюється з використанням алкілювальних агентів, таких як бензилбромід, у присутності придатної основи, такої як калій трет-бутоксид. Піразоли формули (XVI) можуть бути застосовані далі, як описано на Схемі 2, з одержанням сполук формул (XIX) та (II).

Сполуки даного винаходу являють собою модулятори серотонінових рецепторів, і як такі корисні у лікуванні хворобливих станів, що опосередковані серотоніном. Зокрема, дані сполуки можуть бути використані у запобіганні або лікуванні розладів центральної нервової системи, таких як розлади сну, депресія/тривога, генералізованої тривоги розлад, шизофренія, біполярні розлади, психотичні розлади, обсесивно-компульсивний розлад, розлади настрою, посттравматичний стрес та інші пов'язані зі стресом розлади, мігрень, біль, розлади харчування, ожиріння, сексуальна дисфункція, метаболічні розлади, гормональний дисбаланс, зловживання алкоголем, адиктивні розлади, нудота, запалення, гіпертензія, опосередкована дією центральної нервової системи, розлади сну/неспання, розлад нормального циркадного ритму та його аномалії. Дані сполуки можуть бути також використані у запобіганні та лікуванні гіпотензії, периферичних васкулярних розладів, серцево-судинної недостатності, ниркових розладів, рухової функції шлунка, діареї, синдрому роз'ятреної товстої кишки, розладів подразливого кишечника, ішемії, септичного шоку,

нетримання сечі та інших розладів, пов'язаних зі шлунково-кишковою та судинною системами. Крім того, сполуки даного винаходу можуть використовуватись у запобіганні або лікуванні множини очних розладів, включаючи глаукому, ретробульбарний неврит, діабетичну ретинопатію, ретинальний набряк та старечу дегенерацію жовтої плями.

Сполуки даного винаходу є 5-HT₇ модуляторами і багато з них є 5-HT₇ антагоністами. Як такі, дані сполуки корисні у лікуванні хворобливих станів, опосередкованих 5-HT₇. Коли дані сполуки мають значну 5-HT₇ антагоністичну активність, вони можуть бути особливо корисними у запобіганні або лікуванні депресії/тривоги, порушень сну/неспання, розладу нормального циркадного ритму, мігрені, нетримання сечі, рухової функції шлунка та розладів подразливого кишечника.

Багато сполук даного винаходу є 5-HT₂ модуляторами і багато є 5-HT₂ антагоністами. Як такі, дані сполуки корисні у лікуванні хвороб та станів, що опосередковані 5-HT₂. Коли дані сполуки мають значну 5-HT₂ антагоністичну активність, вони можуть бути особливо корисними у запобіганні або лікуванні депресії/тривоги, генералізованої тривоги розладу, шизофренії, біполярних розладів, психотичних розладів, обсесивно-компульсивного розладу, розладів настрою, посттравматичних стресів, розладів сну, сексуальної дисфункції, розладів харчування, мігрені, адиктивних розладів та периферичних васкулярних розладів.

Передбачається, що сполуки даного винаходу можуть застосовуватись за пероральною або парентеральною схемами, включаючи внутрішньовенне, внутрішньом'язове, інтраперитонеальне, підшкірне, ректальне і місцеве застосування, та інгаляцію. Для перорального застосування сполуки даного винаходу загалом запроваджуються у формі таблеток або капсул, або як водний розчин чи суспензія. Таблетки для перорального застосування можуть включати активний інгредієнт, змішаний з фармацевтично прийнятними наповнювачами, такими як інертні розріджувачі, дезінтегратори, зв'язувальні речовини, мастила, підсолоджувачі, ароматизатори, барвники та консерванти. Придатні інертні розріджувачі включають карбонати натрію та кальцію, фосфати натрію та кальцію та лактозу. Придатними дезінтеграторами є кукурудзяний крохмаль та альгінова кислота. Зв'язувальні речовини можуть включати крохмаль та желатин. Мастилами, якщо вони присутні, загалом слугують стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. При потребі, таблетки можуть бути покриті матеріалом, таким як гліцерил моностеарат або гліцерил дистеарат, для затримки абсорбції у шлунково-кишковому тракті. Капсули для пе-

рорального застосування включають тверді желатинові капсули, в яких активний інгредієнт змішаний з твердим розріджувачем, та м'які желатинові капсули, де активний інгредієнт змішаний з водою або олією, такою як арахісова олія, рідкий парафін або оливкова олія. Для внутрішньом'язового, інтраперитонеального, підшкірного та внутрішньовенного застосування сполуки даного винаходу запроваджуються, загалом, у вигляді стерильних водних розчинів або суспензій, з встановленими відповідними рН та ізотонічністю. Придатні водні носії включають розчин Рінгера (Ringer) та ізотонічний хлорид натрію. Водні суспензії згідно з даним винаходом можуть включати суспендуючі агенти, такі як похідні целюлози, альгінат натрію, полівінілпіролідон та трагакант, і змочувальний агент, такий як лецитин. Придатні консерванти для водних суспензій включають етил та η -пропіл р-гідроксибензоат.

Ефективні дози сполук даного винаходу можуть бути встановлені з використанням звичайних способів. Специфічний рівень дозування, потрібний для будь-якого конкретного пацієнта, буде залежати від ряду чинників, включаючи тяжкість стану, що піддається лікуванню, схему застосування та вагу пацієнта. Проте, загалом, передбачається, що добова доза (як єдина доза або у вигляді поділених доз) лежить у межах від 0,01 до 1000мг/добу, краще, від 1 до 500мг/добу, і найкраще, від 10 до 200мг/добу. У вигляді дози на одиницю ваги тіла типова доза, як очікується, буде складати від 0,0001мг/кг до 15мг/кг, краще, від 0,01мг/кг до 7мг/кг, і найкраще, від 0,15мг/кг до 2,5мг/кг.

Приклади

З метою ілюстрації даного винаходу включені наступні приклади. Ці приклади не обмежують винахід. Як мається на думці, вони лише пропонують спосіб практичного втілення даного винаходу. Фахівці у даній галузі можуть легко знайти інші способи практичної реалізації даного винаходу. Проте, ці способи, як мається на думці, підпадають під обсяг даного винаходу.

Протокол для препаративної високопродуктивної рідинної хроматографії з оберненою фазою Gilson®

Колонка: YMC-Pack ODS-A, 5мкм, 75×30мм

Швидкість потоку: 25мл/хвилину

Визначення: $\lambda=220$ & 254нм

Гradient: (ацетонітрил/вода, 0,05% трифтороцтова кислота)

1) 0,0 хвилин 15% ацетонітрил/85% вода

2) 20,0 хвилин 99% ацетонітрил/1% вода

Протокол для високопродуктивної рідинної хроматографії (обернена фаза)

Метод A:

Hewlett Packard Series 1100

Колонка: Agilent ZORBAX® Bonus RP, 5мкм, 4,6×250мм

Швидкість потоку: 1мл/хвилину

Визначення: $\lambda=220$ & 254нм

Gradient: (ацетонітрил/вода, 0,05% трифтороцтова кислота)

1) 0,0 хвилин 1% ацетонітрил/99% вода

2) 20,0 хвилин 99% ацетонітрил/1% вода

Метод B:

Hewlett Packard HPLC

Колонка: Agilent ZORBAX® Eclipse XDB-C8, 5мкм, 4,6×150мм

Швидкість потоку: 1мл/хвилину

Визначення: $\lambda=220$ & 254нм

Gradient: (ацетонітрил/вода, 0,05% трифтороцтова кислота)

1) 0,0 хвилин 1% ацетонітрил/99% вода

2) 8,0 хвилин 99% ацетонітрил/1% вода

3) 12,0 хвилин 99% ацетонітрил/1% вода

Протокол для препаративної SFC

Thar Technologies®

Колонка: Chiracel AD, 10мкм, 250×20мм

Швидкість потоку: 37гм/хвилину

Визначення: $\lambda=220$ & 254нм

Рухома фаза: Ізократна 30% IPA/70% CO₂

Тиск: 150бар

Температура: 35°C

Протокол для аналітичної SFC

Jasco®

Колонка: Chiracel AD, 10мкм, 250×4,6мм

Швидкість потоку: 1гм/хвилину

Визначення: $\lambda=220$ & 254нм

Рухома фаза: Ізократна 30% IPA/70% CO₂

Тиск: 150бар

Температура: 35°C

Мас-спектри одержували на приладі Agilent, серія 1100 MSD, з використанням іонізації методом електророзпилення (ESI) у позитивній та негативній моді, як зазначено.

Тонкошарова хроматографія проводилась з використанням Merck silica gel 60 F₂₅₄ 2,5см×7,5см 250мкм або 5,0×10,0см 250мкм силікагелевих пластин з попередньо нанесеним покриттям. Препаративна тонкошарова хроматографія проводилась з використанням EM Science silica gel 60 F₂₅₄ 20см×20см 0,5мм пластин з попередньо нанесеним покриттям з зоною концентрування 20см×4см.

ЯМР спектри отримували на спектрометрі Bruker, моделі DPX400 (400МГц), або DPX500 (500МГц), або DPX600 (600МГц). Формат ¹H ЯМР даних, що наведені нижче: хімічний зсув у млн.⁻¹ уздовж поля триметилсиланового еталона (мультиплетність, константа взаємодії J уГц, інтегрування).

Приклад 1



1-бензил-3-(4-нітро-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин.

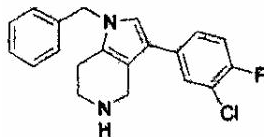
Стадія А. 1-бензил-3-(4-нітро-феніл)-1,4,6,7-тетрагідро-піроло[3,2-с]піридин-5-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. До розчину, що перемішувався, 4-оксо-піперидин-1-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (0,69г) у толуолі (5мл) додавали 378мкл бензиламіну. Дану суміш перемішували протягом 10 хвилин і потім додавали 0,70г силікагелю (SiO₂). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 8 годин додавали 0,77г 1-нітро-4-(2-нітро-вініл)-бензолу у толуолі (5мл), і дану суміш перемішували протягом 14 го-

дин при кімнатній температурі. Потім суміш фільтрували через діатомову землю, і фільтрат концентрували у вакуумі. Хроматографія на SiO_2 (8-20% EtOAc /гексани) дала 0,48г потрібної сполуки. Мас-спектроскопія (МС) (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$, 433,20; знайдено, m/z 434,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 456,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Стадія В. До розчину, що перемішувався, 0,20г вищенаведеної сполуки у суміші 10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (6мл) додавали 1,9мл 1,0М HCl у Et_2O . Після перемішування протягом 12 годин при кімнатній температурі утворився білий осад, котрий збирали шляхом фільтрації з одержанням 0,11г титульної сполуки. МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$, 333,15; знайдено, m/z 334,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 8,26-8,21 (m, 2H), 7,59-7,55 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,36 (t, $J=7,4\text{Гц}$, 2H), 7,30 (t, $J=7,4\text{Гц}$, 1H), 7,20 (d, $J=7,4\text{Гц}$, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,53 (t, $J=6,3\text{Гц}$, 2H), 2,89 (t, $J=6,3\text{Гц}$, 2H).

Приклади 2-25 були отримані згідно з процедурою, описаною у Прикладі 1, зі змінами, як зазначено.

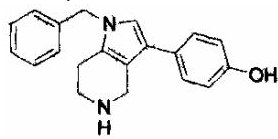
Приклад 2



1-бензил-3-(3-хлоро-4-фторо-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин.

Титульна сполука (0,18г) була одержана із 0,54г 4-оксо-піперидин-1-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, 293мл бензиламіну та 0,62г 2-хлоро-1-фторо-4-(2-нітро-вініл)-бензолу. МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClFN}_2$, 340,11; знайдено, m/z 341,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 343,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,45-7,43 (m, 1H), 7,36-7,16 (m, 8H), 5,15 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,50 (t, $J=6,3\text{Гц}$, 2H), 2,85 (t, $J=6,3\text{Гц}$, 2H).

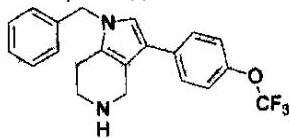
Приклад 3



4-(1-бензил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин-3-іл)-фенол.

Титульна сполука (0,09г) була одержана із 1,22г 4-оксо-піперидин-1-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, 856мл бензиламіну та 1,29г 4-(2-нітро-вініл)-фенолу, котрий додавали у EtOH (12мл). МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$, 304,16; знайдено, m/z 305,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,35-7,32 (m, 2H), 7,29-7,25 (m, 2H), 7,17-7,14 (m, 4H), 6,98 (s, 1H), 6,80-6,77 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,49 (t, $J=6,3\text{Гц}$, 2H), 2,85 (t, $J=6,3\text{Гц}$, 2H).

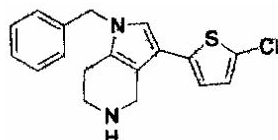
Приклад 4



1-бензил-3-(4-трифторометокси-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло [3,2-с] піридин.

Титульна сполука (0,28г) була одержана із 0,50г 4-оксо-піперидин-1-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, 274мл бензиламіну та 0,59г 1-трифторометокси-4-(2-нітро-вініл)-бензолу з використанням CH_2Cl_2 як розчинника. МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$, 372,14; знайдено, m/z 373,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): 7,44-7,41 (m, 2H), 7,37-7,26 (m, 5H), 7,19-7,17 (m, 3H), 5,15 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,51 (t, $J=6,3\text{Гц}$, 2H), 2,87 (t, $J=6,3\text{Гц}$, 2H).

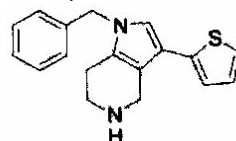
Приклад 5



1-бензил-3-(5-хлоро-тіофен-2-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин.

Титульна сполука (82,3мг) була одержана із 0,56г 4-оксо-піперидин-1-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, 300мл бензиламіну та 0,53г 2-хлоро-5-(2-нітро-вініл)-тіофену. МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{S}$, 328,08; знайдено, m/z 329,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,36-7,33 (m, 2H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,17-7,15 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,89 (d, $J=3,8\text{Гц}$, 1H), 6,73 (d, $J=3,8\text{Гц}$, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,48 (t, $J=6,3\text{Гц}$, 2H), 2,84 (t, $J=6,3\text{Гц}$, 2H).

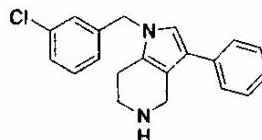
Приклад 6



1-бензил-3-тіофен-2-іл-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин.

Титульна сполука (136,8мг) була одержана із 0,53г 4-оксо-піперидин-1-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, 300мл бензиламіну та 0,41г 2-(2-нітро-вініл)-тіофену. МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{S}$, 294,12; знайдено, m/z 295,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,36-7,33 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,22 (dd, $J=5,2$, 1,1Гц, 1H), 7,18-7,15 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,02 (dd, $J=5,2$, 3,6Гц, 1H), 6,94 (dd, $J=3,6$, 1,1Гц, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,49 (t, $J=6,3\text{Гц}$, 2H), 2,85 (t, $J=6,3\text{Гц}$, 2H).

Приклад 7

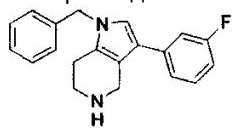


1-(3-хлоро-бензил)-3-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин.

Титульна сполука (159,0мг) була одержана із 0,55г 4-оксо-піперидин-1-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, 334мл 3-хлоробензиламіну та 0,40г (2-нітро-вініл)-бензолу і без SiO_2 . МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_2$, 322,12; знайдено, m/z 323,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,38-7,32 (m, 5H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,23-7,19 (m,

1H), 7,17-7,16 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,12-7,10 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,52 (t, J=6,3Гц, 2H), 2,86 (t, J=6,3Гц, 2H).

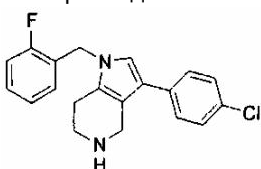
Приклад 8



1-бензил-3-(3-фторо-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-с]піридин.

Титульна сполука (282,6мг) була одержана із 0,61г 4-оксо-піперидин-1-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, 330мкл бензиламіну та 0,50г (2-нітро-вініл)-3-фторобензолу з використанням EtOH як розчинника і без SiCl₂. МС (ESI): точна маса, розрах. для C₂₀H₁₉FN₂, 306,15; знайдено, m/z 307,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): 7,38-7,32 (m, 3H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 4H), 7,10-7,06 (m, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,50 (t, J=6,3Гц, 2H), 2,86 (t, J=6,3Гц, 2H).

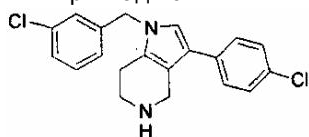
Приклад 9



3-(4-хлоро-феніл)-1-(2-фторо-бензил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-с]піридин.

Титульна сполука (129,2мг) була одержана із 0,49г 4-оксо-піперидин-1-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, 286мкл 2-фторобензиламіну та 0,46г (2-нітро-вініл)-4-хлоробензолу з заміною SiO₂ на подрібнені 4 А молекулярні сита. МС (ESI): точна маса, розрах. для C₂₀H₁₈ClFN₂, 340,11; знайдено, m/z 341,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): 7,38-7,30 (m, 3H), 7,10-7,06 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,35-4,34 (m, 2H), 3,54 (t, J=6,3Гц, 2H), 2,94 (t, J=6,3Гц, 2H).

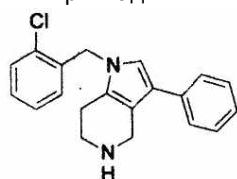
Приклад 10



1-(3-хлоро-бензил)-3-(4-хлоро-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-с]піридин.

Титульна сполука (212,8мг) була одержана із 0,55г 4-оксо-піперидин-1-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, 340мкл 3-хлоробензиламіну та 0,51г (2-нітро-вініл)-4-хлоробензолу з заміною SiO₂ на подрібнені 4 А молекулярні сита. МС (ESI): точна маса, розрах. для C₂₀H₁₈Cl₂N₂, 356,08; знайдено, m/z 357,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): 7,38-7,28 (m, 6H), 7,18-7,15 (m, 2H), 7,12-7,09 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,52 (t, J=6,3Гц, 2H), 2,86 (t, J=6,3Гц, 2H).

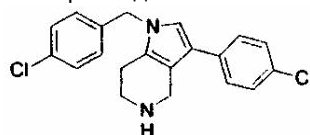
Приклад 11



1-(2-хлоро-бензил)-3-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-с]піридин.

Титульна сполука (113,8мг) була одержана із 0,55г 4-оксо-піперидин-1-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, 334мкл 2-хлоробензиламіну та 0,40г (2-нітро-вініл)-бензолу і без SiO₂. МС (ESI): точна маса, розрах. для C₂₀H₁₉ClN₂, 322,12; знайдено, m/z 323,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): 7,46 (m, 1H), 7,37-7,26 (m, 6H), 7,22-7,19 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,85-6,82 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,54 (t, J=6,3Гц, 2H), 2,88 (t, J=6,3Гц, 2H).

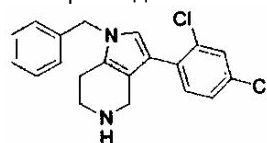
Приклад 12



1-(4-хлоро-бензил)-3-(4-хлоро-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-с]піридин.

Титульна сполука (260,2мг) була одержана із 0,55г 4-оксо-піперидин-1-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, 340мкл 4-хлоробензиламіну та 0,51г (2-нітро-вініл)-4-хлоробензолу. МС (ESI): точна маса, розрах. для C₂₀H₁₈Cl₂N₂, 356,08; знайдено, m/z 357,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): 7,37-7,31 (m, 6H), 7,17-7,13 (m, 3H), 5,15 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,51 (t, J=6,3Гц, 2H), 2,85 (t, J=6,3Гц, 2H).

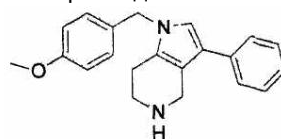
Приклад 13



1-бензил-3-(2,4-дихлоро-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-с]піридин.

Титульна сполука (454,6мг) була одержана із 0,52г 4-оксо-піперидин-1-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, 280мкл бензиламіну та 0,57г 2,4-дихлоро-1-(2-нітро-вініл)-бензолу з використанням 5:1 суміші EtOH/толуол як розчинника. МС (ESI): точна маса, розрах. для C₂₀H₁₈Cl₂N₂, 356,08; знайдено, m/z 357,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): 7,53 (d, J=2,2Гц, 1H), 7,36-7,32 (m, 3H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,50 (t, J=6,3Гц, 2H), 2,88 (t, J=6,3Гц, 2H).

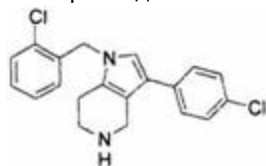
Приклад 14



1-(4-метокси-бензил)-3-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-с]піридин.

Титульна сполука (0,19г) була одержана із 1,51г 4-оксо-піперидин-1-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, 1,0мл 4-метоксибензиламіну та 1,13г (2-нітро-вініл)-бензолу з використанням EtOH як розчинника і без SiO₂. МС (ESI): точна маса, розрах. для C₂₁H₂₂N₂O, 318,17; знайдено, m/z 319,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): 7,39-7,30 (m, 4H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,14-7,11 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,90-6,87 (m, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,50 (t, J=6,3Гц, 2H), 2,88 (t, J=6,3Гц, 2H).

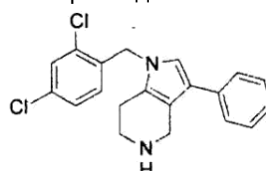
Приклад 15



1-(2-хлоро-бензил)-3-(4-хлоро-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин.

Титульна сполука (149,9мг) була одержана із 0,50г 4-оксо-піперидин-1-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, 304мкл 2-хлоробензиламіну та 0,46г (2-нітро-вініл)-4-хлоробензолу, із заміною SiO_2 на подрібнені 4А молекулярні сита. МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2$, 356,08; знайдено, m/z 357,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,58-7,56 (m, 1H), 7,47-7,45 (m, 1H), 7,37-7,26 (m, 5H), 7,10 (s, 1H), 6,85-6,82 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,53 (t, $J=6,3\text{Гц}$, 2H), 2,88 (t, $J=6,3\text{Гц}$, 2H).

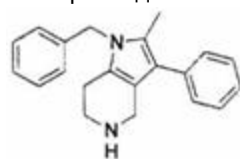
Приклад 16



1-(2,4-дихлоро-бензил)-3-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин.

Титульна сполука (0,43г) була одержана із 0,55г 4-оксо-піперидин-1-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, 370мкл 2,4-дихлоробензиламіну та 0,41г (2-нітро-вініл)-бензолу, із використанням ЕтОН як розчинника. МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2$, 356,08; знайдено, m/z 357,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,55-7,50 (m, 2H), 7,37-7,29 (m, 4H), 7,22-7,18 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,77 (d, $J=8,5\text{Гц}$, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,54 (t, $J=6,3\text{Гц}$, 2H), 2,86 (t, $J=6,3\text{Гц}$, 2H).

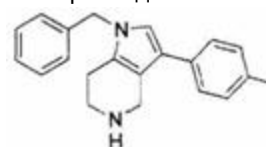
Приклад 17



1-бензил-2-метил-3-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин.

Титульна сполука (89,4мг) була одержана із 0,51г 4-оксо-піперидин-1-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, 272мкл бензиламіну та 0,41г (2-нітро-пропеніл)-бензолу. МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2$, 302,18; знайдено, m/z 303,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): 7,41-7,36 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,28-7,21 (m, 4H), 7,05-7,01 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,52 (t, $J=6,3\text{Гц}$, 2H), 2,89 (t, $J=6,3\text{Гц}$, 2H).

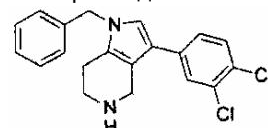
Приклад 18



1-бензил-3-р-толіл-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин.

Титульна сполука (89,7мг) була одержана із 0,51г 4-оксо-піперидин-1-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, 272мкл бензиламіну та 0,41г 1-метил-4-(2-нітро-вініл)-бензолу. МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2$, 302,18; знайдено, m/z 303,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,35-7,31 (m, 2H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,23-7,20 (m, 2H), 7,18-7,14 (m, 4H), 7,06 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,49 (t, $J=6,3\text{Гц}$, 2H), 2,86 (t, $J=6,3\text{Гц}$, 2H).

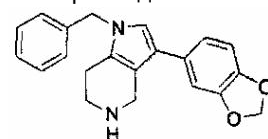
Приклад 19



1-бензил-3-(3,4-дихлоро-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин.

Титульна сполука (228,2мг) була одержана із 0,49г 4-оксо-піперидин-1-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, 268мкл бензиламіну та 0,55г 1,2-дихлоро-4-(2-нітро-вініл)-бензолу. МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2$, 356,08; знайдено, m/z 357,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): 7,51-7,47 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,32-7,25 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,19-7,15 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,50 (t, $J=6,3\text{Гц}$, 2H), 2,85 (t, $J=6,3\text{Гц}$, 2H).

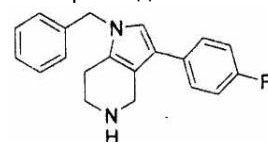
Приклад 20



3-бензо[1,3]діоксол-5-іл-1-бензил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин.

Титульна сполука (306,0мг) була одержана із 0,49г 4-оксо-піперидин-1-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, 268мкл бензиламіну та 0,48г 5-(2-нітро-вініл)-бензо[1,3]діоксолу. МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$, 332,15; знайдено, m/z 333,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): 7,36-7,30 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,85-6,75 (m, 3H), 5,93 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,49 (t, $J=6,3\text{Гц}$, 2H), 2,85 (t, $J=6,3\text{Гц}$, 2H).

Приклад 21



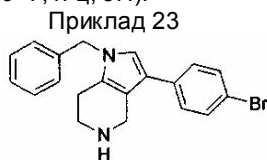
1-бензил-3-(4-фторо-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин.

Титульна сполука (706,2мг) була одержана із 1,31г 4-оксо-піперидин-1-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, 700мкл бензиламіну та 1,10г 1-фторо-4-(2-нітро-вініл)-бензолу. МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_2$, 306,15; знайдено, m/z 307,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,36-7,25 (m, 5H), 7,18-7,15 (m, 2H), 7,11-7,05 (m, 3H), 5,13 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,50 (t, $J=6,3\text{Гц}$, 2H), 2,86 (t, $J=6,3\text{Гц}$, 2H).



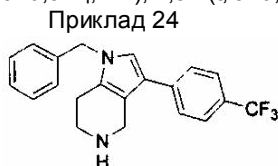
1-бутил-3-р-толіл-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин.

Титульна сполука (292,8мг) була одержана із 0,56г 4-оксо-піперидин-1-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, 260мл бутиламіну та 0,45г 1-метил-4-(2-нітро-вініл)-бензолу. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{18}H_{24}N_2$, 268,19; знайдено, m/z 269,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,20-7,14 (m, 4H), 6,93 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,88 (t, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,56 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,00 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,77-1,70 (m, 2H), 1,41-1,33 (m, 2H), 0,97 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).



1-бензил-3-(4-бромо-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин.

Титульна сполука (0,38г) була одержана із 0,66г 4-оксо-піперидин-1-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, 300мл бензиламіну та 0,63г 1-бромо-4-(2-нітро-вініл)-бензолу. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{19}BrN_2$, 366,07; знайдено, m/z 367,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,51-7,48 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,30-7,25 (m, 2H), 7,19-7,16 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,50 (t, $J=6,3$ Гц, 2H), 2,87 (t, $J=6,3$ Гц, 2H).



1-бензил-3-(4-трифторометил-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин.

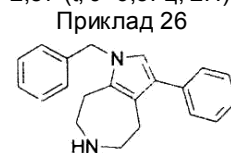
Титульна сполука (0,23г) була одержана із 0,50г 4-оксо-піперидин-1-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, 274мл бензиламіну та 0,55г 1-трифторометил-4-(2-нітро-вініл)-бензолу з використанням ацетонітрилу як розчинника. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{21}H_{19}F_3N_2$, 356,16; знайдено, m/z 357,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,65-7,63 (m, 2H), 7,54-7,52 (m, 2H), 7,36-7,27 (m, 4H), 7,20-7,18 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,52 (t, $J=6,3$ Гц, 2H), 2,88 (t, $J=6,3$ Гц, 2H).



1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин.

Титульна сполука (1,19г) була одержана із 1,55г 4-оксо-піперидин-1-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, 850мл бензиламіну та 1,43г 1-хлоро-4-(2-нітро-вініл)-бензолу з використанням

1:1 суміші EtOH/толуол як розчинника. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{20}Cl_2N_2$, 322,12; знайдено, m/z 323,2 $[M+H]^+$, 325,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): 7,37-7,26 (m, 7H), 7,18-7,16 (m, 3H), 5,15 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,50 (t, $J=6,3$ Гц, 2H), 2,87 (t, $J=6,3$ Гц, 2H).



1-бензил-3-феніл-1,4,5,6,7,8-гексагідро-піроло[2,3-д]азепін.

Стадія А. 1-бензил-3-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-піроло[2,3-д]азепін-6-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. Розчин сполуки (0,53г) із Прикладу 59, стадія В, та 272мл бензиламіну в бензолі (10мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 24 годин з використанням апарату Діна-Старка (Dean-Stark). Розчинник вилучали, неочищений матеріал розчиняли у толуолі (10мл), і додавали 0,38г (2-нітро-вініл)-бензолу. Дану суміш перемішували протягом 24 годин при кімнатній температурі та концентрували у вакуумі. Хроматографія на SiO_2 (1-20% EtOAc/гексани) дала 108,0мг потрібного продукту. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{26}H_{30}N_2O_2$, 402,53; знайдено, m/z 403,2 $[M+H]^+$.

Стадія В. До розчину, що перемішувався, сполуки зі Стадії А (108,0мг) у CH_2Cl_2 (5мл) додавали TFA (1мл). Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин і потім концентрували у вакуумі. Залишок розподіляли між CH_2Cl_2 (10мл) та 1М NaOH (10мл). Шари розділяли, і водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (2×10мл). Поєднані органічні шари концентрували. Хроматографія на SiO_2 (5% 2М NH_3 у MeOH/ CH_2Cl_2) дала 66,5мг титульної сполуки. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{21}H_{22}N_2$, 302,41; знайдено, m/z 303,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 7,42-7,22 (m, 8H), 7,08 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,06-2,91 (m, 4H), 2,90-2,82 (m, 2H), 2,77-2,68 (m, 2H), 2,55 (brs, 1H).

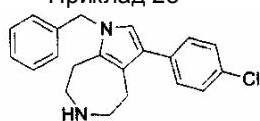


1-бензил-3-(5-метил-тіофен-2-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин.

Стадія А. 1-бензил-3-(5-метил-тіофен-2-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-піроло[3,2-с]піридин-5-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. Суміш 4-оксо-піперидин-1-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (0,54г), та 300мл бензиламіну у толуолі (10мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 6 годин з використанням апарату Діна-Старка. Даний розчин охолоджували до кімнатної температури, і додавали 0,47г 2-метил-5-(2-нітро-вініл)-тіофену. Суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі і потім концентрували у вакуумі. Залишок піддавали хроматографуванню на SiO_2 (1-30% EtOAc/гексани) з одержанням 281,9мг потрібної сполуки. Тонкоша-

рова рідинна хроматографія (SiO_2 , 33% EtOAc /гексани): $R_f=0,54$. Стадія В. До розчину, що перемішувався, сполуки зі Стадії А (281,9мг) у EtOH (10мл) додавали HCl (1М у Et_2O , 5мл). Результуючу суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин та концентрували у вакуумі. Потім залишок розподіляли між CH_2Cl_2 (10мл) та 1М NaOH (10мл). Шари розділяли, і водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (2×10 мл). Об'єднані органічні шари концентрували. Хроматографія на SiO_2 (CH_2Cl_2 до 5% 2М NH_3 у $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) дала 59,0мг титульної сполуки. МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}$, 308,13; знайдено, m/z 309,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): 7,35-7,25 (m, 3H), 7,09-7,06 (ga, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,65-6,62 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,14 (t, J=5,8Гц, 2H), 4H), 2,50 (t, J=5,8Гц, 2H), 2,45 (s, 3H).

Приклад 28

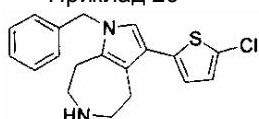


1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-піроло[2,3-d]азепін.

Стадія А. 1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1H-піроло[2,3-d]азепін-6-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. Потрібну сполуку (54,2мг) одержували зі сполуки Прикладу 59, Стадія В (0,56г), 280мл бензиламіну та 0,49г 1-хлоро-4-(2-нітро-вініл)-бензолу як у Прикладі 1, Стадія А. МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_2$, 436,19; знайдено, m/z 437,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія В. Вищезазначену сполуку (54,2мг) перетворювали у титульну сполуку (19,2мг) як у Прикладі 27, Стадія В. МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_2$, 336,14; знайдено, m/z 337,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): 7,34-7,24 (m, 7H), 7,04 (d, J=7,1Гц, 2H), 6,62 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,03-3,00 (m, 2H), 2,97-2,94 (m, 2H), 2,83-2,80 (m, 2H), 2,74-2,71 (m, 2H).

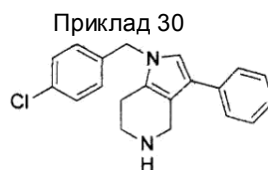
Приклад 29



1-бензил-3-(5-хлоро-тіофен-2-іл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-піроло[2,3-d]азепін.

Стадія А. 1-бензил-3-(5-хлоро-тіофен-2-іл)-1,4,5,6,7,8-тетрагідро-1H-піроло[2,3-d]азетн-6-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. Потрібну сполуку (124,5мг) одержували зі сполуки Прикладу 59, Стадія В (0,55г), 280мл бензиламіну та 0,49г 2-хлоро-5-(2-нітро-вініл)-тіофену як у Прикладі 1, Стадія А. МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$, 442,15; знайдено, m/z 443,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія В. Вищезазначену сполуку (124,5мг) перетворювали у титульну сполуку (30,7мг) як у Прикладі 27, Стадія В. МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{S}$, 342,10; знайдено, m/z 343,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): 7,35-7,31 (m, 2H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,04-7,00 (m, 2H), 6,82 (d, J=3,8Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,64 (d, J=3,8Гц, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,06-3,03 (m, 2H), 2,97-2,93 (m, 2H), 2,88-2,84 (m, 2H), 2,72-2,68 (m, 2H).

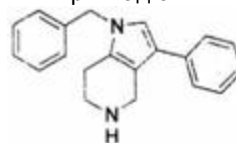


1-(4-хлоро-бензил)-3-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-с]піридин.

Стадія А. 1-(4-хлоро-бензил)-3-феніл-1,4,6,7-тетрагідро-піроло[3,2-с]піридин-5-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. Потрібну сполуку (405,6мг) одержували із 0,53г 4-оксо-піперидин-карбоної кислоти, трет-бутилового ефіру, 334мл 2-хлоробензиламіну та 0,34г (2-нітро-вініл)-бензолу як у Прикладі 1, Стадія А. МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2$, 422,18; знайдено, m/z 423,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія В. Вищезазначену сполуку (405,6мг) перетворювали у титульну сполуку (206,7мг) як у Прикладі 27, Стадія В, з використанням MeOH як розчинника. Потім потрібний продукт обробляли яблучною кислотою (75,0мг) у EtOAc . Тверді речовини збирали шляхом фільтрації з одержанням відповідної maleатної солі. МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_2$, 322,12; знайдено, m/z 323,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): 7,37-7,32 (m, 6H), 7,22-7,18 (m, 1H), 7,16-7,13 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,24 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,51 (t, J=6,3Гц, 2H), 2,84 (t, J=6,3Гц, 2H).

Приклад 31

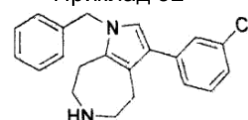


1-бензил-3-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-с]піридин.

Стадія А. 1-бензил-3-феніл-1,5,6,7-тетрагідро-піроло[3,2-с]піридин-5-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. Потрібну сполуку (380,7мг) одержували із 0,51г 4-оксо-піперидин-карбоної кислоти, трет-бутилового ефіру, 280мл бензиламіну та 0,39г (2-нітро-вініл)-бензолу як у Прикладі 1, Стадія А. МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$, 388,22; знайдено, m/z 389,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія В. Вищезазначену сполуку (0,37г) перетворювали у титульну сполуку (234,7мг) як у Прикладі 26, Стадія В. МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2$, 288,16; знайдено, m/z 289,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): 7,27-7,23 (m, 6H), 7,22-7,17 (m, 1H), 7,12-7,07 (m, 1H), 7,03-6,99 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,07 (t, J=5,8Гц, 2H), 2,48 (t, J=5,8Гц, 2H).

Приклад 32

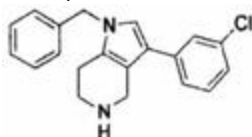


1-бензил-3-(3-хлоро-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-піроло[2,3-d]азепін.

До розчину сполуки із Прикладу 59, Стадія В (0,51г), у толуолі (5мл) додавали 280мл бензиламіну та 0,8мл $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$. Утворену в результаті суміш перемішували протягом 3 годин при кімнатній

температурі. Потім однією порцією додавали 1-хлоро-3-(2-нітро-вініл)-бензол (0,46г), і перемішування продовжувалось ще протягом 16 годин при кімнатній температурі. Дану суміш виливали у воду та фільтрували через діатомову землю. Водний фільтрат екстрагували EtOAc (3×20мл), і поєднані органічні шари концентрували у вакуумі. Хроматографія на SiO₂ (1-35% EtOAc/гексани) дала 106,7мг 1-бензил-3-(3-хлоро-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]азепін-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру. Потім ця сполука була перетворена у титульну сполуку (19,1мг) як у Прикладі 27, Стадія В, з використанням 10:1 CH₂Cl₂/MeOH як розчинника. МС (ESI): точна маса, розрах. для C₂₁H₂₁ClN₂, 336,14; знайдено, m/z 337,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 7,36-7,30 (m, 3H), 7,29-7,25 (m, 2H), 7,23-7,17 (m, 2H), 7,05-7,02 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,01-2,98 (m, 2H), 2,94-2,91 (m, 2H), 2,82-2,97 (m, 2H), 2,71-2,68 (m, 2H).

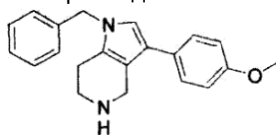
Приклад 33



1-бензил-3-(3-хлоро-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин.

Титульна сполука (193,3мг) була одержана із 0,50г 4-оксо-піперидин-1-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, 260мкл бензиламіну та 0,45г 1-хлоро-3-(2-нітро-вініл)-бензолу як у Прикладі 9. МС (ESI): точна маса, розрах. для C₂₀H₁₉ClN₂, 322,12; знайдено, m/z 323,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 7,36-7,20 (m, 6H), 7,14-7,07 (m, 3H), 6,81 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,14 (t, J=5,8Гц, 2H), 2,51 (t, J=5,8Гц, 2H).

Приклад 34

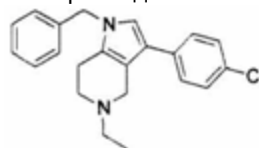


1-бензил-3-(4-метокси-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин.

Стадія А. 1-бензил-3-(4-метокси-феніл)-1,4,6,7-тетрагідро-піроло[3,2-с]піридин-5-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. До розчину 0,50г 4-оксо-піперидин-1-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, та 260мкл бензиламіну в толуолі (5мл) додавали 0,48г MgSO₄ та 16,7мг Bu₂SnCl₂. За 1 годину додавали 0,45г 1-метокси-4-(2-нітро-вініл)-бензолу, і дану суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Потім дану суміш розводили водою (80мл) та екстрагували EtOAc (3×15мл), і об'єднані органічні шари концентрували у вакуумі. Хроматографія на SiO₂ (1-20% EtOAc/гексани) дала 0,38г потрібної сполуки. МС (ESI): точна маса, розрах. для C₂₆H₃₀N₂O₃, 418,23; знайдено, m/z 419,2 [M+H]⁺. Стадія В. Вищезазначену сполуку (0,47г) перетворювали у титульну сполуку (275,2мг) як у Прикладі 26, Стадія В. МС (ESI): точна маса, розрах. для C₂₁H₂₂N₂O, 318,17; знайдено, m/z 319,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 7,35-7,24 (m, 5H), 7,12-7,08 (m,

2H), 6,90-6,86 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,16 (t, J=5,8Гц, 2H), 2,53 (t, J=5,8Гц, 2H).

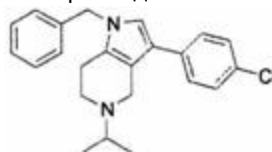
Приклад 35



1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-5-етил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло [3,2-с]піридин.

До розчину 1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридину (Приклад 25; 0,11г) у 1,2-дихлороетані (5мл) додавали 18мкл оцтової кислоти, 26мкл ацетальдегіду та 0,10г NaBH(OAc)₃. Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Суміш розводили CH₂Cl₂ та промивали насиченим водним NaHCO₃ (2×). Поєднані органічні шари осушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували у вакуумі. Хроматографія на SiO₂ (1% 2М NH₃ у MeOH/CH₂Cl₂) дала 0,02г титульної сполуки. Даний продукт розчиняли у Et₂O та обробляли надлишком 1,0М HCl у Et₂O з одержанням 0,02г відповідної HCl солі. МС (ESI): точна маса, розрах. для C₂₂H₂₃ClN₂, 350,15; знайдено, m/z 351,2 [M+H]⁺, 353,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): 7,37-7,27 (m, 7H), 7,19-7,17 (m, 3H), 5,17-5,13 (m, 2H), 4,48-4,37 (m, 2H), 3,85-3,76 (m, 2H), 3,45-3,23 (m, 2H), 3,00-2,84 (m, 2H), 1,38 (t, J=7,1Гц, 3H).

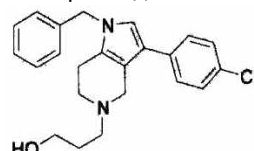
Приклад 36



1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-5-ізопропіл-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин.

Титульна сполука (0,1г) була одержана із 1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридину (Приклад 25; 0,10г) та 32мкл ацетону як у Прикладі 35. МС (ESI): точна маса, розрах. для C₂₃H₂₅ClN₂, 364,17; знайдено, m/z 365,2 [M+H]⁺, 367,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): 7,37-7,27 (m, 7H), 7,21-7,17 (m, 3H), 5,15 (d, J=5,2Гц, 2H), 4,58-4,54 (m, 1H), 4,28-4,25 (m, 1H), 3,78-3,65 (m, 2H), 3,45-3,35 (m, 1H), 3,03-2,85 (m, 2H), 1,42 (t, J=6,6Гц, 6H).

Приклад 37

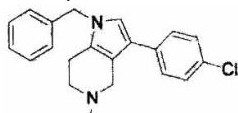


3-[1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-1,4,6,7-тетрагідро-піроло[3,2-с]піридин-5-іл]-пропан-1-ол.

До розчину 1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридину (Приклад 25; 0,51г) у DMF (14мл) додавали 1,39г Cs₂CO₃ та 142мкл 3-бромо-1-пропанолу. Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин і потім розводили водою. Водний шар екстрагували Et₂O, і об'єднані органічні шари осушували

ли над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі. Хроматографія на SiO_2 (2% 2M NH_3 у $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) дала 0,15г титульної сполуки. Даний продукт розчиняли у Et_2O та обробляли надлишком 1,0M HCl у Et_2O з одержанням 0,16 г відповідної HCl солі. МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}$, 380,17; знайдено, m/z 381,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 383,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,37-7,27 (m, 7H), 7,19-7,17 (m, 3H), 5,15 (s, 2H), 4,47 (br s, 2H), 3,93-3,25 (m, 6H), 2,94-2,93 (m, 2H), 2,01-1,96 (m, 2H).

Приклад 38

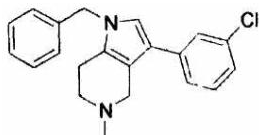


1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-5-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-с]піридин.

Стадія А. 1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-піроло[3,2-с]піридин-5-карбонова кислота, етиловий ефір. До розчину, що перемішувався, 3,0г 4-оксо-піперидин-1-карбонової кислоти, етилового ефіру, у бензолі (35мл) додавали 1,91мл бензиламіну. Дану суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 24 годин з використанням апарату Діна-Старка. Розчинник вилучали з одержанням блідо-жовтого масла. Частину неочищеного продукту (0,50г) розчиняли у толуолі (4мл) і додавали 0,35г 1-хлоро-4-(2-нітро-вініл)-бензолу, з наступним додаванням 0,7г 4Å молекулярних сит. Результуючу суміш перемішували протягом 12 годин при кімнатній температурі. Потім дану суміш фільтрували через діатомову землю, і фільтрат промивали насиченим водним NH_4Cl (3×). Поєднані органічні екстракти осушували над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі. Хроматографія на SiO_2 (8% $\text{EtOAc}/\text{гексани}$) дала 0,25г титульної сполуки. Тонкошарова хроматографія (SiO_2 , 25% $\text{EtOAc}/\text{гексани}$): $R_f=0,34$. МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_2$, 394,14; знайдено, m/z 395,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 397,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 417,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Стадія В. До розчину, що перемішувався, вищезазначеної сполуки (0,25г) у толуолі (20мл) додавали 571мкл натрій біс(2-метоксиетокси)алюміній гідриду (Red-Al, 1,5M у толуолі). Дану суміш перемішували протягом 48 годин при кімнатній температурі і потім гасили шляхом додавання насиченого водного калій-натрій тартрату. Органічний шар відокремлювали та осушували над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі з одержанням 0,16г титульної сполуки. Тонкошарова хроматографія (SiO_2 , 10% MeOH/EtOAc): $R_f=0,14$. МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_2$, 336,14; знайдено, m/z 337,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 339,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): 7,31-7,24 (m, 7H), 7,07-7,06 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,72 (t, $J=6,3\text{Гц}$, 2H), 2,60 (t, $J=6,3\text{Гц}$, 2H).

Приклад 39



1-бензил-3-(3-хлоро-феніл)-5-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-с]піридин.

Титульна сполука (0,34г) була одержана із 3,0г 4-оксо-піперидин-1-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, 1,91мл бензиламіну та 1,2г 1-хлоро-3-(2-нітро-вініл)-бензолу як у Прикладі 38. Тонкошарова хроматографія (SiO_2 , 2% NH_3 у MeOH/EtOAc): $R_f=0,25$. МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_2$, 336,14; знайдено, m/z 337,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 339,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,36-7,32 (m, 4H), 7,30-7,25 (m, 2H), 7,21-7,16 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,53 (t, $J=6,3\text{Гц}$, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,91 (t, $J=6,3\text{Гц}$, 2H), 2,82-2,70 (m, 4H).

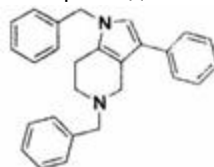
Приклад 40



1-бензил-3-(3-хлоро-4-фторо-феніл)-5-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-с]піридин.

Титульну сполуку (0,03г) одержували із 1-бензил-3-(3-хлоро-4-фторо-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-с]піридину (Приклад 2) та параформальдегіду як у Прикладі 35. Потім даний продукт розчиняли у 1/1 $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ та обробляли 0,03г (0,15ммоль) лимонної кислоти з одержанням 0,05г відповідної цитратної солі. МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClFN}_2$, 354,13; знайдено, m/z 355,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 357,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,44-7,22 (m, 1H), 7,34 (t, $J=7,7\text{Гц}$, 2H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,22 (t, $J=9,1\text{Гц}$, 1H), 7,19-7,13 (m, 3H), 5,14 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,50 (t, $J=5,8\text{Гц}$, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,89 (t, $J=5,8\text{Гц}$, 2H), 2,82-2,71 (m, 4H).

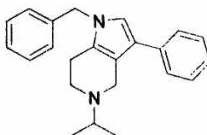
Приклад 41



1,5-добензил-3-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-с]піридин.

До розчину, що перемішувався, 0,46мл 1-бензил-піперидин-4-ону в абсолютному EtOH (5мл) додавали 0,27мл бензиламіну. За 3 години розчинник вилучали у вакуумі. Залишок розводили абсолютним EtOH (5мл), і однією порцією додавали 0,37г (2-нітро-вініл)-бензолу. Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, фільтрували через діатомову землю, і фільтрат концентрували. Хроматографія на SiO_2 (1-20% $\text{EtOAc}/\text{гексани}$) дала 0,48г титульної сполуки. МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2$, 378,21; знайдено, m/z 379,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): 7,40-7,22 (m, 12H), 7,18-7,10 (m, 3H), 6,80 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,78 (br m, 2H), 3,75 (s, 2H), 2,79-2,74 (m, 2H), 2,59-2,55 (m, 2H).

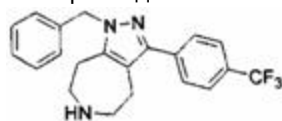
Приклад 42



1-бензил-5-ізопропіл-3-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин.

Титульна сполука (111,0мг) була одержана із 372мкл 1-ізопропіл-піперидин-4-ону, 270мкл бензиламіну та 0,38г (2-нітро-вініл)-бензолу як у Прикладі 41. Продукт розводили EtOAc, і додавали яблучну кислоту (39,0мг). Утворені тверді речовини збирали шляхом фільтрації з одержанням титульної сполуки як малеатної солі. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{23}H_{26}N_2$, 330,21; знайдено, m/z 331,2 $[M+H]^+$, 339,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,38-7,33 (m, 6H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,23-7,19 (m, 3H), 7,14 (s, 1H), 6,25 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,74-3,66 (m, 1H), 2,96-2,91 (br m, 2H), 1,41 (d, $J=6,6$ Гц, 6H).

Приклад 43



1-бензил-3-(4-трифторометил-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Стадія А. 3-оксо-2,3,4,5,7,8-гексагідро-1Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. До розчину 5-оксо-азепан-1,4-дикарбонової кислоти, 1-трет-бутиловий ефір-4-етил ефіру, (Приклад 59, Стадія А; 8,29г) у 80мл EtOH додавали 1,5мл гідразин гідрату. Даний розчин нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 діб і потім охолоджували до кімнатної температури. Об'єм розчинника був зменшений до приблизно 20мл, і результуючий розчин зберігали при $-15^\circ C$ протягом 16 годин. Додавали воду, і тверді речовини збирали шляхом фільтрації, промивали водою та висушували з одержанням 4,99г потрібної сполуки у вигляді білої кристалічної твердої речовини. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{12}H_{19}N_3O_3$, 253,14; знайдено, m/z 254,1 $[M+H]^+$.

Стадія В. 1-бензил-3-оксо-2,3,4,5,7,8-гексагідро-1Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. До розчину, що перемішувався, 1,16г сполуки зі стадії А у 15мл DMF додавали 1,80г Cs_2CO_3 . Дану суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Додавали бензилбромід (0,6мл), і дану суміш перемішували при кімнатній температурі додатково протягом 12 годин. Дану суміш розводили водою та екстрагували Et_2O . Поєднані органічні шари промивали водою, розсолон, осушували над Na_2SO_4 та концентрували з одержанням 1,77г безбарвної напіврідкої речовини. Хроматографія на SiO_2 (15-50% EtOAc/гексани) протягом 1 години дала 1,21г потрібної сполуки як суміші монобензилованих ізомерів. Тонкошарова хроматографія (SiO_2 , 50% EtOAc/гексани): $R_f=0,34$. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{19}H_{25}N_3O_3$, 343,19; знайдено, m/z 344,2 $[M+H]^+$, 366,2 $[M+Na]^+$.

Стадія С. 1-бензил-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. До розчину, що перемішувався, вищезазначеної суміші регіоізомерів (1,21г) у 35мл CH_2Cl_2 додавали 1,93мл $i-Pr_2NEt$ та 1,58г N-фенілтрифторометан-сульфоніміду. Дану суміш

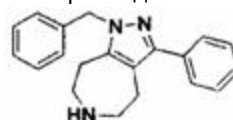
нагрівали зі зворотним холодильником протягом 12 годин і потім охолоджували та концентрували у вакуумі. Хроматографія на SiO_2 (5-20% EtOAc/гексани) дала 0,63г потрібної сполуки. Тонкошарова хроматографія (SiO_2 , 25% EtOAc/гексани): $R_f=0,37$. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{24}F_3N_3O_5S$, 475,14; знайдено, m/z 476,2 $[M+H]^+$. Крім того, було отримано 0,68г непотрібного монобензилизованого 3-бензилокси-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру.

Стадія D. 1-бензил-3-(4-трифторометил-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. До розчину сполуки зі стадії С (0,17г) у 5мл THF додавали 0,12г K_3PO_4 , 0,08г 4-трифторометилфенілборної кислоти та 0,03г $PdCl_2dppf$. Дану суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 12 годин. Суміш охолоджували, фільтрували через діатомову землю та концентрували у вакуумі. Хроматографія на SiO_2 (5-40% EtOAc/гексани) дала 0,05г потрібної сполуки. Тонкошарова хроматографія (SiO_2 , 25% EtOAc/гексани): $R_f=0,49$.

Стадія Е. 1-бензил-3-(4-трифторометил-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен. До розчину, що перемішувався, зі стадії D (0,05г) у 2мл CH_2Cl_2 додавали 2,0мл TFA. Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт повторно розчиняли у CH_2Cl_2 та обробляли смолою Dowex® 550A. Після перемішування протягом 2 годин дану суміш фільтрували та концентрували у вакуумі з одержанням 0,04г титульної сполуки. Даний продукт розчиняли у Et_2O та обробляли надлишком 1,0М HCl у Et_2O протягом 30 хвилин. Розчинник вилучали у вакуумі з одержанням 0,05г відповідної HCl солі. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{21}H_{20}F_3N_3$, 371,16; знайдено, m/z 372,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,78-7,74 (m, 4H), 7,37-7,28 (m, 3H), 7,20 (t, $J=6,9$ Гц, 2H), 5,46 (br s, 2H), 4,65 (br s, 1H), 3,40-3,37 (m, 3H), 3,17-3,10 (m, 4H).

Якщо не зазначене інше, титульні сполуки Прикладів 44-53 одержували згідно із загальною процедурою, що розглянута у Прикладі 43, Стадії D та Е.

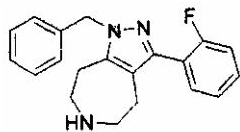
Приклад 44



1-бензил-3-феніл-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,07г) одержували зі сполуки Прикладу 43, Стадія С (0,16г), та 0,05г фенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{21}N_3$, 303,17; знайдено, m/z 304,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,56-7,54 (m, 2H), 7,51-7,43 (m, 3H), 7,39-7,36 (m, 2H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,21 (d, $J=6,9$ Гц, 2H), 5,50 (s, 2H), 3,43-3,38 (m, 4H), 3,22-3,20 (m, 2H), 3,12-3,10 (m, 2H).

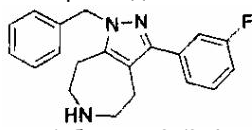
Приклад 45



1-бензил-3-(2-фторо-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,06г) одержували зі сполуки Прикладу 43, Стадія С (0,31г), та 0,10г 2-фторофенілборної кислоти з використанням 1,4-діоксану як розчинника. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{20}FN_3$, 321,16; знайдено, m/z 322,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,52-7,46 (m, 2H), 7,38-7,18 (m, 7H), 5,46 (s, 2H), 3,38-3,33 (m, 4H), 3,17-3,15 (m, 2H), 2,91-2,89 (m, 2H).

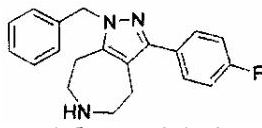
Приклад 46



1-бензил-3-(3-фторо-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,07г) одержували зі сполуки Прикладу 43, Стадія С (0,30г), та 0,10г 3-фторофенілборної кислоти з використанням 1,4-діоксану як розчинника. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{20}FN_3$, 321,16; знайдено, m/z 322,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): 7,52-7,47 (m, 1H), 7,38-7,27 (m, 5H), 7,20-7,13 (m, 3H), 5,47 (s, 2H), 3,43-3,34 (m, 4H), 3,23-3,06 (m, 4H).

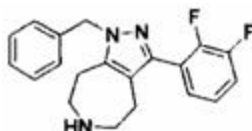
Приклад 47



1-бензил-3-(4-фторо-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,07г) одержували зі сполуки Прикладу 43, Стадія С (0,22г), та 0,20г 4-фторофенілборної кислоти з додаванням 9,1мг $dprrf$ та використанням 1,4-діоксану як розчинника. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{20}FN_3$, 321,16; знайдено, m/z 322,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 7,54-7,51 (m, 2H), 7,33-7,30 (m, 2H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,12-7,07 (m, 4H), 5,35 (s, 2H), 2,98-2,95 (m, 2H), 2,94-2,92 (m, 2H), 2,80-2,77 (m, 2H), 2,76-2,74 (m, 2H).

Приклад 48

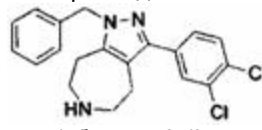


1-бензил-3-(2,3-дифторо-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,05г) одержували зі сполуки Прикладу 43, Стадія С (0,30г), та 0,11г 3,4-дифторофенілборної кислоти з використанням 1,4-діоксану як розчинника. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{18}F_2N_3$, 339,15; знайдено, m/z 340,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD) 7,37-7,26 (m,

6H), 7,21-7,18 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 3,38-3,34 (m, 4H), 3,18-3,16 (m, 2H), 2,92-2,9 (m, 2H).

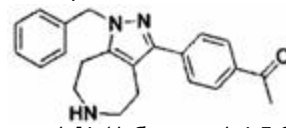
Приклад 49



1-бензил-3-(3,4-дихлоро-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,02г) одержували зі сполуки Прикладу 43, Стадія С (0,17г), та 0,08г 3,4-дихлорофенілборної кислоти з використанням 1,4-діоксану як розчинника. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{18}Cl_2N_3$, 371,10; знайдено, m/z 372,1 $[M+H]^+$, 374,1 $[M+H]^+$, 376,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,78-7,74 (m, 4H), 7,37-7,28 (m, 3H), 7,21-7,18 (m, 2H), 5,46-5,45 (m, 2H), 3,40-3,30 (m, 4H), 3,17-3,10 (m, 4H).

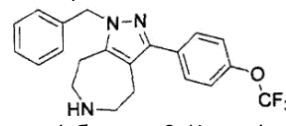
Приклад 50



1-[4-(1-бензил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен-3-іл)-феніл]-етанон.

Титульну сполуку (0,02г) одержували зі сполуки Прикладу 43, Стадія С (0,20г), та 0,08г 4-ацетилфенілборної кислоти з використанням 1,4-діоксану як розчинника. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{22}H_{23}N_3O$, 345,18; знайдено, m/z 346,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 8,10-8,09 (m, 2H), 7,71-7,70 (m, 2H), 7,38-7,19 (m, 5H), 5,48 (s, 2H), 3,40 (br s, 4H), 3,28-3,10 (m, 4H), 2,64 (s, 2H).

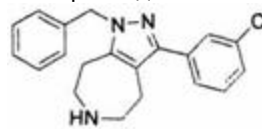
Приклад 51



1-бензил-3-(4-трифторометокси-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,03г) одержували зі сполуки Прикладу 43, Стадія С (0,26г), та 0,13г 4-трифторометоксифенілборної кислоти з використанням 1,4-діоксану як розчинника. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{21}H_{20}F_3N_3O$, 387,16; знайдено, m/z 388,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,67-7,63 (m, 2H), 7,39-7,28 (m, 5H), 7,20-7,17 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 3,39-3,36 (m, 2H), 3,32-3,30 (m, 2H), 3,15-3,06 (m, 4H).

Приклад 52

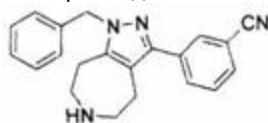


1-бензил-3-(3-хлоро-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,04г) одержували зі сполуки Прикладу 43, Стадія С (0,20г), та 0,07г 3-хлорофенілборної кислоти з використанням 1,4-діоксану як розчинника. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{19}ClN_3$, 337,13; знайдено, m/z 338,1 $[M+H]^+$, 340,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD):

7,56 (br s, 1H), 7,47-7,29 (m, 6H), 7,29-7,19 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 3,38-3,36 (m, 2H), 3,32-3,30 (m, 2H), 3,19-3,06 (m, 4H).

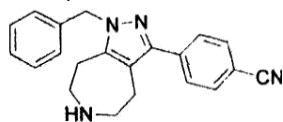
Приклад 53



3-(1-бензил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен-3-іл)-бензонітрил.

Титульну сполуку (0,04г) одержували зі сполуки Прикладу 43, Стадія С (0,30г), та 0,10,г 3-ціанофенілборної кислоти з використанням 1,4-діоксану як розчинника. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{21}H_{20}N_4$, 328,17; знайдено, m/z 329,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,91-7,86 (m, 2H), 7,76-7,75 (m, 1H), 7,65 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,37-7,20 (m, 3H), 7,19-7,18 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 3,39-3,37 (m, 4H), 3,17-3,08 (m, 4H).

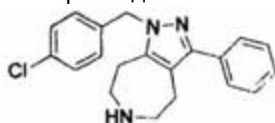
Приклад 54



4-(1-бензил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен-3-іл)-бензонітрил.

До розчину 1-бензил-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 43, Стадія С; 0,30г), у 9мл 1,4-діоксану додавали 0,20г K_3PO_4 , 0,10г 4-ціанофенілборної кислоти та 0,05г $PdCl_2dppf$. Дану суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 72 годин. Суміш фільтрували через діатомову землю та концентрували у вакуумі з одержанням 0,33г помаранчевої твердої речовини. Хроматографія на SiO_2 (5-30% EtOAc/гексани) дала 0,21г суміші 1-бензил-3-(4-ціано-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, та побічний продукт, 1-бензил-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. Суміш сполук (0,21г) розчиняли у 7мл CH_2Cl_2 , і додавали 7мл TFA. Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт розчиняли у CH_2Cl_2 та обробляли смолою Dowex® 550A. Після перемішування протягом 2 годин дану суміш фільтрували та концентрували у вакуумі. Хроматографія з використанням колонки C_{18} з оберненою фазою дала 0,14г титульної сполуки у вигляді її TFA солі. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{21}H_{20}N_4$, 328,17; знайдено, m/z 329,1 $[M+H]^+$, 351,1 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,83-7,81 (m, 2H), 7,76-7,74 (m, 2H), 7,36-7,28 (m, 3H), 7,19-7,17 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 3,39-3,37 (m, 4H), 3,15-3,09 (m, 4H).

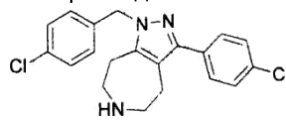
Приклад 55



1-(4-хлоро-бензил)-3-феніл-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Стадія А. 1-(4-хлоро-бензил)-3-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. До розчину 0,13г 1-(4-хлоро-бензил)-3-трифторометансульфоніл-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, одержаного як у Прикладі 43, Стадії А-С, у 3мл THF додавали 300мкл води, 0,11г K_2CO_3 , 44,9мг фенілборної кислоти, та 20,0мг $PdCl_2dppf$. Дану суміш нагрівали при $100^\circ C$ протягом 18 годин. Суміш фільтрували через діатомову землю та концентрували у вакуумі. Хроматографія на SiO_2 (гексани-45% EtOAc/гексани) дала 16,1мг потрібної сполуки. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{25}H_{28}ClN_3O_2$, 437,19; знайдено, m/z 438,2 $[M+H]^+$. Стадія В. Вищезазначену сполуку (16,1мг) перетворювали у титульну сполуку (7,1мг) як у Прикладі 26, Стадія В. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{20}ClN_3$, 337,13; знайдено, m/z 338,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 7,57-7,54 (m, 2H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,30-7,26 (m, 3H), 7,04 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 5,32 (s, 2H), 2,99-2,82 (m, 2H), 2,77-2,73 (m, 2H), 1,97 (brs, 1H).

Приклад 56

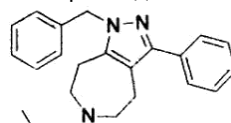


1-(4-хлоро-бензил)-3-(4-хлоро-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Стадія А. 1-(4-хлоро-бензил)-3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. До розчину 142,7мг 1-(4-хлоро-бензил)-3-трифторометансульфоніл-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, одержаного як у Прикладі 43, Стадії А-С, у 3мл THF додавали 0,17г K_3PO_4 , 54,9мг 4-хлорофенілборної кислоти, та 22,1мг $PdCl_2dppf$. Дану суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 48 годин. Суміш фільтрували через діатомову землю, споліскували толуолом, і фільтрат концентрували у вакуумі. Хроматографія на SiO_2 (гексани-75% EtOAc/гексани) дала 6,7мг потрібної сполуки. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{25}H_{27}Cl_2N_3O_2$, 471,15; знайдено, m/z 472,1 $[M+H]^+$.

Стадія В. Вищезазначену сполуку (6,7мг) перетворювали у титульну сполуку (5,0мг) як у Прикладі 26, Стадія В. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{19}Cl_2N_3$, 371,10; знайдено, m/z 372,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 7,48 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,38 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,29 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,03 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,02-2,96 (m, 4H), 2,84-2,80 (m, 2H), 2,79-2,76 (m, 2H).

Приклад 57

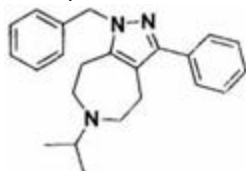


1-бензил-3-феніл-6-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,05г) одержували із 1-бензил-3-феніл-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-

азулену (Приклад 44, 0,09г) та 23мл пропіональдегіду як у Прикладі 35. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{23}H_{27}N_3$, 345,22; знайдено, m/z 346,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): 7,56-7,54 (m, 2H), 7,47-7,28 (m, 6H), 7,21-7,19 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 3,70-3,66 (m, 2H), 3,41-3,07 (m, 8H), 1,86-1,76 (m, 2H), 1,03 (t, $J=7,3$ Гц, 3H).

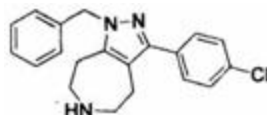
Приклад 58



1-бензил-6-ізопропіл-3-феніл-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,03г) одержували із 1-бензил-3-феніл-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулену (Приклад 44, 0,07г) та 22мл ацетону як у Прикладі 35. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{23}H_{27}N_3$, 345,22; знайдено, m/z 346,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,57-7,52 (m, 2H), 7,50-7,27 (m, 6H), 7,22-7,20 (m, 2H), 5,47 (s, 2H), 3,77-3,61 (m, 3H), 3,29-3,28 (m, 3H), 3,24-3,08 (m, 3H), 1,40 (d, $J=6,0$ Гц, 6H).

Приклад 59



1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Стадія А. 5-оксо-азепан-1,4-дикарбонова кислота, 1-трет-бутиловий ефір 4-етиловий ефір. Розчин 4-оксо-піперидин-1-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (35ммоль, 7,0г) у безводному Et_2O (50мл) перемішували у 200мл тригорлій колбі, обладнаній двома додатковими ліжками. Даний розчин охолоджували до $-25^\circ C$. До даного розчину протягом 90 хвилин одночасно, але незалежно додавали етил діазоацетат (46,5ммоль, 4,89мл) у безводному Et_2O (10мл) та $BF_3 \cdot OEt_2$ (36,7ммоль, 4,65мл) у безводному Et_2O (10мл). Дану суміш перемішували ще протягом 1 години і повільно нагрівали до кімнатної температури. Потім до даної суміші по краплях додавали 30% водний K_2CO_3 до припинення виділення газу. Органічний шар відокремлювали, осушували над Na_2SO_4 та концентрували. Залишок очищали шляхом хроматографії (SiO_2 , 5-20% $EtOAc$ /гексани) з одержанням потрібної сполуки (7,5г).

Стадія В. 4-оксо-азепан-1-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. До розчину продукту Стадії А у 1,4-діоксані (50мл) додавали 1N $NaOH$ (40,83ммоль, 40,83мл). Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім розчин підкислювали до pH 4-5 з допомогою 3N HCl . Дану суміш екстрагували Et_2O з наступним екстрагуванням CH_2Cl_2 допоки тонкошарова рідина хроматографія не виявляла залишків продукту у даному водному шарі. Об'єднані органічні шари осушували над Na_2SO_4 та концентрували у вакуумі з одержанням потрібної сполуки (7,46г).

МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{11}H_{19}NO_3$, 213,14; знайдено, m/z 236,2 $[M+Na]^+$.

Стадія С. 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. р-Толуолсульфонову кислоту (0,033мг, 0,18ммоль) та морфолін (3,4мл, 38ммоль) додавали до розчину продукту стадії В (7,46г, 35,0ммоль) у бензолі (15мл). Дану реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 20 годин з використанням пастки Діна-Старка. Дану реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували у вакуумі з одержанням проміжного енаміну, котрий використовувався без додаткового очищення. До розчину енаміну у CH_2Cl_2 (30мл) при $0^\circ C$ додавали триетиламін (27,5ммоль, 3,80мл) з наступним додаванням 4-хлоробензоїлхлориду (27,5ммоль, 3,50мл) у CH_2Cl_2 (10мл). Реакційну суміш підігрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 16 годин. Дану суміш виливали на воду, і шари відокремлювали. Органічний шар осушували над Na_2SO_4 та концентрували. Результуюче масло розводили $EtOH$ (120мл), охолоджували до $0^\circ C$ та обробляли гіdraзином (75ммоль, 2,4мл). Реакційну суміш підігрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 16 годин. Суміш концентрували, і залишок очищали методом SFC з одержанням потрібної сполуки (1,2г). МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{18}H_{22}ClN_3O_2$, 347,14; знайдено, m/z 346,0 $[M-H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,40-7,35 (m, 4H), 3,62-3,59 (m, 2H), 3,54-3,51 (m, 2H), 2,96-2,93 (m, 2H), 2,81-2,77 (m, 2H), 1,20 (s, 9H). Реакційна послідовність також дала 3-(4-хлоро-феніл)-4,6,7,8-тетрагідро-1H-1,2,5-триаза-азулен-5-карбонову кислоту, трет-бутиловий ефір (1,5г). МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{18}H_{22}ClN_3O_2$, 347,14; знайдено, m/z 346,0 $[M-H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,65 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,47-7,41 (m, 3H), 4,67-4,45 (m, 2H), 3,71-3,65 (m, 2H), 2,90-2,89 (m, 2H), 1,90-1,87 (m, 2H), 1,18 (s, 9H).

Стадія D. 1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триазаазулен-6-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. До розчину продукту зі Стадії С (0,10г, 0,29ммоль) у DMF (2мл) при $0^\circ C$ додавали $NaNH$ (60% дисперсія у маслі, 92мг, 2,3ммоль). Даний розчин підігрівали до кімнатної температури протягом 1 години, і потім додавали бензилхлорид (2,3ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин і потім концентрували. Залишок розводили водою та екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар промивали розсолем, осушували над Na_2SO_4 та концентрували. Неочищений продукт піддавали очищенню шляхом хроматографії на SiO_2 з одержанням потрібного ефіру, котрий переносили безпосередньо на наступну стадію. Також був отриманий 2-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{25}H_{28}ClN_3O_2$, 437,19; знайдено, m/z 438,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 7,50-7,48 (m, 2H), 7,40-7,38 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 3H), 7,13-7,11 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 3,55-3,51 (m, 4H), 2,86-2,77 (m, 4H), 1,47 (s, 9H).

Стадія Е. Продукт зі Стадії D розчиняли у 9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (4мл). Додавали надлишок 1N HCl у Et_2O , і результуючу суміш перемішували протягом 2 годин. Хід реакції контролювали методом МС, відслідковуючи наявність вихідного матеріалу. Реакційну суміш концентрували з одержанням потрібного продукту (51мг). МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_3$, 337,13; знайдено, m/z 338,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,56-7,53 (m, 2H), 7,51-7,48 (m, 2H), 7,38-3,29 (m, 3H), 7,20-7,19 (m, 2H), 5,48, A(s, 2H), 3,42-3,37 (m, 4H), 3,20-3,18 (m, 2H), 3,10-3,08 (m, 2H).

Нижче поданий альтернативний метод згідно зі Схемою 5:

Стадія F. 3-(4-хлоро-феніл)-1,4,6,7-тетрагідро-індазол-5-[1,3]діоксолан. Потрібну сполуку (5,0г) одержували із 5,0г 1,4-діокса-спіро[4,5]декан-8-ону, 4,5мл 4-хлоро-бензоїлхлориду та 3,0мл гідрозину згідно з процедурою, що окреслена на Стадії С вище. ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): 7,53-7,50 (m, 2H), 7,36-7,33 (m, 2H), 4,02 (s, 4H), 2,91 (s, 2H), 2,89 (t, J=6,6Гц, 2H), 2,01 (t, J=6,6Гц, 2H).

Стадія G. 1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-1,4,6,7-тетрагідро-індазол-5-[1,3]діоксолан. Потрібну сполуку (3,93г) одержували із 4,0г сполуки зі Стадії F як окреслено на Стадії D, з використанням бензилброміду (1,9мл) замість бензилхлориду та K_2CO_3 (6,1г) замість NaN . ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): 7,67-7,64 (m, 2H), 7,39-7,27 (m, 5H), 7,21-7,18 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 4,05-3,98 (m, 4H), 2,95 (s, 2H), 2,71 (t, J=6,6Гц, 2H), 1,98 (t, J=6,6Гц, 2H).

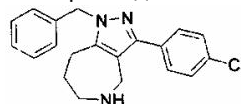
Стадія H. 1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-1,4,6,7-тетрагідро-індазол-5-он оксим. Розчин 3,87г сполуки зі стадії G у 80мл THF з 5мл 1M HCl нагрівали зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Летючі речовини вилучали у вакуумі, і додавали воду (300мл). Шляхом додавання 1M NaOH рН даної суміші встановлювали на рівні 9, і суміш екстрагували CH_2Cl_2 . Поеднані екстракти промивали розсоллом, і розчинник вилучали у вакуумі з одержанням 1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-1,4,6,7-тетрагідро-індазол-5-ону. Цей продукт (3,13г) обробляли гідроксиламіном гідрохлоридом (3,0г) у 20мл піридину. Дану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин, потім розводили водою (300мл) та перемішували ще протягом 1 години. Суміш фільтрували на папері, і тверді речовини промивали EtOAc та висушували у вакуумі з одержанням 2,48г потрібної сполуки. ^1H ЯМР (500МГц, ацетон- d_6): 10,24 (s, 1H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,06-7,02 (m, 2H), 6,91-6,87 (m, 2H), 6,85-6,81 (m, 1H), 6,77-6,73 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,21 (s, 2H), 2,31 (t, J=6,6Гц, 2H), 2,09 (t, J=6,6Гц, 2H).

Стадія I. 1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен. Розчин сполуки зі Стадії H (78,2мг) у 15мл CH_2Cl_2 охолоджували до 0°C та додавали діізобутилалюміній гідрид (1,5M у толуолі, 0,75мл). Дану суміш підігрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 12 годин. Додавали воду (0,2мл) та NaF (0,40г), і дану суміш перемішували протягом 1 години. Суміш фільтрували через діатомову землю, і фільтрат концентрували з одержанням 66,7мг суміші титильної сполуки та 1-бензил-3-(4-хлоро-

феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,5-триаза-азулену. МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_3$, 337,13; знайдено, m/z 338,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Якщо не зазначене інше, приклади 60-102 готували з використанням процедур, що описані у Прикладі 59, Стадії D та E.

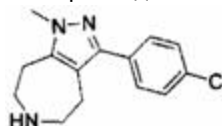
Приклад 60



1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,5-триаза-азулен.

Титильну сполуку (0,068г) одержували як у Прикладі 59, Стадії D та E, виходячи із 3-(4-хлоро-феніл)-4,6,7,8-тетрагідро-1H-1,2,5-триаза-азулен-5-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (0,1г), ізомеру із Прикладу 59, Стадія C. Реакційна послідовність також дала 2-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-2,6,7,8-тетрагідро-4H-1,2,5-триаза-азулен-5-карбонову кислоту, трет-бутиловий ефір. МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_3$, 337,13; знайдено, m/z 338,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,51-7,30 (m, 4H), 7,37-7,29 (m, 3H), 7,29-3,21 (m, 3H), 5,45 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,53-3,50 (m, 2H), 3,06-3,03 (m, 2H), 2,04-1,99 (m, 2H).

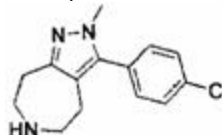
Приклад 61



3-(4-хлоро-феніл)-1-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титильну сполуку (0,028г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 59, Стадія C; 0,1г) з використанням метилйодиду (0,21мл) замість бензилхлориду. Реакційна послідовність також дала 3-(4-хлоро-феніл)-2-метил-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-карбонову кислоту, трет-бутиловий ефір, на стадії алкілювання. МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClN}_3$, 261,10; знайдено, m/z 262,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,69-7,65 (m, 4H), 4,07 (s, 3H), 3,69-3,67 (m, 2H), 3,58-3,56 (m, 2H), 3,44-3,42 (m, 2H), 3,05-3,04 (m, 2H).

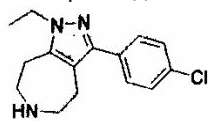
Приклад 62



3-(4-хлоро-феніл)-2-метил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титильну сполуку (0,011г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-2-метил-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 61) згідно з Прикладом 59, Стадія E. МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClN}_3$, 261,10; знайдено, m/z 262,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,48-7,45 (m, 2H), 7,28-7,26 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,31-3,29 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,04-3,02 (m, 2H), 2,72-2,70 (m, 2H).

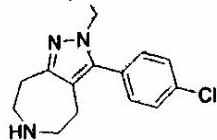
Приклад 63



3-(4-хлоро-феніл)-1-етил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,035г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 59, Стадія С; 0,1г) з використанням етильйодиду (0,27мл) замість бензилхлориду. Реакційна послідовність також дала 3-(4-хлоро-феніл)-2-етил-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-карбонову кислоту, трет-бутиловий ефір, на стадії алкілювання. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{15}H_{18}ClN_3$, 275,12; знайдено, m/z 276,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,39-7,34 (m, 4H), 7,11 (q, $J=7,3$ Гц, 2H), 3,38-3,36 (m, 2H), 3,27-3,24 (m, 2H), 3,15-3,13 (m, 2H), 2,94-2,92 (m, 2H), 1,30 (t, $J=7,3$ Гц, 3H).

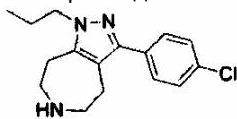
Приклад 64



3-(4-хлоро-феніл)-2-етил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,021г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-2-етил-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 63) згідно з Прикладом 59, Стадія Е. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{15}H_{18}ClN_3$, 275,12; знайдено, m/z 276,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,46 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,24 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 3,90 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,31-3,29 (m, 2H), 3,20-3,19 (m, 2H), 3,06-3,04 (m, 2H), 2,69-2,67 (m, 2H), 1,17 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

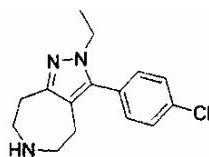
Приклад 65



3-(4-хлоро-феніл)-1-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,031г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 59, Стадія С; 0,1г) з використанням 1-йодопропану (0,33мл) замість бензилхлориду. Реакційна послідовність також дала 3-(4-хлоро-феніл)-2-пропіл-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-карбонову кислоту, трет-бутиловий ефір, на стадії алкілювання. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{16}H_{20}ClN_3$, 289,13; знайдено, m/z 290,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,39-7,35 (m, 4H), 4,03 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,37-3,35 (m, 2H), 3,27-3,24 (m, 2H), 3,15-3,13 (m, 2H), 2,95-2,93 (m, 2H), 1,76-1,69 (m, 2H), 0,84 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

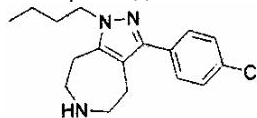
Приклад 66



3-(4-хлоро-феніл)-2-пропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,016г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-2-пропіл-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 65) згідно з Прикладом 59, Стадія Е. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{16}H_{20}ClN_3$, 289,13; знайдено, m/z 290,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,45 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,23 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 3,83 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,30-3,28 (m, 2H), 3,20-3,19 (m, 2H), 3,05-3,03 (m, 2H), 2,68-2,66 (m, 2H), 1,62-1,18 (m, 2H), 0,65 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

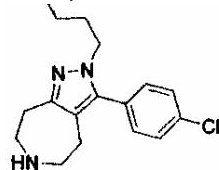
Приклад 67



1-бутил-3-(4-хлоро-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,033г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 59, Стадія С; 0,1г) з використанням 1-йодобутану (0,038мл) замість бензилхлориду. Реакційна послідовність також дала 2-бутил-3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-карбонову кислоту, трет-бутиловий ефір, на стадії алкілювання. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{17}H_{22}ClN_3$, 303,15; знайдено, m/z 304,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,39-7,34 (m, 4H), 4,07 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,37-3,35 (m, 2H), 3,27-3,25 (m, 2H), 3,14-3,12 (m, 2H), 2,95-2,92 (m, 2H), 1,69-1,66 (m, 2H), 1,22-1,20 (m, 2H), 0,86 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

Приклад 68

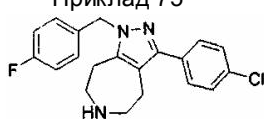


2-бутил-3-(4-хлоро-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,018г) одержували із 2-бутил-3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 67), згідно з Прикладом 59, Стадія Е. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{17}H_{22}ClN_3$, 303,15; знайдено, m/z 304,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,46 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,25 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,91-3,88 (m, 2H), 3,32-3,30 (m, 2H), 3,21-3,19 (m, 2H), 3,07-3,05 (m, 2H), 2,70-2,68 (m, 2H), 1,58-1,52 (m, 2H), 1,06-1,03 (m, 2H), 0,68 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

Титульну сполуку (0,004г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 59, Стадія С: 0,1г) з використанням 3-метилбензил хлориду (0,6мл) замість бензилхлориду. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{21}H_{22}ClN_3$, 351,15; знайдено, m/z 352,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,31-7,26 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 2H), 6,99 (t, J=7,5Гц, 1H), 6,88 (d, J=7,1Гц, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,67 (d, J=7,1Гц, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,79-2,73 (m, 4H), 2,69-2,65 (m, 2H), 2,63-2,60 (m, 2H), 2,09 (s, 3H).

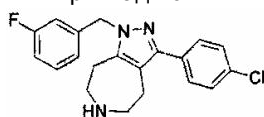
Приклад 75



3-(4-хлоро-феніл)-1-(4-фторо-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,003г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 59, Стадія С: 0,1г) з використанням 4-фторобензил хлориду (0,5мл) замість бензилхлориду. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{19}ClFN_3$, 355,13; знайдено, m/z 356,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,40-7,37 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 2H), 7,08-7,04 (m, 2H), 6,98-6,94 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 2,89-2,86 (m, 4H), 2,80-2,78 (m, 2H), 2,73-2,70 (m, 2H).

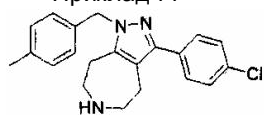
Приклад 76



3-(4-хлоро-феніл)-1-(3-фторо-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,01г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 59, Стадія С: 0,1г) з використанням 3-фторобензил хлориду (0,5мл) замість бензилхлориду. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{19}ClFN_3$, 355,13; знайдено, m/z 356,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,42-7,37 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 2H), 7,28-7,21 (m, 1H), 6,93-6,88 (m, 1H), 6,84 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,75-6,71 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 2,89-2,85 (m, 4H), 2,79-2,76 (m, 2H), 2,74-2,70 (m, 2H).

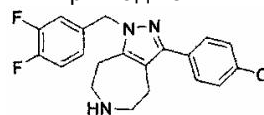
Приклад 77



3-(4-хлоро-феніл)-1-(4-метил-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,013г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 59, Стадія С: 0,74г) з використанням 4-метилбензил хлориду (0,45г) замість бензилхлориду. Реакційна послідовність також дала 3-(4-хлоро-феніл)-2-(4-метил-бензил)-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонову кислоту, трет-бутиловий ефір, на стадії алкілювання. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{21}H_{22}ClN_3$, 351,15; знайдено, m/z 352,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,39-7,36 (m, 2H), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,03 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,90 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 5,21 (s, 2H), 2,83-2,67 (m, 4H), 2,75-2,72 (m, 2H), 2,69-2,67 (m, 2H), 2,20 (s, 3H).

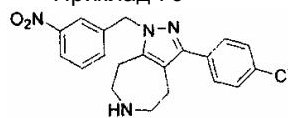
Приклад 78



3-(4-хлоро-феніл)-1-(3,4-дифторо-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,002г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 59, Стадія С: 0,07г) з використанням 3,4-дифторобензил броміду (0,4мл) замість бензилхлориду. Реакційна послідовність також дала 3-(4-хлоро-феніл)-2-(3,4-дифторо-бензил)-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонову кислоту, трет-бутиловий ефір, на стадії алкілювання. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{18}ClF_2N_3$, 373,12; знайдено, m/z 374,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,41-7,38 (m, 2H), 7,36-7,33 (m, 2H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,07-7,02 (m, 1H), 6,96-6,92 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,06-3,02 (m, 4H), 2,94-2,91 (m, 2H), 2,87-2,84 (m, 2H).

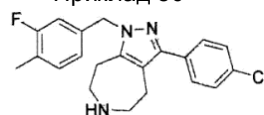
Приклад 79



3-(4-хлоро-феніл)-1-(3-нітро-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,005г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 59, Стадія С: 0,1г) з використанням 3-нітробензил броміду (0,09г) замість бензилхлориду та Cs_2CO_3 (0,2г) замість NaH. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{19}ClN_4O_2$, 382,12; знайдено, m/z 383,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 8,07-8,05 (m, 1H), 7,91-7,87 (m, 1H), 7,50 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,44-7,38 (m, 3H), 7,36-7,33 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 2,88-2,85 (m, 4H), 2,82-2,79 (m, 2H), 2,73-2,71 (m, 2H).

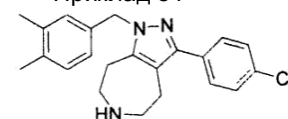
Приклад 80



3-(4-хлоро-феніл)-1-(3-фторо-4-метил-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,003г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 59, Стадія С: 0,1г) з використанням 3-фторо-4-метилбензил броміду (0,9г) замість бензилхлориду. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{21}H_{21}ClFN_3$, 369,14; знайдено, m/z 370,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,50-7,47 (m, 2H), 7,44-7,42 (m, 2H), 7,19 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,84-6,81 (m, 1H), 6,78-6,75 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 2,95-2,92 (m, 4H), 2,87-2,84 (m, 2H), 2,81-2,78 (m, 2H), 2,22 (s, 3H).

Приклад 81

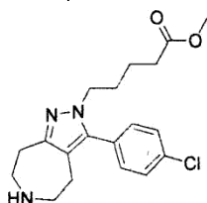


3-(4-хлоро-феніл)-1-(3,4-диметил-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,003г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового

ефіру (Приклад 59, Стадія С: 0,1г) з використанням 3,4-диметилбензил хлориду (0,6мл) замість бензилхлориду. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{22}H_{24}ClN_3$, 365,17; знайдено, m/z 366,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,40-7,38 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 2H), 6,98-6,96 (m, 1H), 6,90-6,86 (m, 1H), 6,72-6,69 (m, 1H), 5,30 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 2,90-2,87 (m, 2H), 2,86-2,82 (m, 2H), 2,77-2,73 (m, 2H), 2,72-2,68 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

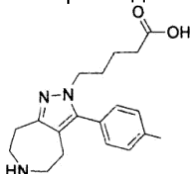
Приклад 82



5-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-2-іл]-пентанова кислота, метиловий ефір.

Титульну сполуку (0,0042г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 59, Стадія С; 0,15г) з використанням метил 5-хлоровалерату (0,90мл) замість бензилхлориду. Реакційна послідовність також дала 3-(4-хлоро-феніл)-1-(4-метоксикарбоніл-бутил)-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонову кислоту, трет-бутиловий ефір, на стадії алкілювання. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{19}H_{24}ClN_3O_2$, 361,16; знайдено, m/z 362,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,54-7,51 (m, 2H), 7,31 - 7,29 (m, 2H), 3,95 (t, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,03-3,01 (m, 2H), 2,93-2,91 (m, 4H), 2,56-2,53 (m, 2H), 2,16 (t, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,67-1,62 (m, 2H), 1,41-1,38 (m, 2H).

Приклад 83

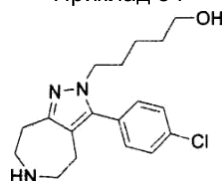


5-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-2-іл]-пентанова кислота.

5-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-2-іл]-пентанову кислоту, метиловий ефір, (Приклад 82, 0,009г) розчиняли у 1мл 9:1 THF/MeOH та обробляли 2мл 1М NaOH. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 5 годин розчинник вилучали у вакуумі. Водний залишок підкислювали 1мл 1Н HCl, і дану суміш екстрагували EtOAc (3×). Поєднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 , концентрували та висушували на вакуумній лінії. Потім залишок розчиняли у 1мл 9:1 CH_2Cl_2 /MeOH та обробляли 3мл 1Н HCl у Et_2O . За 4 години летючі речовини вилучались у вакуумі. Неочищене масло очищали методом препаративної тонкошарової рідинної хроматографії (9:1 CH_2Cl_2 /2М NH_3 у MeOH) з одержанням 0,002г титульної сполуки. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{18}H_{22}ClN_3O_2$, 347,14; знайдено, m/z 348,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,55-7,53 (m, 4H), 7,35 - 7,32 (m, 2H), 3,98

(t, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,38-3,35 (m, 2H), 3,28-3,26 (m, 2H), 3,13-3,10 (m, 2H), 2,77-2,74 (m, 2H), 2,09-2,06 (m, 2H), 1,71-1,66 (m, 2H), 1,41-1,37 (m, 2H).

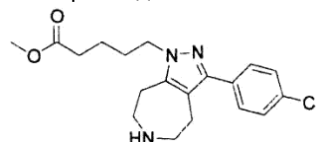
Приклад 84



5-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-2-іл]-пентан-1-ол.

5-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-2-іл]-пентанову кислоту, метиловий ефір, (Приклад 82, 0,009г) розчиняли у 9:1 Et_2O / CH_2Cl_2 (3мл), і розчин повільно додавали до перемішуваної суспензії літій-алюміній гідриду (2мг) у 5мл безводного Et_2O . Після перемішування при кімнатній температурі протягом 6 годин дану реакцію гасили 2мл води. Дану суміш обробляли 2мл 1Н NaOH з наступною обробкою 2мл води. Потім дану суміш фільтрували через діатомову землю. Органічний шар відокремлювали, сушили над $MgSO_4$ та концентрували. Після додаткового сушіння на вакуумній лінії результуюче масло розчиняли у 2мл 9:1 CH_2Cl_2 /MeOH та обробляли 3мл 1Н HCl у Et_2O . За 4 години летючі речовини вилучали у вакуумі. Неочищене масло очищали методом препаративної тонкошарової рідинної хроматографії (9:1 CH_2Cl_2 /2М NH_3 у MeOH) з одержанням 0,001г титульної сполуки у вигляді безбарвного масла. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{18}H_{24}ClN_3O$, 333,16; знайдено, m/z 334,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,54-7,52 (m, 2H), 7,32 - 7,30 (m, 2H), 3,95 (t, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,44 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,13-3,09 (m, 2H), 3,03-3,00 (m, 2H), 2,98-2,95 (m, 2H), 2,61-2,58 (m, 2H), 1,70-1,64 (m, 2H), 1,40-1,35 (m, 2H), 1,20-1,16 (m, 2H).

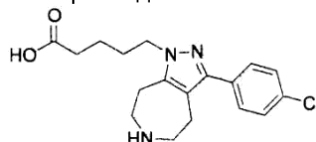
Приклад 85



5-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-1-іл]-пентанова кислота, метиловий ефір.

Титульну сполуку (0,0051г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-1-(4-метоксикарбоніл-бутил)-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 82) згідно з Прикладом 59, Стадія Е. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{19}H_{24}ClN_3O_2$, 361,16; знайдено, m/z 362,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,45-7,40 (m, 4H), 4,13 (t, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,04-3,03 (m, 2H), 2,97-2,95 (m, 4H), 2,79-2,76 (m, 2H), 2,34 (t, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,81-1,77 (m, 2H), 1,61-1,58 (m, 2H).

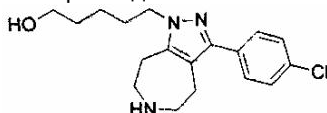
Приклад 86



5-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-1-іл]-пентанова кислота.

5-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-1-іл]-пентанову кислоту, метиловий ефір, (Приклад 85, 0,014г) піддавали гідролізу та депротектуванню як у Прикладі 83 з одержанням титульної сполуки (0,0014г). МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{18}H_{22}ClN_3O_2$, 347,14; знайдено, m/z 348,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,49-7,43 (м, 4Н), 4,18 (t, $J=7,0$ Гц, 2Н), 3,45-3,43 (м, 2Н), 3,25-3,22 (м, 2Н), 3,17-3,16 (м, 2Н), 3,04-3,01 (м, 2Н), 2,28-2,24 (м, 2Н), 1,84-1,82 (м, 2Н), 1,60-1,57 (м, 2Н).

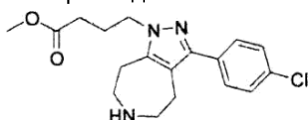
Приклад 87



5-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-1-іл]-пентан-1-ол.

5-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-1-іл]-пентанову кислоту, метиловий ефір, (Приклад 85, 0,015г) піддавали відновленню як у Прикладі 84 з одержанням титульної сполуки (0,0063г) у вигляді безбарвного масла. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{18}H_{24}ClN_3O$, 333,16; знайдено, m/z 334,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,45-7,40 (м, 4Н), 4,13 (t, $J=7,2$ Гц, 2Н), 3,53 (t, $J=6,4$ Гц, 2Н), 3,04-3,01 (м, 2Н), 2,97-2,92 (м, 4Н), 2,78-2,75 (м, 2Н), 1,82-1,75 (м, 2Н), 1,57-1,51 (м, 2Н), 1,41-1,34 (м, 2Н).

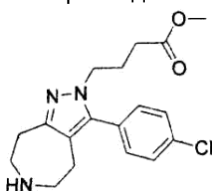
Приклад 88



4-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-1-іл]-масляна кислота, метиловий ефір.

Титульну сполуку (0,003г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 59, Стадія С; 0,1г) з використанням метил 4-хлоробутирату (0,8мл) замість бензилхлориду. Реакційна послідовність також дала 3-(4-хлоро-феніл)-2-(3-метоксикарбоніл-пропіл)-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонову кислоту, трет-бутиловий ефір, на стадії алкілювання. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{18}H_{22}ClN_3O_2$, 347,14; знайдено, m/z 348,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,37-7,31 (м, 4Н), 4,07 (t, $J=6,6$ Гц, 2Н), 3,52 (s, 3Н), 2,97-2,94 (м, 2Н), 2,88-2,84 (м, 4Н), 2,70-2,66 (м, 2Н), 2,25 (t, $J=6,6$ Гц, 2Н), 1,98-1,95 (м, 2Н).

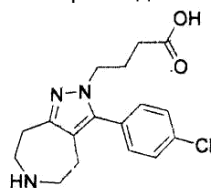
Приклад 89



4-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-2-іл]-масляна кислота, метиловий ефір.

Титульну сполуку (0,003г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-2-(3-метоксикарбоніл-пропіл)-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 88) згідно з Прикладом 59, Стадія Е. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{18}H_{22}ClN_3O_2$, 347,14; знайдено, m/z 348,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): 7,45-7,42 (м, 2Н), 7,23-7,20 (м, 2Н), 3,91 (t, $J=6,9$ Гц, 2Н), 3,44 (s, 3Н), 3,04-3,00 (м, 2Н), 2,93-2,86 (м, 4Н), 2,52-2,49 (м, 2Н), 2,07 (t, $J=7,0$ Гц, 2Н), 1,88-1,80 (м, 2Н).

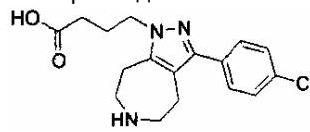
Приклад 90



4-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-2-іл]-масляна кислота.

4-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-2-іл]-масляну кислоту, метиловий ефір, (Приклад 89, 0,006г) піддавали гідролізу як у Прикладі 83 з одержанням титульної сполуки (0,005г). МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{17}H_{20}ClN_3O_2$, 333,12; знайдено, m/z 334,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): 7,55-7,52 (м, 2Н), 7,35-7,33 (м, 2Н), 3,98 (t, $J=6,8$ Гц, 2Н), 3,12-3,09 (м, 2Н), 3,03-2,96 (м, 4Н), 2,62-2,59 (м, 2Н), 2,03-1,97 (м, 4Н).

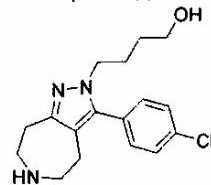
Приклад 91



4-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-1-іл]-масляна кислота.

4-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-1-іл]-масляну кислоту, метиловий ефір, (Приклад 88, 0,009г) піддавали гідролізу як у Прикладі 83 з одержанням титульної сполуки (0,003г). МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{17}H_{20}ClN_3O_2$, 333,12; знайдено, m/z 334,1 $[M+H]^+$, m/z 332,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): 7,46-7,44 (м, 4Н), 4,17 (t, $J=7,1$ Гц, 2Н), 3,11-3,08 (м, 2Н), 3,05-2,98 (м, 4Н), 2,83-2,79 (м, 2Н), 2,18-2,15 (м, 2Н), 2,07-2,03 (м, 2Н).

Приклад 92

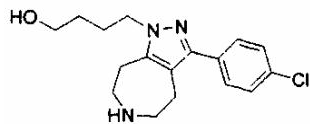


4-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-2-іл]-бутан-1-ол.

4-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-2-іл]-масляну кислоту, метиловий ефір, (Приклад 89, 0,006г) піддавали відновленню як у Прикладі 84 з одержанням титульної сполуки у вигляді білої твердої речовини (0,001г). МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{17}H_{22}ClN_3O$, 319,15; знайдено, m/z 320,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР

(400МГц, CD₃OD): 7,45-7,41 (m, 2H), 7,22-7,20 (m, 2H), 3,89-3,84 (m, 4H), 3,32-3,29 (m, 2H), 2,94-2,91 (m, 2H), 2,85-2,81 (m, 4H), 2,47-2,43 (m, 2H), 1,63-1,58 (m, 2H), 1,24-1,17 (m, 2H).

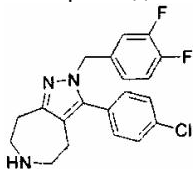
Приклад 93



4-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4-Н-1,2,6-триаза-азулен-1-іл]-бутан-1-ол.

4-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4-Н-1,2,6-триаза-азулен-1-іл]-масляну кислоту, метиловий ефір, (Приклад 88, 0,02г) піддавали відновленню та депротектуванню як у Прикладі 84 з одержанням титульної сполуки у вигляді білої твердої речовини (0,007г). МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{17}H_{22}ClN_3O$, 319,15; знайдено, m/z 320,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): 7,36-7,31 (м, 4Н), 4,05 (т, J=7,2Гц, 2Н), 3,45 (т, J=6,4Гц, 2Н), 2,96-2,94 (м, 2Н), 2,89-2,84 (м, 4Н), 2,70-2,66 (м, 2Н), 1,77-1,68 (м, 2Н), 1,46-1,39 (м, 2Н).

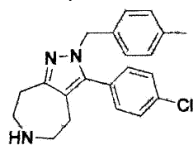
Приклад 94



3-(4-хлоро-феніл)-2-(3,4-дифторо-бензил)-
2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,001г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-2-(3,4-дифторо-бензил)-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 78) згідно з Прикладом 59, Стадія Е. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{18}ClF_2N_3$, 373,12; знайдено, m/z 374,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,41-7,36 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 2H), 7,07-7,01 (m, 1H), 6,77-6,72 (m, 1H), 6,65-6,62 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,17-3,15 (m, 2H), 3,09-3,05 (m, 2H), 2,99-2,97 (m, 2H), 2,62-2,59 (m, 2H).

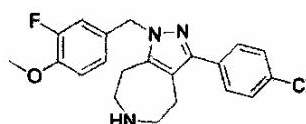
Приклад 95



3-(4-хлоро-феніл)-2-(4-метил-бензил)-
2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,005г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-2-(4-метил-бензил)-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 77) згідно з Прикладом 59, Стадія Е. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{21}H_{22}ClN_3$, 351,15; знайдено, m/z 352,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,36-7,33 (m, 2H), 7,10-7,01 (m, 2H), 6,95 (d, J=7,8Гц, 2H), 6,69 (d, J=8,0Гц, 2H), 5,01 (s, 2H), 2,92-2,90 (m, 2H), 2,83-2,80 (m, 4H), 2,46 -2,43 (m, 2H), 2,16 (s, 3H).

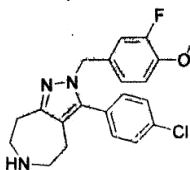
Приклад 96



3-(4-хлоро-феніл)-1-(3-фторо-4-метокси-
бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,021г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 59, Стадія С; 0,35г) з використанням 3-фторо-4-метоксибензил броміду (0,25г) замість бензилхлориду. Реакційна послідовність також дала 3-(4-хлоро-феніл)-2-(3-фторо-4-метоксибензил)-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонову кислоту, трет-бутиловий ефір, на стадії алкілювання. МС (ESI): точна маса, розрах для $C_{21}H_{21}ClFN_3O$, 385,14; знайдено, m/z 386,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,50-7,47 (m, 2H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,90-6,86 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,35-3,29 (m, 2H), 2,94-2,92 (m, 4H), 2,88-2,85 (m, 2H), 2,80-2,77 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (125МГц, CD_3OD): 154,2, 152,2, 149,1, 148,1, 143,5, 134,2, 132,9, 131,1, 131,0, 130,5, 129,1, 123,3, 118,7, 115,0, 114,8, 114,4, 56,2, 52,4, 49,9, 28,8, 27,3.

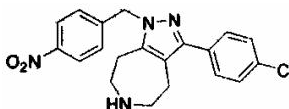
Приклад 97



3-(4-хлоро-феніл)-2-(3-фторо-4-метокси-
бензил)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,017г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-2-(3-фторо-4-метокси-бензил)-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 96) згідно з Прикладом 59, Стадія Е. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{21}H_{21}ClFN_3O$, 385,14; знайдено, m/z 386,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,48-7,45 (m, 2H), 7,21-7,18 (m, 2H), 6,95-6,92 (m, 1H), 6,67-6,63 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,31 -3,30 (m, 2H), 3,01-2,98 (m, 2H), 2,94-2,88 (m, 4H), 2,55-2,52 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (125МГц, CD_3OD): 154,9, 153,8, 153,0, 148,9, 142,5, 136,6, 133,0, 132,1, 130,5, 130,0, 129,4, 124,3, 120,7, 116,0, 115,8, 115,1, 57,1, 53,3, 51,3, 32,7, 28,0.

Приклад 98

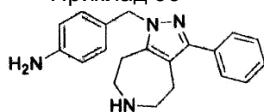


3-(4-хлоро-феніл)-1-(4-нітро-бензил)-
1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен

А Титульну сполуку (0,004г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 59, Стадія С: 0,3г) з використанням 4-нітробензил броміду (0,3г) замість бензилхлориду. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{19}ClN_4O_2$, 382,12; знайдено, m/z 383,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): 8,23-8,19 (м,

2H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,45-7,47 (m, 2H), 7,32 (d, J=8,6Гц, 2H), 5,52 (s, 2H), 2,98-2,95 (m, 4H), 2,89-2,85 (m, 2H), 2,83-2,79 (m, 2H).

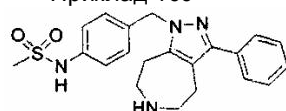
Приклад 99



4-(3-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-1-ілметил)-феніламін.

3-(4-хлоро-феніл)-1-(4-нітро-бензил)-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонову кислоту, трет-бутиловий ефір (Приклад 98, 70мг) розчиняли у 25мл безводного EtOH та обробляли 10% паладієм на вуглеці (20мг). Дану суміш піддавали дії водню протягом 4 годин при 30фунт/дюйм кв. Суміш фільтрували через діатомову землю. Фільтрат концентрували та висушували на вакуумній лінії з одержанням 55мг 1-(4-аміно-бензил)-3-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру. Проміжний анілін потім розчиняли у 1мл MeOH та обробляли 5мл 1N HCl у Et₂O. За 6 годин летючі речовини вилучали у вакуумі. Результуючу жовту напіврідку речовину піддавали очищенню методом препаративної тонкошарової рідинної хроматографії (9:1 CH₂Cl₂/2M NH₃ у MeOH) з одержанням 0,007г титульної сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС (ESI): точна маса, розрах. для C₂₀H₂₂N₄, 318,18; знайдено, m/z 319,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): 7,50-7,47 (m, 2H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,37-7,34 (m, 1H), 6,94-6,90 (m, 2H), 6,68-6,65 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 3,11-3,06 (m, 4H), 2,98-2,96 (m, 2H), 2,91-2,88 (m, 2H).

Приклад 100

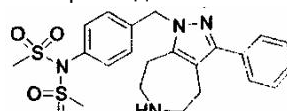


N-[4-(3-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-1-ілметил)-феніл]-метансульфонамід.

До розчину 0,022г 1-(4-аміно-бензил)-3-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 99) у DMF (1мл) додавали 1 еквівалент триетиламіну. За 5 хвилин додавали 1 еквівалент метансульфонілу хлориду, і дану суміш перемішували протягом ночі. Реакцію гасили водою та екстрагували EtOAc (3×). Поєднані органічні шари осушували над Na₂SO₄ та концентрували. Результуюче масло піддавали очищенню методом препаративної тонкошарової рідинної хроматографії (50% EtOAc/гексани) з одержанням 1-(4-метансульфоніламіно-бензил)-3-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру. Потім мономезилат розчиняли у 9:1 CH₂Cl₂/MeOH (2мл) та обробляли 3мл 1N NaOH у Et₂O. За 6 годин летючі речовини вилучали у вакуумі. Результуюче масло очищали методом препаративної тонкошарової рідинної хроматографії (9:1 CH₂Cl₂/2M NH₃ у MeOH) з одержанням 0,004г титульної сполуки у вигляді білої твердої речовини. МС (ESI): точна маса, розрах. для C₂₁H₂₄N₄O₂S, 396,16; знайдено, m/z

397,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): 7,50-7,47 (m, 2H), 7,42 (t, J=7,7Гц, 2H), 7,37-7,34 (m, 1H), 7,22-7,20 (m, 2H), 7,13-7,10 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 2,97-2,93 (m, 4H), 2,92 (s, 2H), 2,90-2,87 (m, 2H), 2,82-2,78 (m, 2H).

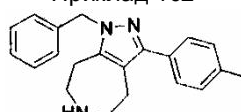
Приклад 101



N,N-[4-(3-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-1-ілметил)-феніл]-диметансульфонамід.

1-(4-аміно-бензил)-3-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонову кислоту, трет-бутиловий ефір, (Приклад 99, 0,05ммоль) розчиняли у 1мл DMF та обробляли 1 еквівалентом триетиламіну. За 5 хвилин додавали 1,5 еквівалента метансульфонілу хлориду, і дану суміш перемішували протягом ночі. Реакцію гасили водою та екстрагували EtOAc (3×). Поєднані органічні шари осушували над Na₂SO₄ та концентрували. Результуюче масло піддавали очищенню методом препаративної тонкошарової рідинної хроматографії (50% EtOAc/гексани) з одержанням 1-(4-диметансульфоніламіно-бензил)-3-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру. Потім проміжну сполуку озчиняли у 2мл 9:1 CH₂Cl₂/MeOH та обробляли 3мл 1N HCl у Et₂O. За 6 годин летючі речовини вилучали у вакуумі. Неочищене масло очищали методом препаративної тонкошарової рідинної хроматографії (9:1 CH₂Cl₂/2M NH₃ у MeOH) з одержанням 0,006г титульної сполуки у вигляді білуватої твердої речовини. МС (ESI): точна маса, розрах. для C₂₂H₂₆N₄O₄S₂, 474,14; знайдено, m/z 475,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): 7,50-7,47 (m, 2H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,37-7,35 (m, 1H), 7,22-7,20 (m, 2H), 7,13-7,11 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 2,97-2,94 (m, 4H), 2,92 (s, 2H), 2,89-2,87 (m, 2H), 2,82-2,80 (m, 2H).

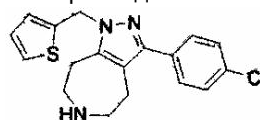
Приклад 102



1-бензил-3-р-толіл-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,2г) одержували із 4-оксоазепан-1-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 59, Стадія В; 10ммоль) як у Прикладі 59, Стадії С-Е, з використанням 4-метилбензоїлу хлориду (11ммоль) замість 4-хлоробензоїлу хлориду. МС (ESI): точна маса, розрах. для C₂₁H₂₃N₃, 317,19; знайдено, m/z 318,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): 7,34-7,33 (m, 2H), 7,29-7,26 (m, 2H), 7,24-7,21 (m, 3H), 7,10-7,09 (m, 2H), 5,40 (s, 2H), 3,33-3,27 (m, 4H), 3,11-3,09 (m, 2H), 3,00-2,98 (m, 2H), 2,30 (s, 2H).

Приклад 103



3-(4-хлоро-феніл)-1-тіофен-2-ілметил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

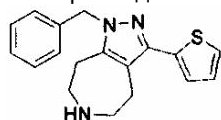
Стадія А. 1-(4-хлорофеніл)-2-діазо-етанон. До розчину діазометану (33,2ммоль) у Et₂O (70мл) додавали триетиламін (33,2ммоль). Дану суміш охолоджували до 0°C, і повільно додавали 4-хлоробензоїлхлорид (30ммоль) у Et₂O. Потім дану суміш підігрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 1 години. Після фільтрації даної суміші прозорий фільтрат концентрували із запровадженням неочищеної потрібної сполуки (5,4г).

Стадія В. 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. До суміші 4-оксо-піперидин-1-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (20мл) у Et₂O (150мл) при 0°C додавали розчин BF₃·Et₂O (30ммоль) у Et₂O (150мл) з наступним додаванням розчину продукту зі Стадії А (21ммоль) у Et₂O (150мл). Після завершення додавання дану суміш підігрівали до 25°C та перемішували протягом 1 години. Додавали насичений водний NaHCO₃ (200мл), і шари відокремлювали. Органічний шар концентрували, і результируючий залишок розводили MeOH (100мл). Додавали гідрозин (3мл), і дану суміш перемішували при 25°C протягом 16 годин. Очистка за методом флеш хроматографії (EtOAc/CH₂Cl₂) дала потрібну сполуку (1,8г).

Стадія С. Продукт зі Стадії В (0,2ммоль) змішували з 2-хлорометил-тіофеном (0,3ммоль) у DMF (2мл), і потім додавали Cs₂CO₃ (0,3ммоль). Дану суміш перемішували при 25°C протягом 16 годин. Після концентрування та очищення за методом SiO₂ хроматографії (EtOAc/гексани) був одержаний 3-(4-хлоро-феніл)-1-тіофен-2-ілметил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен. Проміжну сполуку обробляли TFA (1мл) у CH₂Cl₂ (10мл) протягом 4 годин. Після концентрування даної реакційної суміші була одержана титульна сполука (0,029г). Реакційна послідовність також дала 3-(4-хлоро-феніл)-2-тіофен-2-ілметил-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонову кислоту, трет-бутиловий ефір, на стадії алкілювання. МС (ESI): точна маса, розрах. для C₁₈H₁₈ClN₃O, 343,09; знайдено, m/z 344,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): 7,46-7,44 (m, 2H), 7,41-7,39 (m, 2H), 7,29 (dd, J=5,1, 1,1Гц, 1H), 7,00 (dd, J=3,5, 1,1Гц, 1H), 6,91 (dd, J=5,1, 3,5Гц, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,36-3,34 (m, 2H), 3,30-3,28 (m, 2H), 3,24-3,18 (m, 2H), 2,99-2,97 (m, 2H).

Якщо не зазначене інше, приклади 104-155 готувались з використанням процедури, що описана у Прикладі 103.

Приклад 104

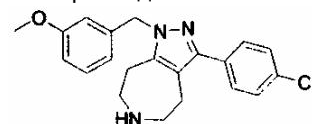


1-бензил-3-тіофен-2-іл-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (28мг) одержували із 3-тіофен-2-іл-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, як описано у Прикладі 103, з використанням тіофен-2-карбоніл хлориду (5ммоль) замість 4-

хлоробензоїл хлориду та бензил хлориду (0,3ммоль) замість 2-хлорометил-тіофену. МС (ESI): точна маса, розрах. для C₁₈H₁₉N₃S, 309,13; знайдено, m/z 310,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): 7,27-7,01 (m, 8H), 5,28 (s, 2H), 3,26-3,24 (br m, 2H), 3,18-3,16 (br m, 2H), 3,11-3,09 (br m, 2H), 2,96-2,94 (br m, 2H).

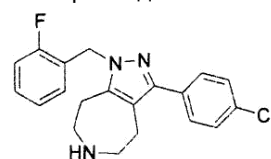
Приклад 105



3-(4-хлоро-феніл)-1-(3-метокси)-бензил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,095г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 103, Стадія В; 1ммоль) з використанням 3-метокси-бензил хлориду (1,5ммоль) замість 4-хлоробензоїл хлориду замість 2-хлорометил-тіофену. МС (ESI): точна маса, розрах. для C₂₁H₂₂ClN₃O, 367,15; знайдено, m/z 368,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): 7,60 (d, J=8,5Гц, 2H), 7,56 (d, J=8,5Гц, 2H), 7,32 (d, J=7,9Гц, 1H), 6,92 (dd, J=8,2, 2,1Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,80 (d, J=8,2Гц, 1H), 5,57 (s, 2H), 3,79 (s, 1H), 3,48-3,46 (br m, 2H), 3,44-3,42 (br m, 2H), 3,33-3,31 (br m, 2H), 3,16-3,14 (br m, 2H).

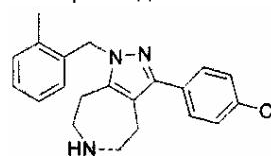
Приклад 106



3-(4-хлоро-феніл)-1-(2-фторо-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,042г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 103, Стадія В; 0,2ммоль) з використанням 2-фторобензил хлориду (0,3ммоль) замість 2-хлорометил-тіофену. МС (ESI): точна маса, розрах. для C₂₀H₁₉ClF₂N₃, 355,13; знайдено, m/z 356,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): 7,55-7,48 (br m, 4H), 7,39-7,37 (br m, 1H), 7,20-7,14 (m, 3H), 5,54 (s, 2H), 3,48-3,46 (br m, 2H), 3,40-3,38 (br m, 2H), 3,31-3,29 (br m, 2H), 3,13-3,11 (br m, 2H).

Приклад 107

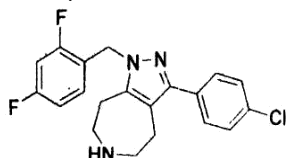


3-(4-хлоро-феніл)-1-(2-метил-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,03г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 103, Стадія С; 0,2ммоль) з використанням 2-метилбензил хлориду (0,3ммоль) замість 2-хлорометил-тіофену. Реакційна послідовність також дала 3-(4-хлоро-феніл)-2-(2-метилбензил)-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-

6-карбонову кислоту, трет-бутиловий ефір, на стадії алкілювання. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{21}H_{22}ClN_3$, 351,15; знайдено, m/z 352,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): 7,56 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,49 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,23-7,15 (m, 3H), 6,58 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,42-3,39 (br m, 4H), 3,15-3,12 (br m, 4H), 2,40 (s, 3H).

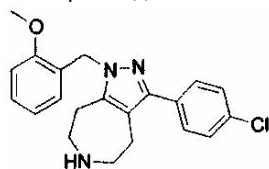
Приклад 108



3-(4-хлоро-феніл)-1-(2,4-дифторо-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,030г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 103, Стадія В; 0,2ммоль) з використанням 2,4-дифторобензил броміду (0,3ммоль) замість 2-хлорометил-тіофену. Реакційна послідовність також дала 3-(4-хлоро-феніл)-2-(2,4-дифторо-бензил)-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонову кислоту, трет-бутиловий ефір, на стадії алкілювання. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{18}ClF_2N_3$, 373,12; знайдено, m/z 374,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): 7,52-7,49 (br m, 4H), 7,27-7,24 (br m, III), 7,01-6,99 (br m, 2H), 5,52 (s, 2H), 3,51-3,49 (br m, 2H), 3,43-3,40 (br m, 2H), 3,34-3,31 (br m, 2H), 3,11-3,09 (br m, 2H).

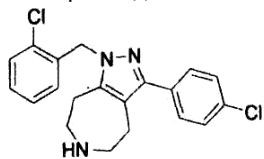
Приклад 109



3-(4-хлоро-феніл)-1-(2-метокси-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,06г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 103, Стадія В; 0,3ммоль) з використанням 2-метоксибензил хлориду (0,3ммоль) замість 2-хлорометил-тіофену. Реакційна послідовність також дала 3-(4-хлоро-феніл)-2-(2-метокси-бензил)-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонову кислоту, трет-бутиловий ефір, на стадії алкілювання. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{21}H_{22}ClN_3O$, 367,15; знайдено, m/z 368,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 7,45-7,43 (m, 2H), 7,30-7,27 (m, 2H), 7,18-7,17 (m, 1H), 6,80-6,77 (m, 2H), 6,61-6,59 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,92-2,86 (m, 4H), 2,74-2,69 (m, 4H).

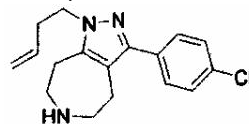
Приклад 110



1-(2-хлоро-бензил)-3-(4-хлоро-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,01г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 103, Стадія В; 0,2ммоль) з використанням 2-хлоробензил хлориду (0,3ммоль) замість 2-хлорометил-тіофену. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{17}H_{22}ClN_3O$, 371,10; знайдено, m/z 372,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,43-7,41 (m, 2H), 7,32-7,30 (m, 2H), 7,32 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,76 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 5,23 (s, 2H), 2,94-2,91 (br m, 4H), 2,79-2,77 (br m, 2H), 2,73-2,71 (br m, 2H).

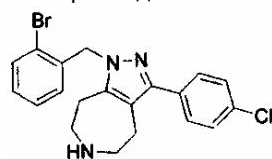
Приклад 111



1-бут-3-еніл-3-(4-хлоро-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,028г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 103, Стадія В; 0,2ммоль) з використанням 1-бут-3-еніл хлориду (0,3ммоль) замість 2-хлорометил-тіофену. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{17}H_{22}ClN_3O$, 301,13; знайдено, m/z 302,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 7,40-7,37 (m, 2H), 7,31-7,28 (m, 2H), 6,75-6,67 (m, 1H), 5,02-5,00 (br m, 2H), 4,07 (t, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,99-2,97 (br m, 2H), 2,91-2,89 (br m, 2H), 2,80-2,78 (br m, 2H), 2,71-2,69 (br m, 2H), 2,48 (q, $J=7,3$ Гц, 2H).

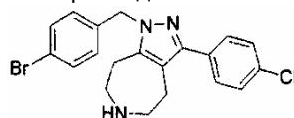
Приклад 112



1-(2-бромобензил)-3-(4-хлоро-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,035г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 103, Стадія В; 0,2ммоль) з використанням 2-бромобензил броміду (0,3ммоль) замість 2-хлорометил-тіофену. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{19}BrClN_3$, 415,05; знайдено, m/z 418,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,69 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,53-7,27 (m, 6H), 6,78 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,58 (s, 2H), 3,50-3,48 (br m, 4H), 3,19-3,17 (br m, 4H).

Приклад 113

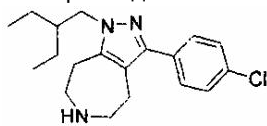


1-(4-бромобензил)-3-(4-хлоро-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,032г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 103, Стадія В; 0,3ммоль) з використанням 4-бромобензил броміду (0,3ммоль) замість 2-хлорометил-тіофену. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{19}BrClN_3$, 415,05; знайдено, m/z 418,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,48-7,40

(m, 6H), 6,92 (d, J=8,4Гц, 2H), 5,28 (s, 2H), 3,32-3,30 (br m, 4H), 3,03-3,01 (br m, 4H).

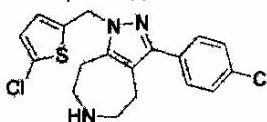
Приклад 114



3-(4-хлоро-феніл)-1-(2-етил-бутил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,010г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 103, Стадія В; 0,2ммоль) з використанням 1-бromo-2-етил-бутану (0,3ммоль) замість 2-хлорометил-тіофену. Реакційна послідовність також дала 3-(4-хлоро-феніл)-2-(2-етил-бутил)-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонову кислоту, трет-бутиловий ефір, на стадії алкілювання. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{19}H_{26}ClN_3$, 331,18; знайдено, m/z 332,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): 7,50-7,48 (br m, 4H), 4,11-4,09 (br m, 2H), 3,71-3,69 (br m, 2H), 3,33-3,31 (br m, 2H), 3,26-3,24 (br m, 2H), 3,06-3,04 (br m, 2H), 1,91-1,89 (m, 1H), 1,36-1,34 (m, 4H), 0,93 (t, J=7,3Гц, 6H).

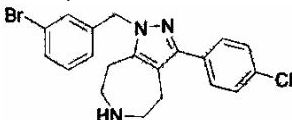
Приклад 115



3(4-хлоро-феніл)-1-(5-хлоро-тіофен-2-ілметил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,029г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 103, Стадія В; 0,2ммоль) з використанням 5-хлоро-тіофен-2-ілметил хлориду (0,3ммоль) замість 2-хлорометил-тіофену. Реакційна послідовність також дала 3-(4-хлоро-феніл)-2-(5-хлоро-тіофен-2-ілметил)-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонову кислоту, трет-бутиловий ефір, на стадії алкілювання. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{18}H_{17}Cl_2N_3S$, 377,05; знайдено, m/z 378,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,54-7,51 (m, 2H), 7,49-7,46 (m, 2H), 3,91 (d, J=3,8Гц, 1H), 6,86 (d, J=3,8Гц, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,45-3,44 (m, 2H), 3,38-3,61 (m, 2H), 3,27-3,25 (m, 2H), 3,07-3,05 (m, 2H).

Приклад 116

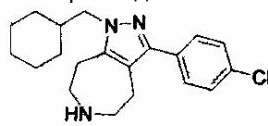


1-(3-бромобензил)-3-(4-хлоро-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,04г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 103, Стадія В; 0,2ммоль) з використанням 3-бромобензил хлориду (0,3ммоль) замість 2-хлорометил-тіофену. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{19}BrClN_3$, 415,05; знайдено, m/z 416,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,50-6,86

(m, 8H), 5,36 (s, 2H), 3,30-3,27 (br m, 4H), 3,06-3,04 (m, 4H).

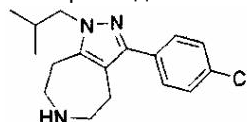
Приклад 117



3-(4-хлоро-феніл)-1-циклогексилметил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,09г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 103, Стадія В; 170мг) з використанням циклогексилметил броміду (2ммоль) замість 2-хлорометил-тіофену. Реакційна послідовність також дала 3-(4-хлоро-феніл)-2-циклогексилметил-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонову кислоту, трет-бутиловий ефір, на стадії алкілювання. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{26}ClN_3$, 343,18; знайдено, m/z 344,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,37 (d, J=6,6Гц, 2H), 7,32 (d, J=6,6Гц, 2H), 3,94 (d, J=7,3Гц, 2H), 3,44-3,40 (br m, 2H), 3,35-3,32 (br m, 2H), 3,17-3,14 (br m, 2H), 3,01-2,99 (br m, 2H), 1,74-1,53 (m, 4H), 1,52 (d, J=11,2Гц, 2H), 1,17-1,10 (m, 3H), 0,94-0,90 (m, 2H).

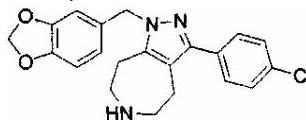
Приклад 118



3-(4-хлоро-феніл)-1-ізобутил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,031г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 103, Стадія В; 0,2ммоль) з використанням ізобутил броміду (0,3ммоль) замість 2-хлорометил-тіофену. Реакційна послідовність також дала 3-(4-хлоро-феніл)-2-ізобутил-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонову кислоту, трет-бутиловий ефір, на стадії алкілювання. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{17}H_{22}ClN_3$, 303,15; знайдено, m/z 304,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,64 (d, J=6,6Гц, 2H), 7,56 (d, J=6,6Гц, 2H), 4,20 (d, J=7,4Гц, 2H), 3,72-3,69 (br m, 2H), 3,62-3,60 (br m, 2H), 3,44-3,42 (br m, 2H), 3,29-3,27 (br m, 2H), 2,35 (m, 1H), 1,14 (d, J=6,7Гц, 6H).

Приклад 119



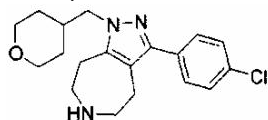
1-бензо[1,3]діоксол-5-ілметил-3-(4-хлоро-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,035г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 103, Стадія В; 0,2ммоль) з використанням бензо[1,3]діоксол-5-ілметил хлориду (0,3ммоль) замість 2-хлорометил-тіофену.

Реакційна послідовність також дала 2-бензо[1,3]діоксол-5-ілметил-3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-

карбонову кислоту, трет-бутиловий ефір, на стадії алкілювання. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{21}H_{20}ClN_3O_2$, 381,12; знайдено, m/z 382,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): 7,39-7,32 (m, 4H), 6,67-6,65 (m, 1H), 6,54-6,61 (m, 2H), 5,81 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 2,81-2,79 (m, 4H), 2,16-2,1 А (m, 2H), 2,68-2,66 (m, 2H).

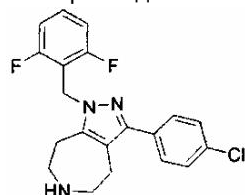
Приклад 120



3-(4-хлоро-феніл)-1-(тетрагідро-піран-4-ілметил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 103, Стадія В; 0,2 ммоль) з використанням толуол-4-сульфонової кислоти тетрагідропіран-4-ілметилового ефіру (0,3 ммоль) замість 2-хлорометил-тіофену. Титульну сполуку одержали у вигляді 2:1 суміші (25 мг) з 3-(4-хлоро-феніл)-2-(тетрагідро-піран-4-ілметил)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азуленом. Дані для суміші: МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{19}H_{24}ClN_3O$, 345,16; знайдено, m/z 346,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): 7,47-7,23 (m, 4H), 4,10-3,78 (m, 4H), 3,37-3,14 (m, 8H), 3,06-2,67 (m, 2H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,42-0,97 (m, 4H).

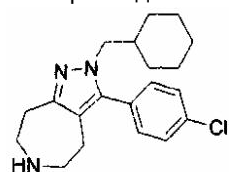
Приклад 121



3-(4-хлоро-феніл)-1-(2,6-дифторо-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,07 г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 103, Стадія В; 1 ммоль) з використанням 2,6-дифторобензил хлориду (1,5 ммоль) замість 2-хлорометил-тіофену. Реакційна послідовність також дала 3-(4-хлоро-феніл)-2-(2,6-дифторо-бензил)-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонову кислоту, трет-бутиловий ефір, на стадії алкілювання. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{18}ClF_2N_3$, 373,12; знайдено, m/z 374,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): 7,34-7,30 (m, 5H), 6,93-6,90 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 3,59-3,57 (m, 2H), 3,39-3,37 (m, 4H), 2,94-2,92 (m, 2H).

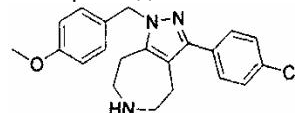
Приклад 122



3-(4-хлоро-феніл)-2-циклогексилметил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,06 г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-2-циклогексилметил-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 117) згідно з методом депротектування у Прикладі 103, Стадія С. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{26}ClN_3$, 343,18; знайдено, m/z 344,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): 7,39 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,31 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 4,10 (d, $J=7,3$ Гц, 2H), 3,49-3,47 (br m, 2H), 3,37-3,35 (br m, 2H), 3,21-3,19 (br m, 2H), 3,03-3,01 (br m, 2H), 1,88-1,61 (m, 4H), 1,52-1,49 (m, 2H), 1,17-1,10 (m, 3H), 0,94-0,90 (m, 2H).

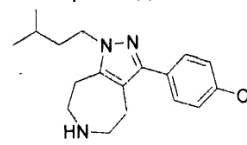
Приклад 123



3-(4-хлоро-феніл)-1-(4-метокси-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,1 г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 103, Стадія В; 1 ммоль) з використанням 4-метоксибензил хлориду (1,5 ммоль) замість 2-хлорометил-тіофену. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{21}H_{22}ClN_3O$, 367,15; знайдено, m/z 368,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 7,41-7,39 (m, 2H), 7,31 (d, $J=7,7$ Гц, 2H), 6,70 (d, $J=7,7$ Гц, 2H), 5,36 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,33-3,31 (br m, 2H), 3,21-3,19 (br m, 2H), 3,18-3,16 (br m, 2H), 2,96-2,94 (br m, 2H).

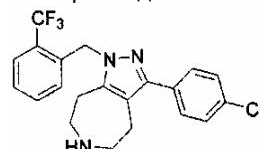
Приклад 124



3-(4-хлоро-феніл)-1-(3-метил-бутил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,030 г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 103, Стадія В; 0,2 ммоль) з використанням 1-бromo-3-метил-бутану (0,3 ммоль) замість 2-хлорометил-тіофену. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{18}H_{24}ClN_3$, 317,17; знайдено, m/z 318,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 7,56-7,54 (m, 4H), 4,34 (s, 2H), 3,57-3,55 (br m, 2H), 3,44-3,42 (br m, 2H), 3,40-3,38 (br m, 2H), 3,29-3,27 (br m, 2H), 1,79-1,77 (br m, 1H), 1,02 (d, $J=4,5$ Гц, 6H).

Приклад 125

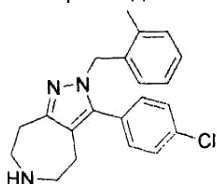


3-(4-хлоро-феніл)-1-(2-трифторометил-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,04 г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 103, Стадія В; 0,2 ммоль) з використанням 2-трифторометилбензил броміду (0,3 ммоль) замість 2-хлорометил-тіофену. Реак-

ційна послідовність також дала 3-(4-хлоро-феніл)-2-(2-трифторометил-бензил)-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонову кислоту, трет-бутиловий ефір, на стадії алкілювання. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{21}H_{19}ClF_3N_3$, 405,12; знайдено, m/z 406,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): 7,45 (d, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,25-7,24 (br m, 3H), 7,18-7,16 (br m, 3H), 6,46-6,44 (br m, 1H), 5,43-5,41 (s, 2H), 3,14-3,11 (br m, 4H), 2,89-2,87 (br m, 4H).

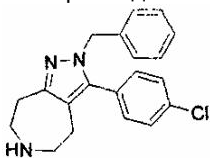
Приклад 126



3-(4-хлоро-феніл)-2-(2-метил-бензил)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,020г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-2-(2-метил-бензил)-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 107) згідно з методом депротектування у Прикладі 103, Стадія С. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{21}H_{22}ClN_3$, 351,15; знайдено, m/z 352,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): 7,47 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,24 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,15 (m, 3H), 6,60 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,46-3,44 (m, 2H), 3,36-3,34 (m, 2H), 3,21-3,19 (m, 2H), 2,89-2,87 (m, 2H), 2,13 (s, 3H).

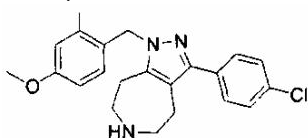
Приклад 127



2-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,018г) одержували із 2-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 59, Стадія D) згідно з методом депротектування у Прикладі 103, Стадія С. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{20}ClN_3$, 337,13; знайдено, m/z 338,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,30-7,28 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 3H), 7,03-7,01 (m, 2H), 6,91-6,89 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 3,03-3,01 (m, 2H), 2,94-2,90 (m, 4H), 2,51-2,49 (m, 2H).

Приклад 128

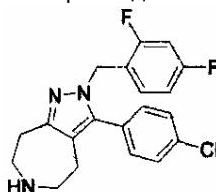


3-(4-хлоро-феніл)-1-(4-метокси-2-метил-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

До розчину 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 103, Стадія В; 0,4ммоль) у толуолі (3мл) додавали 4-метокси-2-метил-бензил хлорид (0,9ммоль) та ціанометилен-три-*n*-бутилфосфоран (1ммоль). Дану суміш нагрівали при 110°C протягом 16 годин. Після концентрації та очищення (SiO_2 ,

$EtOAc$ /гексани) був одержаний 3-(4-хлоро-феніл)-1-(4-метокси-2-метил-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір (54мг). Також був одержаний інший регіоізомер, 3-(4-хлоро-феніл)-2-(4-метокси-2-метил-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір (86мг). 3-(4-хлоро-феніл)-1-(4-метокси-2-метил-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір (20мг) обробляли TFA (1мл) у CH_2Cl_2 (10мл) протягом 4 годин. Після концентрування даної реакційної суміші була отримана титульна сполука (0,02г). МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{22}H_{24}ClN_3O$, 381,16; знайдено, m/z 382,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,39-7,37 (m, 2H), 7,34-7,32 (m, 2H), 6,68-6,66 (br m, 1H), 6,54-6,52 (br m, 1H), 6,37 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 5,21 (s, 2H), 2,81-2,79 (m, 4H), 2,71-2,69 (m, 4H).

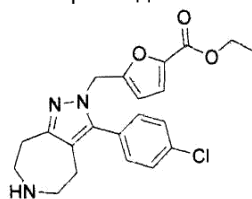
Приклад 129



3-(4-хлоро-феніл)-2-(2,4-дифторо-бензил)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,016г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-2-(2,4-дифтор-бензил)-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 108; 0,2ммоль) згідно з методом депротектування у Прикладі 103, Стадія С. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{18}ClF_2N_3$, 373,12; знайдено, m/z 374,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): 7,54 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,49 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,96-6,88 (m, 3H), 5,27 (s, 2H), 3,46-3,44 (br m, 2H), 3,34-3,32 (br m, 2H), 3,23-3,21 (br m, 2H), 2,86-2,84 (br m, 2H).

Приклад 130

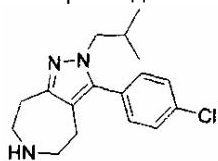


5-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-2-ілметил]-фуран-2-карбонова кислота, етиловий ефір.

Титульну сполуку (0,008г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 103, Стадія В; 0,2ммоль) з використанням 5-хлоро-фуран-2-карбонової кислоти, етилового ефіру (0,3ммоль) замість 2-хлорометилтіофену. Реакційна послідовність також дала 3-(4-хлоро-феніл)-1-(5-етоксикарбоніл-фуран-2-ілметил)-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонову кислоту, трет-бутиловий ефір, на стадії алкілювання. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{21}H_{22}ClN_3O_3$, 399,13; знайдено, m/z 400,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,44 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,30 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,00 (d, $J=3,5$ Гц, 1H),

6,21 (d, J=3,5Гц, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,21 (q, J=7,1Гц, 2H), 3,21-3,19 (m, 2H), 3,11-3,09 (m, 2H), 2,96-2,94 (m, 2H), 2,61-2,59 (m, 2H), 1,24 (t, J=7,1Гц, 2H).

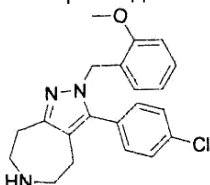
Приклад 131



3-(4-хлоро-феніл)-2-ізобутил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,010г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-2-ізобутил-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 118, Стадія С) згідно з методом депротектування із Прикладу 103, Стадія С. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{17}H_{22}ClN_3$, 303,15; знайдено, m/z 304,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): 7,58-7,56 (m, 2H), 7,37-7,34 (m, 2H), 3,81 (d, J=7,5Гц, 2H), 3,42-3,40 (m, 2H), 3,34-3,30 (m, 2H), 3,18-3,15 (m, 2H), 2,81-2,78 (m, 2H), 2,02-2,00 (m, 1H), 0,74 (d, J=6,7Гц, 6H).

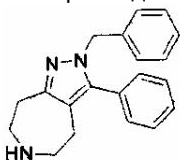
Приклад 132



3-(4-хлоро-феніл)-2-(2-метокси-бензил)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,040г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-2-(2-метокси-бензил)-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 109) згідно з методом депротектування у Прикладі 103, Стадія С. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{21}H_{22}ClN_3O_3$, 399,13; знайдено, m/z 368,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 7,26 (d, J=6,5Гц, 2H), 7,12 (t, J=7,6Гц, 1H), 7,03 (d, J=6,5Гц, 2H), 6,80 (t, J=7,6Гц, 1H), 6,71 (d, J=7,6Гц, 1H), 6,62 (d, J=7,6Гц, 1H), 5,08 (s, 2H), 2,99-2,97 (m, 2H), 2,89-2,87 (m, 4H), 2,49-2,47 (m, 2H).

Приклад 133

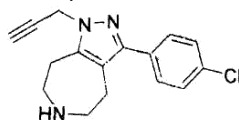


2-бензил-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

До розчину 2-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (0,1ммоль) (Приклад 59, Стадія D) у THF (25мл) додавали літій-алюміній гідрид (100мг). Дану суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Додавали воду (1мл), суміш фільтрували, і фільтрат концентрували. Після очистки (SiO_2 , EtOAc/гексани) був отриманий 2-бензил-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. Проміжну сполуку розводили CH_2Cl_2 (5мл), і додавали

TFA (1мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Реакційну суміш концентрували з одержанням титульної сполуки (0,018г). МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{21}N_3$, 303,17; знайдено, m/z 304,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): 7,38-7,35 (m, 3H), 7,19-7,18 (m, 3H), 7,12-7,10 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,35-3,21 (br m, 6H), 3,34-3,30 (br m, 2H), 2,81-2,79 (br m, 2H).

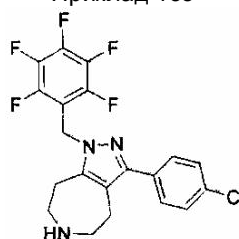
Приклад 134



3-(4-хлоро-феніл)-1-проп-2-ініл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,014г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 103, Стадія В; 0,2ммоль) з використанням 2-пропініл хлориду (0,3ммоль) замість 2-хлорометил-тіофену. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{16}H_{16}ClN_3$, 285,10; знайдено, m/z 286,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,38-7,32 (m, 4H), 7,13 (t, J=6,4Гц, 1H), 5,48 (d, J=6,4Гц, 2H), 2,93-2,91 (m, 4H), 2,84-2,81 (m, 2H), 2,68-2,65 (m, 2H).

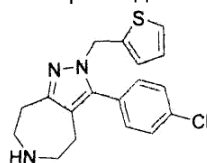
Приклад 135



3-(4-хлоро-феніл)-1-пентафторофенілметил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,02г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 103, Стадія В; 0,2ммоль) з використанням пентафторофенілметил хлориду (0,3ммоль) замість 2-хлорометил-тіофену. Реакційна послідовність також дала 3-(4-хлоро-феніл)-2-пентафторофенілметил-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонову кислоту, трет-бутиловий ефір, на стадії алкілювання. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{15}ClF_5N_3$, 427,09; знайдено, m/z 428,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,30 (br s, 4H), 3,01 (br s, 4H), 2,90-2,88 (m, 2H), 2,71-2,69 (m, 2H).

Приклад 136

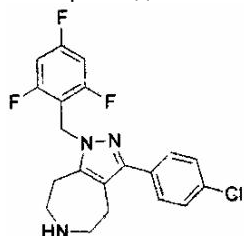


3-(4-хлоро-феніл)-2-тіофен-2-ілметил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,010г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-2-тіофен-2-ілметил-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової

кислоти, трет-бутилового ефіру згідно з методом у Прикладі 103. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{18}H_{18}ClN_3S$, 343,09; знайдено, m/z 344,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,60-7,58 (m, 2H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,32 (dd, $J=5,1$, 1,1Гц, 1H), 6,92 (dd, $J=5,1$, 3,5Гц, 1H), 6,78 (dd, $J=3,5$, 1,1Гц, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,47-3,45 (m, 2H), 3,37-3,35 (m, 2H), 3,23-3,21 (m, 2H), 2,85-2,83 (m, 2H).

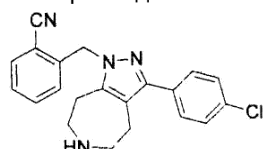
Приклад 137



3-(4-хлоро-феніл)-1-(2,4,6-трифторо-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,027г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 103, Стадія В; 0,2ммоль) з використанням 2,4,6-трифторобензил хлориду (0,3ммоль) замість 2-хлорометил-тіофену. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{17}ClF_3N_3$, 391,11; знайдено, m/z 392,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,30-7,26 (m, 4H), 6,80-6,78 (br m, 2H), 5,25 (s, 2H), 2,94-2,92 (m, 4H), 2,82-2,80 (m, 2H), 2,66-2,62 (m, 2H).

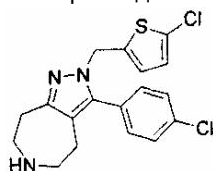
Приклад 138



2-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4H-1,2,6-триаза-азулен-1-ілметил]-бензонітрил.

Титульну сполуку (0,032г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 103, Стадія В; 0,2ммоль) з використанням 2-хлоро-бензонітрилу (0,3ммоль) замість 2-хлорометил-тіофену. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{21}H_{19}ClN_4$, 362,13; знайдено, m/z 363,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): 7,81 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,68-7,66 (br m, 1H), 7,54-7,51 (m, 3H), 7,46 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,23 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,64 (s, 2H), 3,51-3,49 (br m, 2H), 3,43-3,41 (br m, 2H), 3,31-3,29 (br m, 2H), 3,13-3,11 (br m, 2H).

Приклад 139

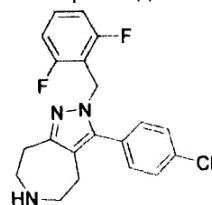


3-(4-хлоро-феніл)-2-(5-хлоро-тіофен-2-ілметил)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,009г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-2-(5-хлоро-тіофен-2-ілметил)-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 115) згідно з методом депротектування у Прикладі 103,

Стадія С. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{18}H_{17}Cl_2N_3S$, 377,05; знайдено, m/z 378,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,47-7,44 (m, 2H), 7,22-7,20 (m, 2H), 6,65 (d, $J=3,8$ Гц, 1H), 6,44 (d, $J=3,8$ Гц, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,32-3,30 (m, 2H), 3,32-3,30 (m, 2H), 3,21-3,19 (m, 2H), 3,07-3,05 (m, 2H), 2,70-2,68 (m, 2H).

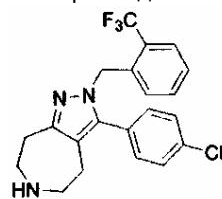
Приклад 140



3-(4-хлоро-феніл)-2-(2,6-дифторо-бензил)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,036г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-2-(2,6-дифторо-бензил)-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 121, Стадія С) згідно з методом депротектування у Прикладі 103, Стадія С. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{18}ClF_2N_3$, 373,12; знайдено, m/z 374,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,44-7,42 (m, 2H), 7,27-7,23 (m, 3H), 6,79 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 3,27-3,25 (m, 2H), 3,21-3,18 (m, 2H), 3,02-3,00 (m, 2H), 2,69-2,67 (m, 2H).

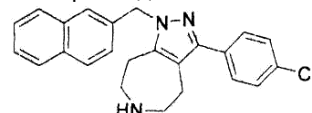
Приклад 141



3-(4-хлоро-феніл)-2-(2-трифторометил-бензил)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,021г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-2-(2-трифторометил-бензил)-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 125) згідно з методом депротектування у Прикладі 103, Стадія С. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{21}H_{19}ClF_3N_3$, 405,12; знайдено, m/z 406,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): 7,69 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,59 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,53-7,46 (m, 3H), 7,27 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 6,83 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,51-3,49 (br m, 2H), 3,42-3,40 (br m, 2H), 3,31-3,29 (br m, 2H), 2,94-2,92 (br m, 2H).

Приклад 142

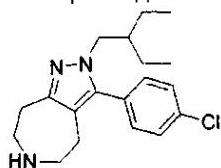


3-(4-хлоро-феніл)-1-нафталін-2-ілметил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,043г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 103, Стадія В; 0,2ммоль) з використанням нафталін-2-ілметил хлориду (0,3ммоль) замість 2-хлорометил-тіофену. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{24}H_{22}ClN_3$, 387,15; знайдено, m/z 388,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 7,47-

7,69 (m, 3H), 7,45-7,38 (m, 5H), 7,34-7,32 (m, 1H), 7,18-7,16 (m, 2H), 5,43 (s, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,99-2,97 (m, 2H), 2,87-2,85 (m, 4H).

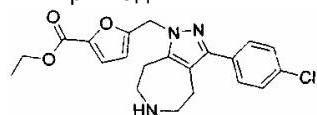
Приклад 143



3-(4-хлоро-феніл)-2-(2-етил-бутил)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,012г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-2-(2-етил-бутил)-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 114) згідно з методом депротектування у Прикладі 103, Стадія С. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{19}H_{26}ClN_3$, 331,18; знайдено, m/z 332,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): 7,50-7,25 (br m, 4H), 3,76-3,74 (m, 2H), 3,33-3,31 (br m, 2H), 3,22-3,20 (br m, 2H), 3,09-3,07 (br m, 2H), 2,73-2,71 (br m, 2H), 1,56-1,54 (m, 1H), 1,16-1,14 (m, 4H), 0,82-0,55 (m, 6H).

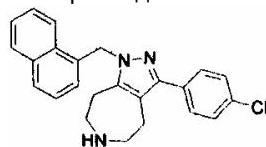
Приклад 144



5-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4H-1,2,6-триаза-азулен-1-ілметил]-фуран-2-карбонова кислота, етиловий ефір.

Титульну сполуку (0,017г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-1-(5-етоксикарбоніл-фуран-2-ілметил)-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 130) згідно з методом депротектування у Прикладі 103, Стадія С. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{21}H_{22}ClN_3O_3$, 399,13; знайдено, m/z 400,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,37-7,32 (m, 4H), 7,06 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 6,41 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,21 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,26-3,24 (m, 2H), 3,19-3,17 (m, 2H), 3,13-3,11 (m, 2H), 2,86-2,84 (m, 2H), 1,24 (t, $J=7,1$ Гц, 2H).

Приклад 145

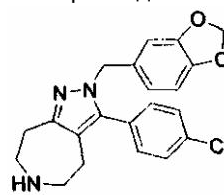


3-(4-хлоро-феніл)-1-нафталін-1-ілметил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,015г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 103, Стадія В; 0,2ммоль) з використанням 1-нафталін-метил хлориду (0,3ммоль) замість 2-хлорометил-тіофену. Реакційна послідовність також дала 3-(4-хлоро-феніл)-2-нафталін-1-ілметил-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонову кислоту, трет-бутиловий ефір, на стадії алкілювання. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{24}H_{22}ClN_3$, 387,15; знайдено, m/z 388,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,79-7,18 (m, 11H), 5,74 (d, $J=7,3$ Гц, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,21-3,19 (br m, 2H), 3,10-

3,08 (br m, 2H), 2,92-2,90 (br m, 2H), 2,84-2,82 (br m, 2H).

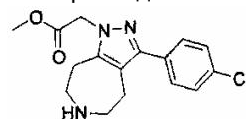
Приклад 146



2-бензо[1,3]діоксол-5-ілметил-3-(4-хлоро-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,021г) одержували із 2-бензо[1,3]діоксол-5-ілметил-3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 119) згідно з методом депротектування у Прикладі 103, Стадія С. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{21}H_{20}ClN_3O_2$, 381,12; знайдено, m/z 382,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,37-7,34 (m, 2H), 7,11-7,10 (m, 2H), 6,57 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,31-6,29 (m, 2H), 5,79 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,55-3,40 (m, 1H), 2,82-2,80 (m, 5H), 2,42-2,41 (m, 2H).

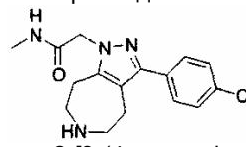
Приклад 147



[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4H-1,2,6-триаза-азулен-1-іл]-оцтова кислота, метиловий ефір.

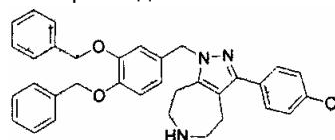
Титульну сполуку (0,09г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 103, Стадія В; 1ммоль) з використанням 2-бромоцтової кислоти, метилового ефіру, (1,5ммоль) замість 2-хлорометил-тіофену. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{16}H_{18}ClN_3O_2$, 319,11; знайдено, m/z 320,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,31 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,26 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,27-3,25 (br m, 2H), 3,19-3,17 (br m, 2H), 3,04-3,03 (br m, 2H), 2,90-2,88 (br m, 2H).

Приклад 148



2-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4H-1,2,6-триаза-азулен-1-іл]-N-метил-ацетамід.

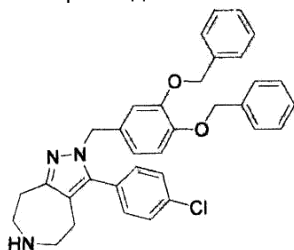
До розчину 3-(4-хлоро-феніл)-1-метилкарбамоїлметил-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (44мг) (Приклад 147) у THF (0,5мл) додавали 8% водний NaOH (0,3мл). Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин і потім підкислювали 1N HCl (0,5мл). Суміш екстрагували CH_2Cl_2 (2x2мл). Поєднані органічні шари промивали розсолем, осушували над Na_2SO_4 та концентрували. Залишок розводили CH_3CN (0,5мл) та обробляли DCC (26мг) і HOBT (19мг). За 2 години при кімнатній температурі додавали розчин метиламін гідрохлориду (70мг) у H_2O (0,3мл). Дану суміш перемішу-



1-(3,4-біс-бензилокси-бензил)-3-(4-хлоро-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (22мг) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 103, Стадія В; 0,2ммоль) з використанням 3,4-біс(бензилокси)бензил хлориду (0,3ммоль) замість 2-хлорометил-тіофену. Реакційна послідовність також дала 2-(3,4-біс-бензилокси-бензил)-3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонову кислоту, трет-бутиловий ефір, на стадії алкілювання. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{34}H_{32}ClN_3O_2$, 549,22; знайдено, m/z 550,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,36-7,16 (m, 14H), 6,86 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,65 (d, $J=8,3$, 1,9Гц, 1H), 6,56 (dd, $J=8,3$, 1,9Гц, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 2,78-2,76 (m, 2H), 2,73-2,71 (m, 2H), 2,65 (m, 4H).

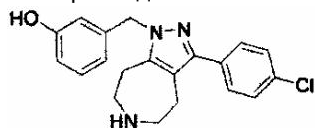
Приклад 155



2-(3,4-біс-бензилокси-бензил)-3-(4-хлоро-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (20мг) одержували із 2-(3,4-біс-бензилокси-бензил)-3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 154) згідно з методом депротектування у Прикладі 103, Стадія С. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{34}H_{32}ClN_3O_2$, 549,22; знайдено, m/z 550,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,43-7,30 (m, 12H), 7,07-7,05 (m, 2H), 6,89-6,87 (m, 1H), 6,47-6,46 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 2,99-2,97 (m, 2H), 2,93-2,91 (m, 2H), 2,88-2,86 (m, 2H), 2,52-2,50 (m, 2H).

Приклад 156

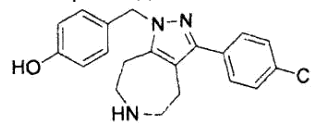


3-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-1-ілметил]-фенол.

Розчин 3-(4-хлоро-феніл) -1-(3-метокси-бензил) -1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулену (Приклад 105, 0,1ммоль) у CH_2Cl_2 (5мл) охолоджували до $0^\circ C$, і додавали 1М BBr_3 у CH_2Cl_2 (0,5мл). Дану суміш підігрівали до $25^\circ C$. За 2 години додавали насичений водний $NaHCO_3$ (5мл). Шари відокремлювали, і водний шар екстрагували $EtOAc$ (2x2мл). Поєднані органічні шари осушували над Na_2SO_4 та концентрували. Очищення методом флеш хроматографії (2М NH_3 у $MeOH/CH_2Cl_2$) дало титульну сполуку (10мг). МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{20}ClN_3O$, 353,13; знайдено, m/z 354,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,40-7,38 (m, 2H), 7,35-7,32 (m,

2H), 7,03 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,57 (dd, $J=8,1$, 2,0Гц, 1H), 6,49 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,39-6,37 (br m, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,81-2,78 (br m, 4H), 2,74-2,72 (br m, 2H), 2,70-2,68 (br m, 2H).

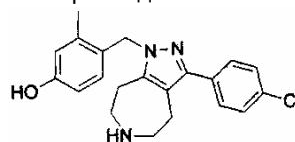
Приклад 157



4-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-1-ілметил]-фенол.

Титульну сполуку (10мг) одержували із (4-хлоро-феніл)-1-(4-метокси-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 123; 0,1ммоль) як у Прикладі 156. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{20}ClN_3O$, 353,13; знайдено, m/z 354,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,39-7,37 (m, 2H), 7,34-7,31 (m, 2H), 6,89-6,86 (m, 2H), 6,64-6,61 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 2,77-2,75 (br m, 6H), 2,67-2,65 (br m, 2H).

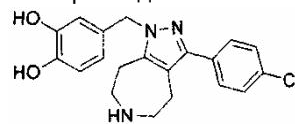
Приклад 158



4-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-1-ілметил]-3-метил-фенол.

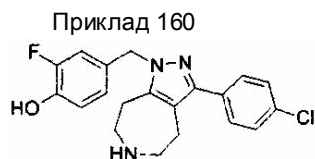
Титульну сполуку (8мг) одержували із (4-хлоро-феніл)-1-(4-метокси-2-метил-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 128; 34мг) як у Прикладі 156. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{21}H_{22}ClN_3O$, 367,15; знайдено, m/z 368,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,39-7,37 (m, 2H), 7,33-7,32 (m, 2H), 6,54-6,52 (br m, 1H), 6,41-6,39 (br m, 1H), 6,28 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 5,17 (s, 2H), 2,83-2,78 (m, 4H), 2,71-2,67 (m, 2H).

Приклад 159



4-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-1-ілметил]-бензил-1,2-діол.

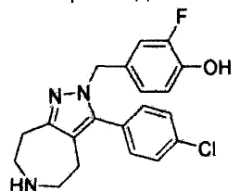
Розчин 1-(3,4-біс-бензилокси-бензил)-3-(4-хлоро-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 154, 0,1ммоль) у SCl_2 (5мл) охолоджували до $0^\circ C$, і додавали 1М BBr_3 у CH_2Cl_2 (0,5мл). Дану суміш підігрівали до кімнатної температури і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Осад, що утворився, збирали шляхом фільтрації, промивали водою та висушували під вакуумом з одержанням титульної сполуки (25мг). МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{20}ClN_3O_2$, 369,12; знайдено, m/z 370,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,44-7,42 (m, 4H), 7,39-7,37 (m, 2H), 6,63 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,50 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,45 (dd, $J=8,1$, 2,1Гц, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,29-3,25 (m, 4H), 3,06-3,04 (m, 2H), 2,97-2,95 (m, 2H).



4-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-1-ілметил]-2-фторо-метил.

BBr₃ (0,13мл) повільно додавали до розчину з температурою 0°C 0,022г 3-(4-хлоро-феніл)-1-(3-фторо-4-метокси-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулену (Приклад 96) у CH₂Cl₂ (20мл). За 1 годину дану суміш підігрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 18 годин. Потім дану реакційну суміш знову охолоджували до 0°C та гасили шляхом додавання 5мл насиченого водного NaHCO₃. Водний шар екстрагували метанольним CH₂Cl₂ (2×). Поєднані органічні шари осушували над Na₂SO₄ та концентрували. Неочищене масло очищали методом препаративної тонкошарової рідинної хроматографії (9:1 CH₂Cl₂/2M NH₃ у MeOH) з одержанням титульної сполуки (0,016г) у вигляді жовто-коричневої твердої речовини. МС (ESI): точна маса, розрах. для C₂₀H₁₉ClFN₃O, 371,12; знайдено, m/z 372,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): 7,50-7,42 (m, 4H), 6,86-6,79 (m, 3H), 5,26 (s, 2H), 3,31-3,26 (m, 2H), 2,96-2,95 (m, 4H), 2,90-2,87 (m, 2H), 2,81-2,79 (m, 2H). ¹³C ЯМР (100МГц, CD₃OD): 154,2, 151,8, 149,6, 146,1, 146,0, 143,8, 134,8, 133,4, 131,1, 130,3, 130,2, 129,7, 124,0, 119,1, 115,6, 115,4, 53,1, 50,4, 29,0, 27,5.

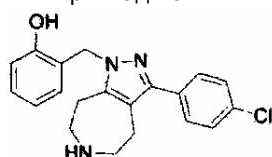
Приклад 161



4-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-2-ілметил]-2-фторо-фенол.

3-(4-хлоро-феніл)-2-(3-фторо-4-метокси-бензил)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен (Приклад 97, 0,12г) був підданий деметилуванню як у Прикладі 160 з одержанням титульної сполуки (0,027г) у вигляді білуватої твердої речовини. МС (ESI): точна маса, розрах. для C₂₀H₁₉ClFN₃O, 371,12; знайдено, m/z 372,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): 7,48-7,44 (m, 2H), 7,21-7,18 (m, 2H), 6,75 (t, J=8,6Гц, 1H), 6,61-6,58 (m, 1H), 6,53-6,50 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,31-3,30 (m, 2H), 3,01-2,99 (m, 2H), 2,94-2,88 (m, 4H), 2,55-2,52 (m, 2H). ¹³C ЯМР (125МГц, CD₃OD): 154,2, 153,7, 152,3, 146,5, 146,4, 142,4, 136,6, 133,1, 130,6, 130,5, 130,1, 124,5, 120,7, 119,2, 116,0, 115,9, 53,4, 51,2, 32,6, 28,0.

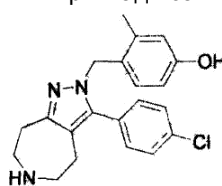
Приклад 162



2-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-1-ілметил]-фенол.

Титульну сполуку (13мг) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-1-(2-метокси-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 109, 0,1ммоль) як у Прикладі 156. МС (ESI): точна маса, розрах. для C₂₀H₂₀ClN₃O, 353,13; знайдено, m/z 354,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 7,37 (d, J=6,5Гц, 2H), 7,33 (d, J=6,5Гц, 2H), 7,19 (t, J=7,6Гц, 1H), 7,10 (d, J=7,6Гц, 1H), 6,91 (d, J=7,6Гц, 1H), 6,62 (t, J=7,6Гц, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,91-2,80 (br m, 6H), 2,68-2,66 (m, 2H).

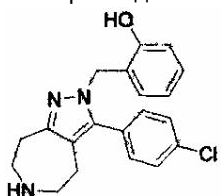
Приклад 163



4-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-2-ілметил]-3-метил-фенол.

Титульну сполуку (14мг) одержували із (4-хлоро-феніл)-2-(4-метокси-2-метил-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 128, 42мг) як у Прикладі 156. МС (ESI): точна маса, розрах. для C₂₁H₂₂ClN₃O, 367,15; знайдено, m/z 368,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): 7,33-7,30 (m, 2H), 7,07-7,06 (m, 2H), 6,43 (d, J=2,3Гц, 1H), 6,36 (dd, J=8,4,2,3Гц, 1H), 6,30 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,96 (s, 2H), 2,89-2,86 (m, 2H), 2,82-2,77 (m, 4H), 2,44 (m, 2H), 1,89 (s, 3H).

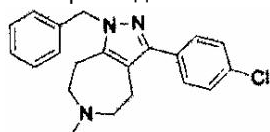
Приклад 164



2-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-2-ілметил]-фенол.

Титульну сполуку (8мг) одержували із (4-хлоро-феніл)-2-(2-метокси-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 132, 30мг) як у Прикладі 156. МС (ESI): точна маса, розрах. для C₂₀H₂₀ClN₃O, 353,13; знайдено, m/z 354,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 7,62 (d, J=6,5Гц, 2H), 7,36-7,34 (m, 3H), 7,13 (d, J=8,0Гц, 1H), 7,00 (d, J=8,0Гц, 1H), 6,82 (t, J=8,0Гц, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,11-3,00 (br m, 6H), 2,60-2,58 (m, 2H).

Приклад 165



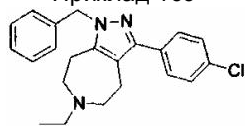
1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-6-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

До розчину 1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулену (Приклад 59, Стадія Е; 0,1ммоль) у 1,2-дихлороетані

(5мл) додавали оцтову кислоту (0,2ммоль), формальдегід (37% водний розчин, 0,037мл) та $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,2ммоль). Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Суміш розводили CH_2Cl_2 та промивали насиченим водним NaHCO_3 (2х). Поєднані органічні шари осушували над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі. Хроматографія на SiO_2 (2М NH_3 у $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) дала 0,015г титильної сполуки. МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_3$, 351,15; знайдено, m/z 352,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 7,45-7,42 (m, 2H), 7,32-7,29 (m, 2H), 7,26-7,19 (m, 3H), 7,03-7,01 (br m, 2H), 5,27 (s, 2H), 2,75-2,68 (m, 4H), 2,64-2,58 (m, 4H), 2,36 (s, 3H).

Якщо не зазначене інше, сполуки у Прикладах 166-169 були синтезовані з використанням процедури, що описана у Прикладі 165.

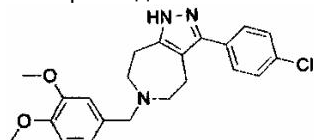
Приклад 166



1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-6-етил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульна сполука (18мг) була одержана з використанням ацетальдегіду (0,2ммоль) замість формальдегіду. МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_3$, 365,17; знайдено, m/z 366,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 7,45-7,43 (m, 2H), 7,31-7,29 (m, 2H), 7,26-7,19 (m, 3H), 7,03-7,01 (br m, 2H), 5,26 (s, 2H), 2,74-2,71 (m, 10H), 1,01 (t, $J=7,1\text{Гц}$, 3H).

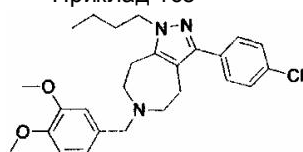
Приклад 167



3-(4-хлоро-феніл)-6-(3,4-диметокси-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

До розчину 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 59, Стадія С; 0,1ммоль) у CH_2Cl_2 (5мл) додавали TFA (1мл). Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Після концентрування була одержана проміжна сполука, 3-(4-хлоро-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен. Дану проміжну сполуку (0,1ммоль) перетворювали у титульну сполуку (16мг) згідно з процедурою, що описана у Прикладі 165 з використанням 3,4-диметокси-бензальдегіду (0,2ммоль) замість формальдегіду. МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_2$, 397,16; знайдено, m/z 398,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,38-7,35 (br m, 4H), 7,91 (d, $J=8,7\text{Гц}$, 1H), 6,82-6,80 (dd, $J=8,1$, 1,8Гц, 1H), 6,76-6,74 (d, $J=8,1\text{Гц}$, 1H), 3,83-3,80 (s, 6H), 2,84-2,82 (m, 4H), 2,71-2,69 (m, 4H).

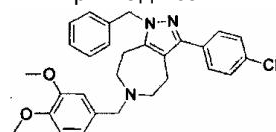
Приклад 168



1-бутил-3-(4-хлоро-феніл)-6-(3,4-диметокси-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульна сполука (8мг) була одержана із 1-бутил-3-(4-хлоро-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулену (Приклад 67, 14мг) з використанням 3,4-диметокси-бензальдегіду (0,2ммоль) замість формальдегіду. МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}_2$, 453,22; знайдено, m/z 454,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 7,38 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 2H), 7,28 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,91-6,90 (br m, 1H), 6,81 (d, $J=8,2\text{Гц}$, 1H), 6,75 (d, $J=8,2\text{Гц}$, 1H), 3,98 (t, $J=7,3\text{Гц}$, 2H), 3,82 (d, $J=7,0\text{Гц}$, 6H), 3,66 (s, 2H), 2,78-2,72 (br m, 8H), 1,67 (m, 2H), 1,27 (m, 2H), 0,86 (t, $J=7,3\text{Гц}$, 6H).

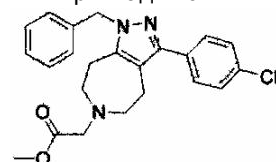
Приклад 169



1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-6-(3,4-диметокси-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульна сполука (12мг) була одержана із 1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулену (Приклад 59, Стадія Е; 0,1ммоль) з використанням 3,4-диметокси-бензальдегіду (0,2ммоль) замість формальдегіду. МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_2$, 487,20; знайдено, m/z 488,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): 7,44-7,43 (m, 2H), 7,30-7,29 (m, 2H), 7,25-7,22 (m, 2H), 7,20-7,18 (m, 1H), 7,03-7,02 (m, 2H), 6,86 (d, $J=1,7\text{Гц}$, 1H), 6,76-6,71 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 3,79 (s, 6H), 3,63 (s, 2H), 2,72 (s, 4H), 2,68-2,66 (m, 4H).

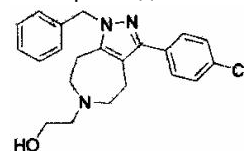
Приклад 170



[1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,6-триаза-азулен-6-іл]-оцтова кислота, метиловий ефір.

До розчину 1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулену (Приклад 59, Стадія Е; 1ммоль) в ацетоні (3мл) додавали Na_2CO_3 (2ммоль) та бромооцтовий метиловий ефір (2ммоль). Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після концентрування та очищення (SiO_2 , 2М NH_3 у $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) була отримана титульна сполука (60мг). МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_2$, 409,16; знайдено, m/z 410,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): 7,44-7,42 (m, 2H), 7,31-7,29 (m, 2H), 7,25-7,23 (br m, 2H), 7,20-7,18 (br m, 1H), 7,02-6,99 (br m, 2H), 5,26 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,81-2,79 (br m, 4H), 2,75-2,73 (br m, 2H), 2,70-2,68 (br m, 2H).

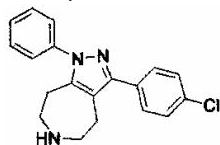
Приклад 171



2-[1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,6-триаза-азулен-6-іл]-етанол.

До розчину [1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,6-триаза-азулен-6-іл]-оцтової кислоти, метилового ефіру, (Приклад 170, 16мг) у THF (1мл) додавали літій-алюміній гідрид (100мг). Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Дану реакцію гасили шляхом додавання H_2O (0,1мл). Концентрування та очищення (SiO_2 , 2М NH_3 у $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) дало титульну сполуку (5мг). МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}$, 381,16; знайдено, m/z 382,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): 7,50-7,20 (m, 7H), 7,04 (d, $J=7,2\text{Гц}$, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,07-3,04 (m, 2H), 2,89-2,77 (m, 10H).

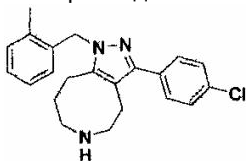
Приклад 172



3-(4-хлоро-феніл)-1-феніл-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Розчин 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (Приклад 59, Стадія С; 0,3ммоль) у CH_2Cl_2 (5мл) обробляли фенілборною кислотою (0,6ммоль), піридином (0,6ммоль) та ацетатом міді (II) (4,5ммоль). Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Після концентрування та очищення (SiO_2 , $\text{EtOAc}/\text{гексани}$) був одержаний 3-(4-хлоро-феніл)-1-феніл-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. Потім цю проміжну сполуку розводили CH_2Cl_2 (10мл), і додавали TFA (1мл). Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Дану суміш концентрували, і залишок очищали (SiO_2 , 2М NH_3 у $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) з одержанням титульної сполуки (40мг). МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_3$, 323,12; знайдено, m/z 324,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): 7,46-7,40 (m, 4H), 7,36-7,32 (m, 5H), 3,09-3,07 (br m, 4H), 3,00-2,98 (br m, 2H), 3,92-2,90 (br m, 2H).

Приклад 173



3-(4-хлоро-феніл)-1-(2-метил-бензил)-4,5,6,7,8,9-гексагідро-1Н-1,2,6-триаза-циклопентациклооктен.

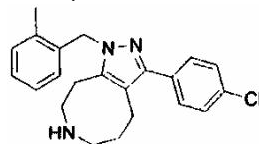
Стадія А. 3-(4-хлоро-феніл)-1-(2-метил-бензил)-4,5,6,7,8,9-гексагідро-1,2,6-триаза-циклопентациклооктен-6-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. До розчину при 0°C 4-оксо-азепан-1-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 59, Стадія В; 0,915г) у Et_2O (30мл) додавали $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (0,733мл) з наступним додаванням розчину 1-(4-хлорофеніл)-2-діазо-етанону (Приклад 103, Стадія А; 4,5ммоль) у Et_2O (30мл). Дану суміш підігрівали до 25°C та перемішували протягом 1 години. Додавали насичений водний

NHCO_3 (40мл), і органічний шар відокремлювали та концентрували. Результуючий залишок розводили MeOH (50мл) та обробляли гідразинем (1,5мл). Дану реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 16 годин. Концентрування та очистка за методом флеш хроматографії (SiO_2 , $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) дали потрібний ефір.

Стадія В. 3-(4-хлоро-феніл)-1-(2-метил-бензил)-1,4,5,7,8,9-гексагідро-1,2,6-триаза-циклопентациклооктен-6-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. Розчин продукту зі Стадії А (0,2ммоль) у DMF (2мл) обробляли 2-метилбензил-хлоридом (0,3ммоль) з наступною обробкою Cs_2CO_3 (0,3ммоль). Дану суміш перемішували при 25°C протягом 16 годин. Концентрування та очистка за методом хроматографії (SiO_2 , $\text{EtOAc}/\text{гексани}$) дали потрібну проміжну сполуку.

Стадія С. Розчин продукту зі Стадії В у MeOH (20мл) обробляли HCl (2М у Et_2O , 1мл) протягом 16 годин. Після концентрування та очистки за методом хроматографії (SiO_2 , 2М NH_3 у $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) була одержана титульна сполука (24мг). Реакційна послідовність також дала 3-(4-хлоро-феніл)-1-(2-метил-бензил)-4,5,6,7,8,9-гексагідро-1Н-1,2,7-триаза-циклопентациклооктен (20мг). МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_3$, 365,17; знайдено, m/z 366,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,51-7,50 (m, 2H), 7,42-7,40 (m, 2H), 7,14-7,05 (m, 3H), 6,58 (d, $J=7,6\text{Гц}$, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,25 (t, $J=5,6\text{Гц}$, 2H), 3,13 (t, $J=5,6\text{Гц}$, 2H), 3,01 (t, $J=5,6\text{Гц}$, 2H), 2,89 (t, $J=5,6\text{Гц}$, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,78-1,76 (m, 2H).

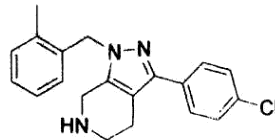
Приклад 174



3-(4-хлоро-феніл)-1-(2-метил-бензил)-4,5,6,7,8,9-гексагідро-1Н-1,2,7-триаза-циклопентациклооктен.

Титульна сполука (20мг) була одержана як у Прикладі 173. МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_3$, 365,17; знайдено, m/z 366,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,48-7,46 (m, 2H), 7,39-7,36 (m, 2H), 7,14-7,05 (m, 3H), 6,55-6,54 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,02-3,00 (m, 2H), 2,98-2,96 (m, 4H), 2,80-2,78 (m, 2H), 2,30-2,28 (s, 3H), 1,99-1,97 (m, 2H).

Приклад 175

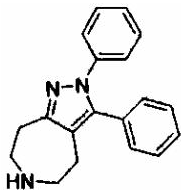


3-(4-хлоро-феніл)-1-(2-метил-бензил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піразоло[3,4-с]піридин.

Титульна сполука (22мг) була одержана із 3-оксо-піролідін-1-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру (0,858г) та 1-(4-хлоробензил)-2-діазо-етанону (Приклад 103, Стадія А; 5,79ммоль) як у Прикладі 173. МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}$, 337,13; знайдено, m/z 338,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,62-7,60 (m, 2H), 7,36-7,34 (m, 2H), 7,14-7,06 (m, 3H), 6,76 (d, $J=$

7,5Гц, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,38 (t, J=6,1Гц, 2H), 3,10 (t, J=6,1Гц, 2H), 2,55 (s, 3H).

Приклад 176



2,3-дифеніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

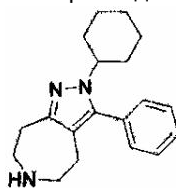
Стадія А. 3-оксо-2-феніл-2,3,4,5,7,8-гексагідро-1Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. До розчину сполуки (3,13г) із Прикладу 59, Стадія А, у 80мл EtOH додавали 1,2мл фенілгідазину. Результуючий розчин нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 діб і потім охолоджували до кімнатної температури, і розчинник вилучали у вакуумі. Залишок піддавали хроматографуванню на SiO₂ (0-80% EtOAc/гексани) з одержанням 3,13г потрібної сполуки. МС (ESI): точна маса, розрах. для C₁₈H₂₃N₃O₃, 329,17; знайдено, m/z 330,2 [M+H]⁺.

Стадія В. 2-феніл-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. До розчину, що перемішувався, вищезазначеної сполуки (1,79г) у 35мл CH₂Cl₂ додавали 3,0мл i-Pr₂NEt та 3,05г N-фенілтрифторометансульфоніміду. Дану суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 24 годин і потім концентрували у вакуумі. Хроматографія на SiO₂ (0-75% EtOAc/гексани) дала 1,88г потрібної сполуки. МС (ESI): точна маса, розрах. для C₁₉H₂₂F₃N₃O₅S, 461,12; знайдено, m/z 407,1 [M+H]⁺.

Стадія С. 2,3-дифеніл-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. До розчину вищезазначеної сполуки (0,28г) у 5мл 1,4-діоксану додавали 0,29г K₃PO₄, 104,3мг фенілборної кислоти та 43,0мг PdCl₂dppf. Дану суміш нагрівали при 80°C протягом 3 годин. Додавали додаткову кількість фенілборної кислоти (0,10г) та PdCl₂dppf (26мг), і температуру підвищували до 100°C. Після додаткових 12 годин дану суміш виливали у воду (100мл) та екстрагували CH₂Cl₂ (3×20мл). Поєднані органічні шари фільтрували через діатомову землю, і фільтрат концентрували у вакуумі. Хроматографія на SiO₂ (0-20% EtOAc/гексани) дала 158,8мг потрібної сполуки. МС (ESI): точна маса, розрах. для C₂₄H₂₇N₃O₂, 389,21; знайдено, m/z 390,2 [M+H]⁺.

Стадія D. До розчину, що перемішувався, вищезазначеної сполуки (158,8мг) у 5мл EtOH додавали 2мл 1,0М HCl у Et₂O. Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин та концентрували у вакуумі з одержанням 75,6мг титульної сполуки. МС (ESI): точна маса, розрах. для C₁₉H₁₉N₃, 289,16; знайдено, m/z 290,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): 7,41-7,38 (m, 3H), 7,36-7,32 (m, 3H), 7,23-7,18 (m, 4H), 3,49-3,45 (m, 2H), 3,38-3,34 (m, 2H), 3,26-3,23 (m, 2H), 2,96-2,93 (m, 2H).

Приклад 177



2-циклогексил-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

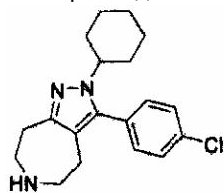
Стадія А. Циклогексил-гідазину гідрохлорид. До розчину циклогексанону (1,25мл) у гексанах (8мл) додавали 1,59г трет-бутил карбазату. Дану суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 10 хвилин і потім охолоджували до кімнатної температури. Білий осад, що утворився, вилучали шляхом фільтрації та промивали холодними гексанами. Потім білу тверду речовину обробляли NH₃ (1,0М у THF, 12мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 20 хвилин дану суміш обробляли 16мл 6N HCl. Суміш нагрівали при 110°C протягом 20 хвилин і потім концентрували у вакуумі. Залишок обробляли 30мл THF. Титульну сполуку (1,82г), білу тверду речовину, збирали із даної суміші шляхом фільтрації. МС (ESI): точна маса, розрах. для C₁₆H₁₄N₂, 114,12; знайдено, m/z 115,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 3,05-2,99 (m, 1H), 2,11-2,09 (m, 2H), 1,88-1,86 (m, 2H), 1,72-1,69 (m, 1H), 1,37-1,19 (m, 5H).

Стадія В. 2-циклогексил-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. Потрібна сполука була одержана як на Стадіях А та В Прикладу 176 з використанням циклогексилгідазину гідрохлориду зі Стадії А замість фенілгідазину. Перед використанням гідразинову сіль нейтралізували смолою Dowex® 550.

Стадія С. 2-циклогексил-3-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. До розчину 126мг сполуки зі Стадії А у 3мл 1,4-діоксану додавали 229мг K₃PO₄, 131мг фенілборної кислоти та 7,5мг dppf. Потім додавали PdCl₂dppf (22мг), і дану суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш концентрували у вакуумі, і залишок розчиняли у толуолі. Даний розчин фільтрували через діатомову землю, і фільтрат концентрували з одержанням 202мг масла. Хроматографія на SiO₂ (5-25% EtOAc/гексани) дала 98,7мг потрібної сполуки. МС (ESI): точна маса, розрах. для C₂₄H₃₃N₃O₂, 395,26; знайдено, m/z 396,2 [M+H]⁺.

Стадія D. Вищезазначену сполуку (98,7мг) перетворювали у титульну сполуку (71,0мг) як у Прикладі 43, Стадія Е, і неочищений продукт піддавали хроматографуванню на SiO₂ (2-8% 2М NH₃ у MeOH/EtOAc). МС (ESI): точна маса, розрах. для C₁₉H₂₅N₃, 295,20; знайдено, m/z 296,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 7,59-7,49 (m, 3H), 7,35-7,32 (m, 2H), 3,97-3,88 (m, 1H), 3,44-3,38 (m, 2H), 3,34-3,27 (m, 2H), 3,20-3,14 (m, 2H), 2,81-2,73 (m, 2H), 1,99-1,76 (m, 6H), 1,65 (brs, 1H), 1,28-1,17 (m, 3H).

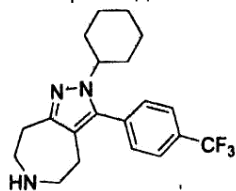
Приклад 178



3-(4-хлоро-феніл)-2-циклогексил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (48мг) одержували як у Прикладі 177, Стадії С та D, з використанням 129мг 2-циклогексил-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 177, Стадія В) та 173мг 4-хлорофенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{19}H_{24}ClN_3$, 329,17; знайдено, m/z 330,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 7,60-7,53 (m, 2H), 7,36-7,27 (m, 2H), 3,94-3,83 (m, 1H), 3,43-3,36 (m, 2H), 3,34-3,26 (m, 2H), 3,20-3,12 (m, 2H), 2,80-2,72 (m, 2H), 1,98-1,76 (m, 6H), 1,67 (brs, 1H), 1,32-1,17 (m, 3H).

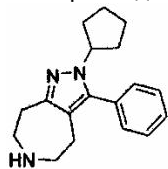
Приклад 179



2-циклогексил-3-(4-трифторометил-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (68мг) одержували як у Прикладі 177, Стадії С та D, з використанням 130мг 2-циклогексил-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 177, Стадія В) та 132мг 4-трифторометилфенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{24}F_3N_3$, 363,19; знайдено, m/z 364,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 7,90-7,84 (m, 2H), 7,57-7,50 (m, 2H), 4,64 (br s, 2H), 3,94-3,85 (m, 1H), 3,33-3,05 (m, 4H), 2,93-2,72 (m, 2H), 2,00-1,76 (m, 6H), 1,67 (br s, 1H), 1,38-1,17 (m, 3H).

Приклад 180

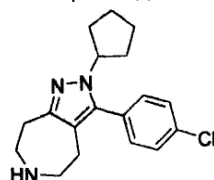


2-циклопентил-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Стадія А 2-циклопентил-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. Потрібний трифлат був одержаний як на Стадіях А та В Прикладу 176 з використанням циклопентилгідразин гідрохлориду (одержаного згідно з процедурою Прикладу 177, Стадія А, з використанням цикlopentanону замість циклогексанону) замість фенілгідазину, t-бутанолу замість EtOH, з доданням 3 еквівал. триетиламіну.

Стадія В. Титульну сполуку (52мг) одержували із продукту Стадії А (101мг) згідно з процедурою Прикладу 177, Стадії С та D, з використанням 109мг фенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{18}H_{23}N_3$, 281,19; знайдено, m/z 282,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 7,58-7,48 (m, 3H), 7,36-7,30 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 3,44-3,38 (m, 2H), 3,34-3,27 (m, 2H), 3,22-3,16 (m, 2H), 2,81-2,75 (m, 2H), 2,06-1,84 (m, 6H), 1,65-1,54 (m, 2H).

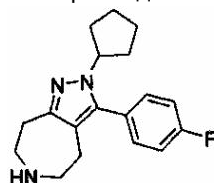
Приклад 181



3-(4-хлоро-феніл)-2-циклопентил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (74мг) одержували як у Прикладі 177, Стадії С та D, з використанням 215мг 2-циклопентил-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 180, Стадія А) та 296мг 4-хлорофенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{18}H_{22}ClN_3$, 315,15; знайдено, m/z 316,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 7,59-7,53 (m, 2H), 7,36-7,30 (m, 2H), 4,48 (m, 1H), 3,44-3,37 (m, 2H), 3,34-3,27 (m, 2H), 3,22-3,15 (m, 2H), 2,81-2,74 (m, 2H), 2,06-1,84 (m, 6H), 1,65-1,55 (m, 2H).

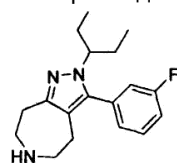
Приклад 182



2-циклопентил-3-(4-фторо-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (113мг) одержували як у Прикладі 177, Стадії С та D, з використанням 200мг 2-циклопентил-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 180, Стадія А) та 185мг 4-фторофенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{18}H_{22}FN_3$, 299,18; знайдено, m/z 300,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 7,45-7,39 (m, 2H), 4,53 (m, 1H), 3,48-3,42 (m, 2H), 3,36-3,28 (m, 2H), 3,28-3,23 (m, 2H), 2,84-2,78 (m, 2H), 2,08-1,85 (m, 6H), 1,67-1,56 (m, 2H).

Приклад 183

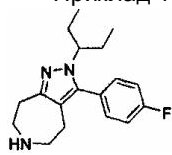


2-(1-етил-пропіл)-3-(3-фторо-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Стадія А 2-(1-етил-пропіл)-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонова кислота, трет-

бутиловий ефір. Потрібний трифлат був одержаний як на Стадіях А та В Прикладу 176 з використанням (і-етил-пропіл)-гідразину гідрохлориду (одержаного із 3-пентанону як описано у Прикладі 177, Стадія А) замість фенілгідразину. Гідразин був нейтралізований перед застосуванням з допомогою NaH у DMF. Стадія В. Титульну сполуку (82мг) одержували як у Прикладі 177, Стадії С та D, з використанням 150мг трифлату зі Стадії А та 138мг 3-фторофенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{18}H_{24}FN_3$, 301,20; знайдено, m/z 302,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 7,61-7,55 (m, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,16-7,12 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 1H), 3,85-3,77 (m, 1H), 3,45-3,40 (m, 2H), 3,35-3,29 (m, 2H), 3,23-3,18 (m, 2H), 2,82-2,76 (m, 2H), 1,97-1,80 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 2H), 0,71 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

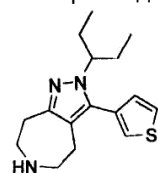
Приклад 184



2-(1-етил-пропіл)-3-(4-фторо-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (93мг) одержували як у Прикладі 177, Стадії С та D, з використанням 150мг 2-(1-етил-пропіл)-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 183, Стадія А) та 138мг 3-фторофенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{18}H_{24}FN_3$, 301,20; знайдено, m/z 302,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 7,44-7,30 (m, 4H), 3,92-3,85 (m, 1H), 3,51-3,43 (m, 2H), 3,38-3,33 (m, 2H), 3,30-3,24 (m, 2H), 2,86-2,78 (m, 2H), 1,98-1,85 (m, 2H), 1,84-1,73 (m, 2H), 0,73 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

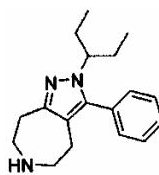
Приклад 185



2-(1-етил-пропіл)-3-тіофен-3-іл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (95мг) одержували як у Прикладі 177, Стадії С та D, з використанням 150мг 2-(1-етил-пропіл)-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 183, Стадія А) та 126мг 3-тіофенборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{16}H_{23}N_3S$, 289,16; знайдено, m/z 290,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 7,68-7,64 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,12-7,07 (m, 1H), 3,93-3,86 (m, 1H), 3,44-3,39 (m, 2H), 3,34-3,28 (m, 2H), 3,22-3,17 (m, 2H), 2,85-2,79 (m, 2H), 1,95-1,84 (m, 2H), 1,79-1,69 (m, 2H), 0,71 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

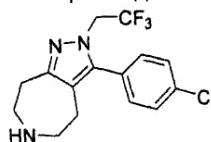
Приклад 186



2-(1-етил-пропіл)-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (40мг) одержували як у Прикладі 177, Стадії С та D, з використанням 150мг 2-(1-етил-пропіл)-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 183, Стадія А) та 120мг фенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{18}H_{25}N_3$, 283,20; знайдено, m/z 284,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 7,48-7,38 (m, 3H), 7,24-7,19 (m, 2H), 3,77-3,70 (m, 1H), 3,36-3,31 (m, 2H), 3,24-3,19 (m, 2H), 3,14-3,09 (m, 2H), 2,71-2,65 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 2H), 0,61 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

Приклад 187

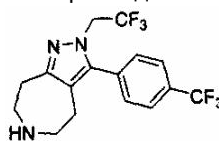


3-(4-хлоро-феніл)-2-(2,2,2-трифторо-етил)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Стадія А. 2-(2,2,2-трифторо-етил)-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. Потрібний трифлат був одержаний як на Стадіях А та В Прикладу 176 з використанням 2,2,2-трифтороетилгідразину замість фенілгідразину.

Стадія В. Титульна сполука (40мг) була одержана як у Прикладі 177, Стадії С та D, з використанням трифлату зі Стадії А та 407мг 4-хлорофенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{15}H_{15}ClF_3N_3$, 329,09; знайдено, m/z 330,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 7,62-7,52 (m, 2H), 7,40-7,29 (m, 2H), 4,70 (q, $J=8,6$ Гц, 2H), 3,44-3,37 (m, 2H), 3,36-3,25 (m, 2H), 3,22-3,13 (m, 2H), 2,83-2,73 (m, 2H).

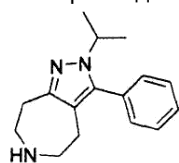
Приклад 188



2-(2,2,2-трифторо-етил)-3-(4-трифторометил-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (128мг) одержували як у Прикладі 177, Стадії С та D, з використанням 288мг 2-(2,2,2-трифторо-етил)-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 187, Стадія А) та 468мг 4-трифторометилфенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{16}H_{15}F_6N_3$, 363,12; знайдено, m/z 364,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 7,93-7,83 (m, 2H), 7,62-7,54 (m, 2H), 4,75 (q, $J=8,6$ Гц, 2H), 3,47-3,39 (m, 2H), 3,38-3,27 (m, 2H), 3,24-3,15 (m, 2H), 2,87-2,76 (m, 2H).

Приклад 189

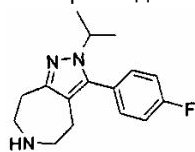


2-ізопропіл-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Стадія А. 2-ізопропіл-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. Потрібний трифлат одержували як на Стадіях А та В Прикладу 176 з використанням ізопропілгідазин гідрохлориду замість фенілгідазину, *t*-бутанолу замість EtOH, з добавкою 3 еквівал. триетиламіну.

Стадія В. Титульну сполуку (93мг) одержували як у Прикладі 177, Стадії С та D, з використанням 172мг трифлату зі Стадії А та 147мг фенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{16}H_{21}N_3$, 255,17; знайдено, m/z 256,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 7,58-7,49 (m, 3H), 7,36-7,30 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 3,45-3,40 (m, 2H), 3,34-3,28 (m, 2H), 3,23-3,18 (m, 2H), 2,82-2,75 (m, 2H), 1,40 (d, $J=6,9$ Гц, 6H).

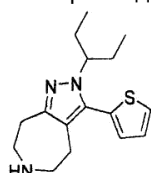
Приклад 190



3-(4-фторо-феніл)-2-ізопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (92мг) одержували як у Прикладі 177, Стадії С та D, з використанням 159мг 2-ізопропіл-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 189, Стадія А) та 156мг 4-фторофенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{16}H_{20}FN_3$, 273,16; знайдено, m/z 274,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 7,42-7,35 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 2H), 4,37 (m, 1H), 3,46-3,39 (m, 2H), 3,34-3,28 (m, 2H), 3,23-3,18 (m, 2H), 2,81-2,74 (m, 2H), 1,41 (d, $J=6,9$ Гц, 6H).

Приклад 191

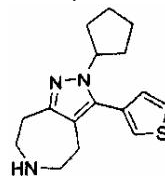


2-(1-етил-пропіл)-3-тіофен-2-іл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (35мг) одержували як у Прикладі 177, Стадії С та D, з використанням 148мг 2-(1-етил-пропіл)-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 183, Стадія А) та 122мг 2-тіофенборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{16}H_{23}N_3S$, 289,16; знайдено, m/z 290,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 7,72-7,67 (m, 1H), 7,25-7,21 (m,

1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 4,01-3,94 (m, 1H), 3,43-3,38 (m, 2H), 3,34-3,28 (m, 2H), 3,20-3,14 (m, 2H), 2,86-2,80 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,79-1,69 (m, 2H), 0,71 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

Приклад 192

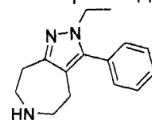


2-циклопентил-3-тіофен-3-іл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (114мг) одержували як у Прикладі 177, Стадії С та D, з використанням 200мг

2-циклопентил-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 180, Стадія А) та 169мг 3-тіофенборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{16}H_{21}N_3S$, 287,15; знайдено, m/z 288,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 7,68-7,63 (m, 1H), 7,17-7,12 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,43-3,37 (m, 2H), 3,34-3,28 (m, 2H), 3,19-3,14 (m, 2H), 2,86-2,80 (m, 2H), 2,04-1,85 (m, 6H), 1,67-1,57 (m, 2H).

Приклад 193

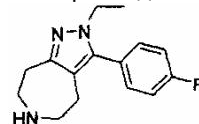


2-етил-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Стадія А. 2-етил-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. Потрібний трифлат був одержаний як на Стадіях А та В Прикладу 176 з використанням етилгідазин оксалату замість фенілгідазину, *t*-бутанолу замість EtOH, з доданням 3 еквівал. триетиламіну.

Стадія В. Титульна сполука (106мг) була одержана як у Прикладі 177, Стадії С та D, з використанням трифлату зі Стадії А та 122мг фенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{15}H_{19}N_3$, 241,16; знайдено, m/z 242,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 7,61-7,54 (m, 3H), 7,43-7,39 (m, 2H), 4,11 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,49-3,44 (m, 2H), 3,37-3,32 (m, 2H), 3,28-3,22 (m, 2H), 2,89-2,82 (m, 2H), 1,33 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).

Приклад 194

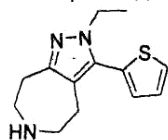


2-етил-3-(4-фторо-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (114мг) одержували як у Прикладі 177, Стадії С та D, з використанням 208мг 2-етил-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 193, Стадія А) та 211мг 4-фторофенілборної

кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{15}H_{18}FN_3$, 259,15; знайдено, m/z 260,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 7,41-7,35 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 2H), 3,99 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,43-3,38 (m, 2H), 3,33-3,28 (m, 2H), 3,18-3,12 (m, 2H), 2,80-2,75 (m, 2H), 1,27 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).

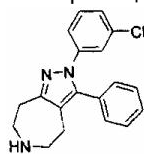
Приклад 195



2-етил-3-тіофен-2-іл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (101мг) одержували як у Прикладі 177, Стадії С та D, з використанням 148мг 2-етил-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 193, Стадія А) та 306мг 2-тіофенборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{13}H_{17}N_3S$, 247,11; знайдено, m/z 248,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 7,62-7,57 (m, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 1H), 3,98 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,33-3,27 (m, 2H), 3,24-3,18 (m, 2H), 3,07-3,01 (m, 2H), 2,80-2,73 (m, 2H), 1,22 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).

Приклад 196

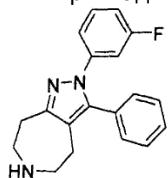


2-(3-хлоро-феніл)-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Стадія А. 2-(3-хлоро-феніл)-3-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. Потрібна сполука (53,9мг) була одержана із 142,7мг 2-(3-хлоро-феніл)-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (одержаного як у Прикладі 176, Стадії А та В) із заміною фенілгідрозину на (3-хлоро-феніл)-гідрозин, як описано у Прикладі 43, Стадія D, з використанням 102,1мг фенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{24}H_{26}ClN_3O_2$, 423,17; знайдено, m/z 424,1 $[M+H]^+$.

Стадія В. Вищезазначена сполука (53,9мг) була перетворена у титульну сполуку (37,6мг) як у Прикладі 26, Стадія В. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{19}H_{18}ClN_3$, 323,12; знайдено, m/z 324,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 7,38-7,32 (m, 4H), 7,16-7,09 (m, 4H), 6,96-6,93 (m, 1H), 3,09-3,05 (m, 2H), 3,02-2,98 (m, 2H), 2,97-2,94 (m, 2H), 2,65-2,62 (m, 2H), 2,07 (brs, 1H).

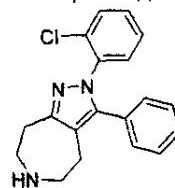
Приклад 197



2-(3-фторо-феніл)-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (37,6мг) одержували із 339,2мг 2-(3-фторо-феніл)-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (одержаного як у Прикладі 176, Стадії А та В, із (3-фторо-феніл)-гідрозину) як описано у Прикладі 196, з використанням 1,4-діоксану як розчинника. МС (ESI): . точна маса, розрах. для $C_{19}H_{18}FN_3$, 307,15; знайдено, m/z 308,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): 7,39-7,35 (m, 3H), 7,20-7,14 (m, 3H), 7,00-6,96 (m, 1H), 6,94-6,86 (m, 2H), 3,13-3,09 (m, 2H), 3,06-3,02 (m, 2H), 3,01-2,96 (m, 2H), 2,69-2,66 (m, 2H).

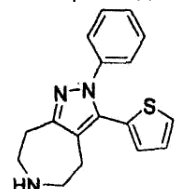
Приклад 198



2-(2-хлоро-феніл)-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (17,2мг) одержували із 199,8мг 2-(2-хлоро-феніл)-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (одержаного із (2-хлоро-феніл)-гідрозину як у Прикладі 176, Стадії А та В) як описано у Прикладі 196, з використанням 1,4-діоксану як розчинника. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{19}H_{18}ClN_3$, 323,12; знайдено, m/z 324,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 7,37-7,34 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 5H), 7,14-7,10 (m, 2H), 3,12-3,09 (m, 2H), 3,04-2,99 (m, 4H), 2,74-2,71 (m, 2H), 2,13 (br s, 1H).

Приклад 199



2-феніл-3-тіофен-2-іл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Стадія А. 2-феніл-3-тіофен-2-іл-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. До розчину 199,8мг 2-феніл-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 176, Стадія В) у 3,5мл DMF додавали 0,6мл 2М водн. Na_2CO_3 та 75,6мг тіофен-2-борної кислоти. Додавали $PdCl_2dppf$ (20,2мг), і дану суміш нагрівали при 80°C протягом 16 годин. Суміш виливали у воду (50мл) та екстрагували CH_2Cl_2 (3×15 мл), і поєднані органічні шари концентрували у вакуумі. Хроматографія на SiO_2 (0-50% $EtOAc$ /гексани) дала 58,9мг потрібної сполуки у вигляді білої твердої речовини. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{22}H_{25}N_3O_2S$, 395,17; знайдено, m/z 396,1 $[M+H]^+$.

Стадія В. Вищезазначену сполуку (58,9мг) перетворювали у титульну сполуку (28,1мг) як у Прикладі 26, Стадія В. МС (ESI): точна маса, розрах.

для $C_{17}H_{17}N_3S$, 295,11; знайдено, m/z 296,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 7,36 (dd, $J=5,2,1,3$ Гц, 1H), 7,32-7,23 (m, 5H), 7,01 (dd, $J=5,2, 3,3$ Гц, 1H), 6,85 (dd, $J=3,3, 1,3$ Гц, 1H), 3,11-3,08 (m, 2H), 3,03-2,99 (m, 4H), 2,76-2,73 (m, 2H), 2,12 (br s, 1H).

Приклад 200



3-(4-фторо-феніл)-2-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (70,0мг) одержували із 207,0мг 2-феніл-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 176, Стадія В) та 98,5мг 4-фторофенілборної кислоти як у Прикладі 199. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{19}H_{18}FN_3$, 307,15; знайдено, m/z 308,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 7,28-7,24 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 3H), 7,13-7,10 (m, 2H), 7,05-7,01 (m, 2H), 3,12-3,08 (m, 2H), 3,05-3,02 (m, 2H), 3,01-2,98 (m, 2H), 2,68-2,64 (m, 2H).

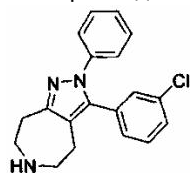
Приклад 201



3-(4-хлоро-феніл)-2-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (9,3мг) одержували із 164,0мг 2-феніл-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 176, Стадія В) та 63,8мг 4-хлорофенілборної кислоти як у Прикладі 196. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{19}H_{18}ClN_3$, 323,12; знайдено, m/z 324,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 7,33-7,25 (m, 4H), 7,23-7,16 (m, 3H), 7,09-7,06 (m, 2H), 3,10-3,07 (m, 2H), 3,03-3,00 (m, 2H), 2,99-2,96 (m, 2H), 2,66-2,63 (m, 2H).

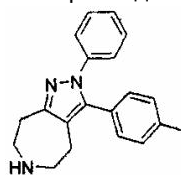
Приклад 202



3-(3-хлоро-феніл)-2-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (37,5мг) одержували із 192,3мг 2-феніл-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 176, Стадія В) та 84,7мг 3-хлорофенілборної кислоти як у Прикладі 199. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{19}H_{18}ClN_3$, 323,12; знайдено, m/z 324,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 7,32-7,16 (m, 8H), 7,01-6,98 (m, 1H), 3,12-3,08 (m, 2H), 3,05-3,02 (m, 2H), 3,01-2,98 (m, 2H), 2,69-2,66 (m, 2H).

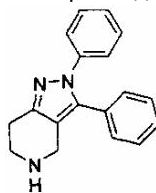
Приклад 203



2-феніл-3-р-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (17,5мг) одержували із 188,9мг 2-феніл-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 176, Стадія В) та 93,3мг р-толуолборної кислоти як у Прикладі 199, з використанням DME як розчинника. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{21}N_3$, 303,17; знайдено, m/z 304,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 7,26-7,23 (m, 2H), 7,21-7,16 (m, 3H), 7,15-7,12 (m, 2H), 7,04-7,01 (m, 2H), 3,11-3,07 (m, 2H), 3,04-3,00 (m, 2H), 2,98-2,96 (m, 2H), 2,68-2,65 (m, 2H), 2,35 (s, 3H).

Приклад 204

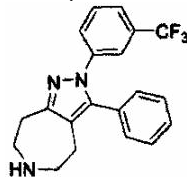


2,3-дифеніл-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-с]піридин.

Стадія А. 2,3-дифеніл-2,4,6,7-тетрагідро-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. До розчину 156,6мг 2-феніл-3-трифторометансульфонілокси-2,4,6,7-тетрагідро-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (одержаного із 4-оксо-піперидин-1,3-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру 3-метилового ефіру як у Прикладі 176, Стадії А та В) у THF/ H_2O (10:1, 4мл) додавали 148,4мг K_2CO_3 та 56,2мг фенілборної кислоти. Додавали $PdCl_2dppf$ (23,4мг), і дану суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Дану суміш концентрували у вакуумі. Залишок піддавали хроматографуванню на SiO_2 (0-75% EtOAc/гексани) з одержанням 45,6мг потрібного ефіру у вигляді білуватої твердої речовини. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{23}H_{25}N_3O_2$, 375,19; знайдено, m/z 376,2 $[M+H]^+$.

Стадія В. Вищезазначену сполуку (45,6мг) перетворювали у титульну сполуку (24,5мг) як у Прикладі 26, Стадія В. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{18}H_{17}N_3$, 275,14; знайдено, m/z 276,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 7,34-7,22 (m, 8H), 7,16-7,12 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,23 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,88 (t, $J=6,0$ Гц, 2H).

Приклад 205

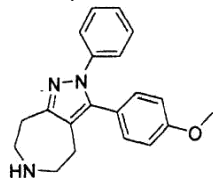


3-феніл-2-(3-трифторометил-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Стадія А. 3-феніл-2-(3-трифторометил-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. Потрібна сполука (172,9мг) була одержана із 279,1мг 3-трифторометансульфонілокси-2-(3-трифторометил-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (одержаного із (3-трифторометил-феніл)-гідазину як у Прикладі 176, Стадії А та В) та 0,21г фенілборної кислоти, як описано у Прикладі 177, Стадія С. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{25}H_{26}F_3N_3O_2$, 457,20; знайдено, m/z 458,1 $[M+H]^+$.

Стадія В. Вищезазначене сполука (172,0мг) була перетворена у титульну сполуку (106,4мг) як у Прикладі 26, Стадія В. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{18}F_3N_3$, 357,15; знайдено, m/z 358,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 7,53 (s, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,39-7,29 (m, 5H), 7,17-7,13 (m, 2H), 3,12-3,09 (m, 2H), 3,06-3,02 (m, 2H), 3,00-2,97 (m, 2H), 2,69-2,66 (m, 2H).

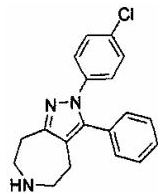
Приклад 206



3-(4-метокси-феніл)-2-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (43,6мг) одержували із 198,3мг 2-феніл-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 176, Стадія В) та 94,7мг 4-метоксифенілборної кислоти як описано у Прикладі 199. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{21}N_3O$, 319,17; знайдено, m/z 320,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 7,28-7,24 (m, 2H), 7,21-7,17 (m, 3H), 7,07 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,87 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,11-3,08 (m, 2H), 3,04-3,01 (m, 2H), 3,00-2,97 (m, 2H), 2,68-2,65 (m, 2H).

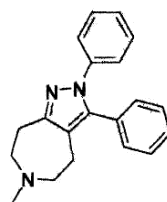
Приклад 207



2-(4-хлоро-феніл)-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (50,4мг) одержували із 201,1мг 2-(4-хлоро-феніл)-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (одержаного із (4-хлоро-феніл)-гідазину як у Прикладі 176, Стадії А та В) та 65,1мг фенілборної кислоти, як описано у Прикладі 204. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{19}H_{18}ClN_3$, 323,12; знайдено, m/z 324,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 7,39-7,34 (m, 3H), 7,22-7,19 (m, 2H), 7,15-7,11 (m, 4H), 3,11-3,07 (m, 2H), 3,04-3,00 (m, 2H), 2,99-2,96 (m, 2H), 2,67-2,64 (m, 2H).

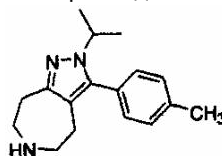
Приклад 208



6-метил-2,3-дифеніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

До розчину 33,5мг 2,3-дифеніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулену (Приклад 176, Стадія D) у 5мл CH_2Cl_2 додавали 0,15г параформальдегіду та 0,15г $NaBH(OAc)_3$. Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин і розводили 20мл 1М NaOH. Після перемішування протягом 3 годин дану суміш екстрагували CH_2Cl_2 (2×10мл), і поєднані органічні шари концентрували. Хроматографія на SiO_2 (0-5% 2М NH_3 у $MeOH/CH_2Cl_2$) дала 22,3мг титульної сполуки у вигляді білої твердої речовини. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{21}N_3$, 303,17; знайдено, m/z 304,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 7,35-7,30 (m, 3H), 7,27-7,21 (m, 2H), 7,20-7,16 (m, 3H), 7,15-7,12 (m, 2H), 3,06-3,02 (m, 2H), 2,83-2,79 (m, 2H), 2,72-2,67 (m, 4H), 2,50 (s, 3H).

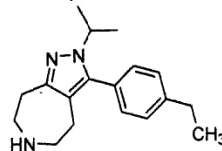
Приклад 209



2-ізопропіл-3-р-толш-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (129мг) одержували як у Прикладі 177, Стадії С та D, з використанням 204мг 2-ізопропіл-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 189, Стадія А) та 194мг 4-метилфенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{17}H_{23}N_3$, 269,19; знайдено, m/z 270,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,28 (d, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,12 (d, $J=7,7$ Гц, 2H), 4,32 (m, 1H), 3,34-3,33 (m, 2H), 3,12-3,10 (m, 2H), 2,70-2,68 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,30 (d, $J=6,6$ Гц, 6H).

Приклад 210

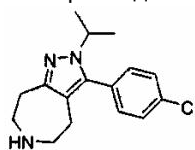


3-(4-етил-феніл)-2-ізопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (134мг) одержували як у Прикладі 177, Стадії С та D, з використанням 202мг 2-ізопропіл-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 189, Стадія А) та 212мг 4-етилфенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{18}H_{25}N_3$, 283,20; знайдено, m/z 284,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,44 (d, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,31 (d, $J=7,7$ Гц, 2H), 4,52 (m, 1H), 3,50-3,48 (m, 2H), 3,36-3,34 (m, 2H), 2,85-2,83 (m, 2H), 2,75 (q,

J=7,7Гц, 2H), 1,47 (d, J=6,6Гц, 6H), 1,29 (e, J=7,7Гц, 3H).

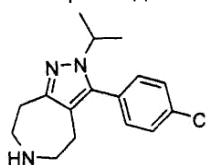
Приклад 211



3-(4-хлоро-феніл)-2-ізопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (82мг) одержували як у Прикладі 177, Стадії С та D, з використанням 205мг 2-ізопропіл-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 189, Стадія А) та 332мг 2-(4-хлоро-феніл)-бензо[1,3,2]діоксаборолу. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{16}H_{20}ClN_3$, 289,13; знайдено, m/z 290,4 $[M+H]^+$, 292,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,57 (d, J=8,5Гц, 2H), 7,33 (d, J=8,5Гц, 2H), 4,36 (m, 1H), 3,44-3,40 (m, 2H), 3,20-3,18 (m, 2H), 2,81-2,76 (m, 2H), 1,40 (d, J=6,6Гц, 6H).

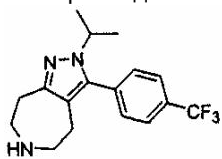
Приклад 212



4-(2-ізопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен-3-іл)-бензонітрил.

Титульну сполуку (95мг) одержували як у Прикладі 177, Стадії С та D, з використанням 205мг 2-ізопропіл-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 189, Стадія А) та 211мг 4-ціанофенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{17}H_{20}N_4$, 280,17; знайдено, m/z 281,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,57 (d, J=8,5Гц, 2H), 7,33 (d, J=8,5Гц, 2H), 4,36 (m, 1H), 3,42-3,40 (m, 2H), 3,19-3,17 (m, 2H), 2,79-2,77 (m, 2H), 1,40 (d, J=6,6Гц, 6H).

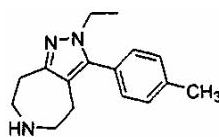
Приклад 213



2-ізопропіл-3-(4-трифторометил-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (103мг) одержували як у Прикладі 177, Стадії С та D, з використанням 199мг 2-ізопропіл-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 189, Стадія А) та 265мг 4-трифторометилфенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{17}H_{20}F_3N_3$, 323,16; знайдено, m/z 324,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,86 (d, J=8,0Гц, 2H), 7,55 (d, J=8,0Гц, 2H), 4,34 (m, 1H), 3,43-3,40 (m, 2H), 3,20-3,18 (m, 2H), 2,80-2,78 (m, 2H), 1,40 (d, J=6,6Гц, 6H).

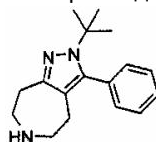
Приклад 214



2-етил-3-р-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (136мг) одержували як у Прикладі 177, Стадії С та D, з використанням 201мг 2-етил-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 193, Стадія А) та 198мг 4-метилфенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{16}H_{21}N_3$, 255,17; знайдено, m/z 256,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,38 (d, J=8,0Гц, 2H), 7,25 (d, J=8,0Гц, 2H), 4,67 (br s, 1H), 4,05 (q, J=7,1Гц, 2H), 3,92-3,41 (m, 2H), 3,28-3,18 (m, 3H), 2,89-2,80 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,29 (t, J=7,1Гц, 3H).

Приклад 215

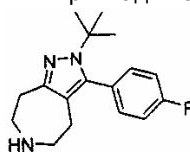


2-трет-бутил-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Стадія А

2-(трет-бутил)-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. Потрібний трифлат був одержаний як на Стадіях А та В Прикладу 176 з використанням трет-бутил гідрозину гідрохлориду замість фенілгідрозину, t-бутанолу замість EtOH, з додаванням 3 еквівал. триетиламіну. Стадія В. Титульна сполука (53мг) була одержана як у Прикладі 177, Стадії С та D, з використанням 200мг трифлату зі Стадії А та 166мг фенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{17}H_{23}N_3$, 269,19; знайдено, m/z 270,5 $[M+H]^+$, 214,4 $[M-^tBu]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,49-7,47 (m, 3H), 7,32-7,30 (m, 2H), 3,41-3,39 (m, 2H), 3,25-3,23 (m, 2H), 3,18-3,15 (m, 2H), 2,52-2,520 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

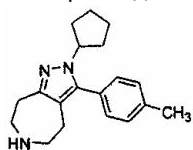
Приклад 216



2-трет-бутил-3-(4-фторо-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (88мг) одержували як у Прикладі 177, Стадії С та D, з використанням 204мг 2-(трет-бутил)-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 215, Стадія А) та 194мг 4-фторофенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{17}H_{22}FN_3$, 287,18; знайдено, m/z 288,4 $[M+H]^+$, 232,4 $[M-^tBu]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,37-7,33 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 2H), 3,41-3,38 (m, 2H), 3,26-3,24 (m, 2H), 3,18-3,15 (m, 3H), 2,53-2,51 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

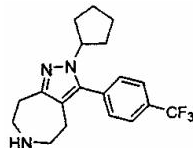
Приклад 217



2-циклопентил-3-р-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (70,4мг) одержували як у Прикладі 177, Стадії С та D, з використанням 204мг 2-циклопентил-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 180, Стадія А) та 204,1мг 4-метилфенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{19}H_{25}N_3$, 295,42; знайдено, m/z 296,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,37 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,21 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 4,50 (m, 1H), 3,43-3,40 (m, 2H), 3,32-3,28 (m, 2H), 3,20-3,17 (m, 2H), 2,80-2,77 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,04-1,86 (m, 6H), 1,64-1,55 (m, 2H).

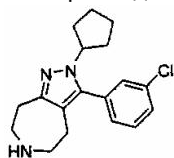
Приклад 218



2-циклопентил-3-(4-трифторометил-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (45,2мг) одержували як у Прикладі 177, Стадії С та D, з використанням 269,2мг 2-циклопентил-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 180, Стадія А) та 359,2мг 4-трифторометилфенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{19}H_{22}F_3N_3$, 349,49; знайдено, m/z 350,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,87 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,55 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 4,48 (m, 1H), 3,43-3,40 (m, 2H), 3,21-3,17 (m, 2H), 2,81-2,77 (m, 2H), 2,07-1,86 (m, 6H), 1,66-1,57 (m, 2H).

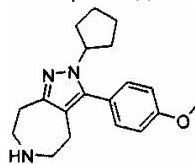
Приклад 219



3-(3-хлоро-феніл)-2-циклопентил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (34,9мг) одержували як у Прикладі 177, Стадії С та D, з використанням 204,4мг 2-циклопентил-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 180, Стадія А) та 234,5мг 3-хлорофенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{18}H_{22}ClN_3$, 315,84; знайдено, m/z 316,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,57-7,52 (m, 2H), 7,37-7,35 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,43-3,39 (m, 2H), 3,20-3,16 (m, 2H), 2,80-2,76 (m, 2H), 2,06-1,86 (m, 6H), 1,66-1,57 (m, 2H).

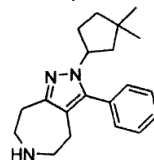
Приклад 220



2-циклопентил-3-(4-метокси-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (34,9мг) одержували як у Прикладі 177, Стадії С та D, з використанням 299,2мг 2-циклопентил-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 180, Стадія А) та 329,2мг 4-метоксифенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{19}H_{25}N_3O$, 311,42; знайдено, m/z 312,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,26-7,23 (m, 2H), 7,11-7,08 (m, 2H), 4,51 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,43-3,40 (m, 2H), 3,20-3,16 (m, 2H), 2,80-2,76 (m, 2H), 2,02-1,86 (m, 6H), 1,64-1,55 (m, 2H).

Приклад 221

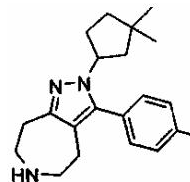


2-(3,3-Диметил-циклопентил)-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Стадія А. 2-(3,3-диметил-циклопентил)-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. Потрібний трифлат був одержаний як на Стадіях А та В Прикладу 176 з використанням (3,3-диметил-циклопентил)-гідразину гідрохлориду замість фенілгідразину, t-бутанолу замість EtOH, з доданням 3 еквівал. триетиламіну.

Стадія В. Титульна сполука (92,8мг) була одержана як у Прикладі 177, Стадії С та D, з використанням 197,5мг трифлату зі Стадії А та 150мг фенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{27}N_3$, 309,45; знайдено, m/z 310,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,58-7,50 (m, 3H), 7,34-7,31 (m, 2H), 4,66-4,58 (m, 1H), 3,44-3,40 (m, 2H), 3,32-3,28 (m, 2H), 3,21-3,17 (m, 2H), 2,81-2,77 (m, 2H), 2,21-2,03 (m, 2H), 2,01-1,95 (m, 1H), 1,80-1,73 (m, 2H), 1,48-1,39 (m, 1H), 1,16 (s, 3H), 0,92 (s, 3H).

Приклад 222

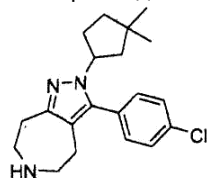


2-(3,3-диметил-циклопентил)-3-(4-фторо-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (52,6мг) одержували як у Прикладі 177, Стадії С та D, з використанням 201,7мг 2-(3,3-Диметил-циклопентил)-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 221, Стадія А) та

180мг 4-фторофенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{26}FN_3$, 327,44; знайдено, m/z 328,53 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,39-7,34 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 2H), 4,62-4,53 (m, 1H), 3,44-3,39 (m, 2H), 3,31-3,29 (m, 2H), 3,21-3,17 (m, 2H), 2,80-2,75 (m, 2H), 2,20-2,03 (m, 2H), 2,00-1,94 (m, 1H), 1,80-1,73 (m, 2H), 1,49-1,41 (m, 1H), 1,16 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).

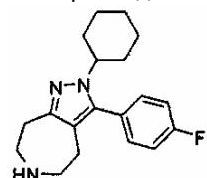
Приклад 223



3-(4-хлоро-феніл)-2-(3,3-Диметил-циклопентил)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (25,6мг) одержували як у Прикладі 177, Стадії С та D, з використанням 203,3мг 2-(3,3-диметил-циклопентил)-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 221, Стадія А) та 204,1мг 4-хлорофенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{26}ClN_3$, 343,89; знайдено, m/z 344,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,57 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,32 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,39-7,34 (m, 2H), 4,62-4,54 (m, 1H), 3,43-3,39 (m, 2H), 3,32-3,28 (m, 2H), 3,20-3,16 (m, 2H), 2,79-2,75 (m, 2H), 2,19-2,03 (m, 2H), 1,99-1,94 (m, 1H), 1,80-1,73 (m, 2H), 1,49-1,40 (m, 1H), 1,16 (s, 3H), 0,94 (s, 3H).

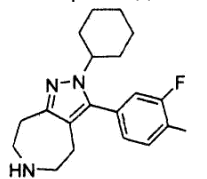
Приклад 224



2-циклогексил-3-(4-фторо-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (17,2мг) одержували як у Прикладі 177, Стадії С та D, з використанням 206,5мг 2-циклогексил-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 177, Стадія В) та 193,2мг 4-фторофенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{19}H_{24}FN_3$, 313,41; знайдено, m/z 314,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,37-7,28 (m, 4H), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,43-3,38 (m, 2H), 3,32-3,27 (m, 2H), 3,18-3,14 (m, 2H), 2,78-2,74 (m, 2H), 1,96-1,79 (m, 6H), 1,69-1,63 (m, 1H), 1,30-1,19 (m, 3H).

Приклад 225

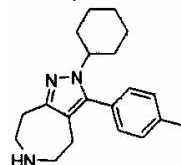


2-циклогексил-3-(3,4-дифторо-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (42,7мг) одержували як у Прикладі 177, Стадії С та D, з використанням 205,2мг 2-циклогексил-3-

трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 177, Стадія В) та 224,9мг 3,4-дифторофенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{19}H_{23}F_2N_3$, 331,40; знайдено, m/z 332,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,51-7,44 (m, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,17-7,13 (m, 1H), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,42-3,38 (m, 2H), 3,18-3,14 (m, 2H), 2,78-2,74 (m, 2H), 1,96-1,78 (m, 6H), 1,70-1,64 (m, 1H), 1,32-1,19 (m, 3H).

Приклад 226

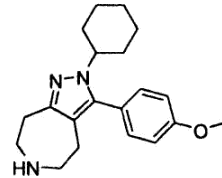


2-циклогексил-3-р-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (60,2мг) одержували як у Прикладі 177, Стадії С та D, з використанням 203,8мг 2-циклогексил-3-

трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 177, Стадія В) та 181,6мг 4-метилфенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{27}N_3$, 309,45; знайдено, m/z 310,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,37 (d, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,19 (d, $J=7,7$ Гц, 2H), 3,97-3,89 (m, 1H), 3,44-3,39 (m, 2H), 3,31-3,26 (m, 2H), 3,20-3,15 (m, 2H), 2,80-2,75 (m, 2H), 1,96-1,78 (m, 6H), 1,70-1,62 (m, 1H), 1,28-1,18 (m, 3H).

Приклад 227

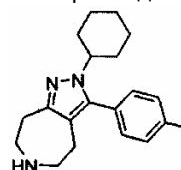


2-циклогексил-3-(4-метокси-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (96,8мг) одержували як у Прикладі 177, Стадії С та D, з використанням 207мг 2-циклогексил-3-

трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 177, Стадія В) та 224,1мг 4-метоксифенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{27}N_3$, 325,45; знайдено, m/z 326,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,25 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,11 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 4,00-3,92 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,45-3,40 (m, 2H), 3,22-3,17 (m, 2H), 2,81-2,75 (m, 2H), 1,96-1,65 (m, 7H), 1,29-1,19 (m, 3H).

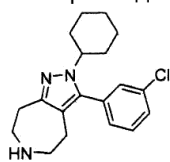
Приклад 228



4-(2-циклогексил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен-3-іл)-бензонітрил.

Титульну сполуку (135,4мг) одержували як у Прикладі 177, Стадії С та D, з використанням 203,8мг 2-циклогексил-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 177, Стадія В) та 198мг 4-ціанофенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{24}N_4$, 320,43; знайдено, m/z 321,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,93 (d, J=8,5Гц, 2H), 7,53 (d, J=8,5Гц, 2H), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,43-3,38 (m, 2H), 3,19-3,15 (m, 2H), 2,80-2,75 (m, 2H), 1,98-1,80 (m, 6H), 1,71-1,64 (m, 1H), 1,32-1,20 (m, 3H).

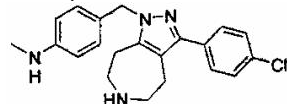
Приклад 229



3-(3-хлоро-феніл)-2-циклогексил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (14,4мг) одержували як у Прикладі 177, Стадії С та D, з використанням 199,3мг 2-циклогексил-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 177, Стадія В) та 216,2мг 3-хлорофенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{19}H_{24}ClN_3$, 329,87; знайдено, m/z 330,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,57-7,54 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,43-3,38 (m, 2H), 3,19-3,14 (m, 2H), 2,79-2,74 (m, 2H), 1,97-1,80 (m, 6H), 1,71-1,64 (m, 1H), 1,28-1,19 (m, 3H).

Приклад 230

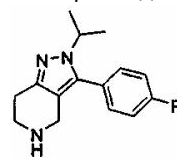


{4-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-1-ілметил]-феніл}-метил-амін.

Суміш 1-(4-бромо-бензил)-3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 113; 0,04ммоль), трет-бутил карбамату (0,05ммоль), натрій феноксид тригідрату (0,05ммоль), трис(дибензиліденацетон)дипаладію (0) (0,001ммоль) та три-трет-бутилфосфіну (0,05ммоль) у безводному толуолі (3мл) нагрівали під N_2 при 100°C протягом 6 годин, 70°C протягом 15 годин та 100°C протягом 2,5 годин. Після охолодження до кімнатної температури дану реакційну суміш очищали безпосередньо за методом препаративної тонкошарової рідинної хроматографії (2:1 гексани/ $EtOAc$) з одержанням 0,008г 1-(4-трет-бутоксикарбоніламіно-бензил)-3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, котрий потім розводили DMF (1мл) та обробляли NaH (60%, 1,5 еквівал.). За 15 хвилин додавали метилйодид (1,5 еквівал.). За 1 годину дану реакцію га-

сили водою, і дану суміш екстрагували $EtOAc$ (2х). Поєднані органічні шари осушували над Na_2SO_4 та концентрували. Потім результуючу напіврідку речовину розчиняли у $CH_2Cl_2/MeOH$ (9:1, 1мл) та обробляли HCl (1N у Et_2O , 4мл). Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, потім концентрували. Результуюче масло піддавали очищенню за методом препаративної тонкошарової рідинної хроматографії (10% 2M NH_3 у $MeOH/CH_2Cl_2$) з одержанням 0,002мг титульної сполуки у вигляді білої твердої речовини. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{21}H_{23}ClN_4$, 366,16; знайдено, m/z 367,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,39-7,32 (m, 4H), 6,84 (d, J=8,6Гц, 1H), 6,48-6,45 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 2,84-2,81 (m, 4H), 2,79-2,77 (m, 2H), 2,69-2,66 (m, 2H), 2,63 (s, 3H).

Приклад 231



3-(4-фторо-феніл)-2-ізопропіл-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[4,3-с]піридин.

Стадія А

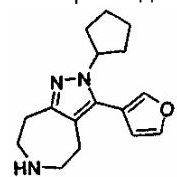
А

2-ізопропіл-3-

трифторометансульфонілокси-2,4,6,7-тетрагідро-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. Потрібний трифлат був одержаний згідно з Прикладом 189, Стадія А, виходячи із 4-оксо-піперидин-1,3-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру 3-метилового ефіру.

Стадія В. Титульна сполука (26мг) була одержана як у Прикладі 177, Стадії С та D, з використанням 221мг трифлату зі Стадії А та 140мг 4-фторофенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{15}H_{18}FN_3$, 259,32; знайдено, m/z 260,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,44-7,39 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 2H), 4,48 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,58 (t, J=6,3Гц, 2H), 3,08 (t, J=6,3Гц, 2H), 1,42 (d, J=6,6Гц, 6H).

Приклад 232



2-циклопентил-3-фуран-3-іл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (101мг) одержували згідно з Прикладом 180 з використанням 202мг 2-циклопентил-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 180, Стадія А) та 149мг 3-фуранборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{16}H_{21}N_3O$, 271,17; знайдено, m/z 272,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,73-7,72 (m, 2H), 6,57-6,56 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 3,40-3,38 (m, 2H), 3,16-3,14 (m, 2H), 2,86-2,84 (m, 2H), 2,03-1,91 (m, 6H), 1,66-1,64 (m, 2H).

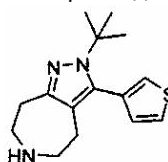
Приклад 233



2-циклопентил-3-тіофен-2-іл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (83мг) одержували згідно з Прикладом 180 з використанням 200мг 2-циклопентил-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 180, Стадія А) та 282мг 2-тіофенборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{16}H_{21}N_3S$, 287,15; знайдено, m/z 288,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,70-7,68 (m, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 7,15-7,14 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 3,41-3,39 (m, 2H), 3,16-3,15 (m, 2H), 2,85-2,83 (m, 2H), 2,01-1,88 (m, 6H), 1,64-1,60 (m, 2H).

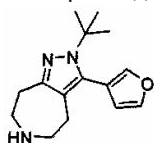
Приклад 234



2-трет-бутил-3-тіофен-3-іл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (83мг) одержували згідно з Прикладом 215 з використанням 204мг 2-(трет-бутил)-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 215, Стадія А) та 177мг 3-тіофенборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{15}H_{21}N_3S$, 275,15; знайдено, m/z 276,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,59-7,57 (m, 1H), 7,43-7,42 (m, 1H), 7,08-7,06 (m, 1H), 3,38-3,36 (m, 2H), 3,25-3,23 (m, 2H), 3,13-3,11 (m, 2H), 2,65-2,54 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

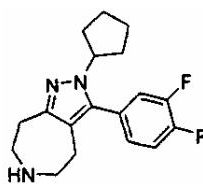
Приклад 235



2-трет-бутил-3-фуран-3-іл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (60мг) одержували згідно з Прикладом 215 з використанням 203мг 2-(трет-бутил)-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 215, Стадія А) та 154мг 3-фуранборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{15}H_{21}N_3O$, 259,17; знайдено, m/z 260,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,69-7,68 (m, 1H), 7,61 (brs, 1H), 6,50-6,49 (m, 1H), 3,38-3,36 (m, 2H), 3,27-3,25 (m, 2H), 3,13-3,11 (m, 2H), 2,63-2,61 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

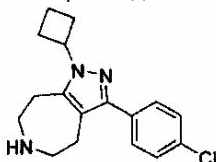
Приклад 236



2-циклопентил-3-(3,4-дифторо-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (70мг) одержували згідно з Прикладом 180 з використанням 209мг 2-циклопентил-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 180, Стадія А) та 218мг 3,4-дифторофенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{18}H_{21}F_2N_3$, 317,17; знайдено, m/z 318,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,50-7,45 (m, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,18-7,17 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 3,43-3,41 (m, 2H), 3,21-3,19 (m, 2H), 2,80-2,78 (m, 2H), 2,15-1,87 (m, 6H), 1,66-1,61 (m, 2H).

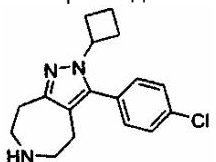
Приклад 237



3-(4-хлоро-феніл)-1-циклобутил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,01г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-1-циклобутил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 238) згідно з Прикладом 103. Стадія С МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{17}H_{20}ClN_3$, 301,13; знайдено, m/z 302,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,54-7,48 (m, 4H), 5,15-5,05 (m, 1H), 3,47-3,46 (m, 2H), 3,35-3,30 (m, 4H), 3,22-3,21 (m, 2H), 2,70-2,60 (m, 2H), 2,50-2,40 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 2H).

Приклад 238

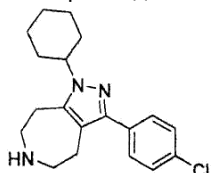


3-(4-хлоро-феніл)-2-циклобутил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

До розчину 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 103, Стадія В; 0,40ммоль) у DMF (2мл) при 25°C додавали NaH (60% дисперсія у маслі, 60мг). За 10 хвилин дану суміш нагрівали до 80°C, і додавали хлоро-циклобутан (1,5ммоль). Дану суміш нагрівали при цій температурі протягом 16 годин. Суміш концентрували та піддавали очищенню за методом хроматографії (SiO_2 , EtOAc/гексани) з одержанням 3-(4-хлоро-феніл)-2-циклобутил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру. Титульна сполука (0,030мг) була отримана із цього ефіру згідно зі способом депротектування у При-

кладі 103, Стадія С. Дана реакційна послідовність також дала 3-(4-хлоро-феніл)-1-циклобутил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен-6-карбовову кислоту, трет-бутиловий ефір, на стадії алкілювання. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{17}H_{20}ClN_3$, 301,13; знайдено, m/z 302,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,52-7,51 (м, 2H), 7,30-7,29 (м, 2H), 4,70-4,60 (м, 1H), 3,40-3,89 (м, 2H), 3,27-3,21 (м, 4H), 2,79-2,76 (м, 2H), 2,60-2,50 (м, 2H), 2,30-2,20 (м, 2H), 1,81-1,65 (м, 2H).

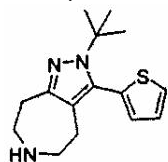
Приклад 239



3-(4-хлоро-феніл)-1-циклогексил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (15мг) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 103, Стадія В; 0,40ммоль) з використанням бром-циклогексану (1,5ммоль) замість хлоро-циклобутану згідно з Прикладом 238. MS (ESI): точна маса, розрах. для $C_{19}H_{24}ClN_3$, 329,17; знайдено, m/z 330,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,45-7,41 (m, 4H), 4,30-4,275 (m, 1H), 3,44-3,42 (m, 2H), 3,31-3,26 (m, 4H), 2,98-2,96 (m, 2H), 1,93-1,84 (m, 5H), 1,70-1,65 (m, 1H), 1,46-1,40 (m, 2H), 1,24-1,89 (m, 2H).

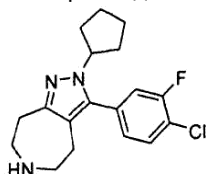
Приклад 240



2-трет-бутил-3-тіо фен-2-іл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (83мг) одержували згідно з Прикладом 215 з використанням 203мг 2-(трет-бутил)-3-трифлорометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 215, Стадія А) та 176мг 2-тіофенборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{15}H_{21}N_3S$, 275,15; знайдено, m/z 276,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,57-7,56 (м, 1H), 7,08-7,06 (м, 1H), 7,01-7,00 (м, 1H), 3,29-3,27 (м, 2H), 3,17-3,14 (м, 2H), 2,51-2,48 (м, 2H), 1,37 (s, 9H).

Приклад 241

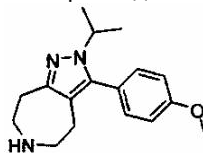


3-(4-хлоро-3-фторо-феніл)-2-циклопентил-
2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (31мг) одержували згідно з Прикладом 180 з використанням 146мг 2-циклопентил-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-

карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 180, Стадія А) та 168мг 3-хлоро-4-фторофенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{18}H_{21}ClFN_3$, 333,14; знайдено, m/z 334,4 $[M+H]^+$, 336,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,39-7,31 (м, 2H), 7,22-7,18 (м, 1H), 4,37 (м, 1H), 3,31-3,28 (м, 2H), 3,07-3,03 (м, 2H), 2,67-2,64 (м, 2H), 2,11-1,78 (м, 6H), 1,47 (м, 2H).

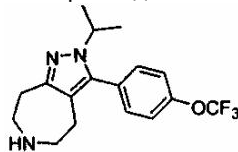
Приклад 242



2-ізопропіл-3-(4-метокси-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (148мг) одержували згідно з Прикладом 189 з використанням 206мг 2-ізопропіл-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 189, Стадія А) та 219мг 4-метоксифенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{17}H_{23}N_3O$, 285,18; знайдено, m/z 286,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,30-7,28 (m, 2H), 7,13-7,11 (m, 2H), 4,68 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,47-3,44 (m, 1H), 3,25-3,23 (m, 1H), 2,89-2,81 (m, 2H), 1,43 (d, J=6,6Гц, 6H).

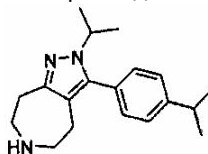
Приклад 243



2-ізопропіл-3-(4-трифторометокси-феніл)-
2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (196мг) одержували згідно з Прикладом 189 з використанням 278мг 2-ізопропіл-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 189, Стадія А) та 402мг 4-трифторометоксифенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{17}H_{20}F_3N_3O$, 339,36; знайдено, m/z 340,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,53-7,45 (m, 4H), 4,66 (br s, 1H), 4,40 (J=6,68Гц, 1H), 3,45-3,43 (m, 1H), 3,23-3,21 (m, 1H), 2,88-2,79 (m, 2H), 1,42 (d, 3=6,7Гц, 6H).

Приклад 244

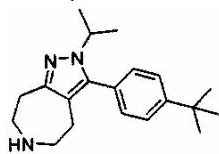


2-ізопропіл-3-(4-ізопропіл-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексайдіро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (177мг) одержували згідно з Прикладом 189 з використанням 270мг 2-ізопропіл-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 189, Стадія А) та 311мг 4-ізопропілфенілбороної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{19}H_{27}N_3$.

297,44; знайдено, m/z 298,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,35-7,34 (m, 2H), 7,19-7,17 (m, 2H), 4,57 (br s, 1H), 4,38-4,32 (m, 1H), 3,36-3,34 (m, 1H), 3,15-3,13 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,79-2,70 (m, 2H), 1,31 (d, $J=13,3$ Гц, 6H), 1,20 (d, $J=6,9$ Гц, 6H).

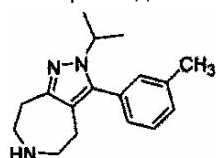
Приклад 245



3-(4-трет-бутил-феніл)-2-ізопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (28мг) одержували згідно з Прикладом 189 з використанням 215мг 2-ізопропіл-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 189, Стадія А) та 268мг 4-трет-бутилфенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{29}N_3$, 311,24; знайдено, m/z 312,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,61-7,59 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 3,43-3,40 (m, 2H), 3,19-3,17 (m, 2H), 2,79-2,77 (m, 2H), 1,50-1,25 (m, 15H).

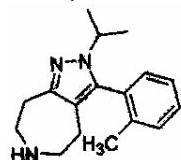
Приклад 246



2-ізопропіл-3-м-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (24мг) одержували згідно з Прикладом 189 з використанням 219мг 2-ізопропіл-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 189, Стадія А) та 209мг 3-метилфенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{17}H_{23}N_3$, 269,19; знайдено, m/z 270,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,44-7,41 (m, 1H), 7,34-7,33 (m, 1H), 7,13-7,10 (m, 2H), 4,37 (m, 1H), 3,42-3,40 (m, 2H), 3,19-3,17 (m, 2H), 2,78-2,76 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,38 (d, $J=6,7$ Гц, 6H).

Приклад 247

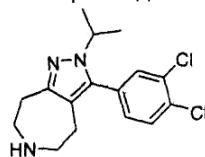


2-ізопропіл-3-о-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (80мг) одержували згідно з Прикладом 189 з використанням 207мг 2-ізопропіл-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 189, Стадія А) та 198мг 2-метилфенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{17}H_{23}N_3$, 269,19; знайдено, m/z 270,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,45-7,40 (m, 2H), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,19-7,18 (m, 1H), 4,66 (br s, 2H), 4,10 (m, 1H),

4,00-3,66 (m, 2H), 2,76-2,61 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,45-1,29 (m, 6H).

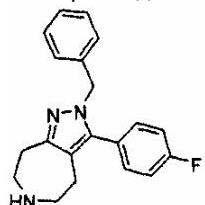
Приклад 248



3-(3,4-дихлоро-феніл)-2-ізопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (60мг) одержували згідно з Прикладом 189 з використанням 200мг 2-ізопропіл-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 189, Стадія А) та 268мг 3,4-дихлорофенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{16}H_{19}Cl_2N_3$, 323,10; знайдено, m/z 324,4 $[M+H]^+$, 326,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,72-7,71 (m, 1H), 7,53-7,52 (m, 1H), 7,29-7,27 (m, 1H), 4,64 (br s, 2H), 4,32 (m, 1H), 3,86-3,57 (m, 2H), 3,31-3,08 (m, 2H), 2,84-2,75 (m, 2H), 1,39 (d, $J=6,6$ Гц, 6H).

Приклад 249



2-бензил-3-(4-фторо-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Стадія

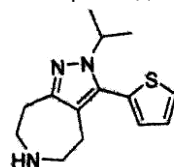
А

2-бензил-3-

трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. Потрібний трифлат був одержаний згідно з Прикладом 189, Стадія А, з використанням бензилгідазин гідрохлориду замість ізопропілгідазин гідрохлориду.

Стадія В. Титульна сполука (29мг) була одержана як у Прикладі 177, Стадії С та D, з використанням 230мг трифлату зі Стадії А та 234мг 4-фторофенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{20}FN_3$, 321,39; знайдено, m/z 322,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,31-7,19 (m, 7H), 6,97-6,93 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 3,45-3,40 (m, 2H), 3,35-3,30 (m, 2H), 3,20-3,15 (m, 2H), 2,83-2,78 (m, 2H).

Приклад 250

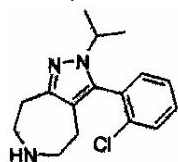


2-ізопропіл-3-тіофен-2-іл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (46мг) одержували згідно з Прикладом 189 з використанням 208мг 2-ізопропіл-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 189, Стадія А) та 187мг 2-тіофенборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{14}H_{19}N_3S$, 261,13;

знайдено, m/z 262,4 $[M+H]^+$, 326,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,70-7,69 (m, 1H), 7,25-7,23 (m, 1H), 7,15-7,14 (m, 1H), 4,65 (br s, 2H), 4,55-4,49 (m, 1H), 3,8-3,6 (m, 2H), 3,23-3,10 (m, 2H), 2,93-2,83 (m, 2H), 1,44-1,36 (m, 6H).

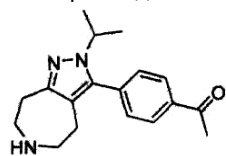
Приклад 251



3-(2-хлоро-феніл)-2-ізопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (90мг) одержували згідно з Прикладом 189 з використанням 266мг 2-ізопропіл-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 189, Стадія А) та 292мг 2-хлорофенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{16}H_{20}ClN_3$, 289,13; знайдено, m/z 290,4 $[M+H]^+$, 292,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,65-7,63 (m, 1H), 7,58-7,49 (m, 2H), 7,41-7,39 (m, 1H), 4,66 (br s, 2H), 4,16 (m, 1H), 4,00-3,44 (m, 2H), 3,0-2,6 (m, 2H), 1,47-1,38 (m, 6H).

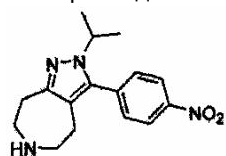
Приклад 252



1-[4-(2-ізопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен-3-іл)-феніл]-етанон.

Титульну сполуку (168мг) одержували згідно з Прикладом 189 з використанням 255мг 2-ізопропіл-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 189, Стадія А) та 341мг 4-ацетилфенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{18}H_{23}N_3O$, 297,18; знайдено, m/z 298,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 8,17-8,15 (m, 1H), 7,69-7,67 (m, 1H), 7,51-7,49 (m, 1H), 7,37-7,35 (m, 1H), 4,65 (br s, 1H), 4,46-4,38 (m, 1H), 4,00-3,50 (m, 2H), 3,48-3,42 (m, 1H), 3,25-3,17 (m, 1H), 3,13-2,81 (m, 2H), 2,67 (s, 1,5 H), 1,55 (s, 1,5H), 1,44-1,40 (m, 6H).

Приклад 253

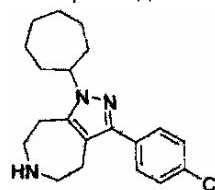


2-ізопропіл-3-(4-нітро-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен-3-іл-феніл]-етанон.

Титульну сполуку (34мг) одержували згідно з Прикладом 189 з використанням 274мг 2-ізопропіл-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 189, Стадія А) та 321мг 4-нітрофенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{16}H_{20}N_4O_2$, 300,16; знайдено, m/z 301,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 8,42-8,40 (m, 2H), 7,62-7,60 (m,

2H), 4,37 (m, 1H), 3,43-3,41 (m, 2H), 3,21-3,18 (m, 2H), 2,82-2,79 (m, 2H), 1,41 (d, $J=8,2$ Гц, 6H).

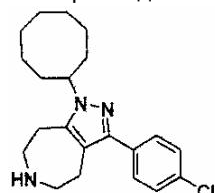
Приклад 254



3-(4-хлоро-феніл)-1-циклогептил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (22мг) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 103, Стадія В; 0,30ммоль) з використанням хлоро-циклогептану (1,0ммоль) замість хлоро-циклобутану згідно з Прикладом 238. Стадія С. Дана реакційна послідовність також дала 3-(4-хлоро-феніл)-2-циклогептил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонову кислоту, трет-бутиловий ефір, на стадії алкілювання. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{26}ClN_3$, 343,18; знайдено, m/z 344,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,40-7,34 (m, 4H), 4,31-4,27 (m, 1H), 3,39-3,37 (m, 2H), 3,28-3,26 (m, 2H), 3,17-3,16 (m, 2H), 2,95-2,92 (m, 2H), 2,04-2,01 (m, 2H), 1,92-1,90 (m, 2H), 1,77-1,75 (m, 2H), 1,63-1,53 (m, 6H).

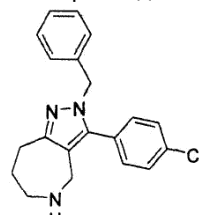
Приклад 255



3-(4-хлоро-феніл)-1-циклооктил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (47мг) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 103, Стадія В; 0,30ммоль) з використанням хлоро-циклооктану (1,0ммоль) замість хлоро-циклобутану згідно з Прикладом 238. Стадія С. Дана реакційна послідовність також дала 3-(4-хлоро-феніл)-2-циклооктил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонову кислоту, трет-бутиловий ефір, на стадії алкілювання. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{21}H_{28}ClN_3$, 357,20; знайдено, m/z 358,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,50-7,44 (m, 4H), 4,49-4,45 (m, 1H), 3,51-3,48 (m, 2H), 3,38-3,36 (m, 2H), 3,33-3,32 (m, 2H), 3,05-3,04 (m, 2H), 2,21-2,18 (m, 2H), 1,97-1,88 (m, 4H), 1,72-1,64 (m, 8H).

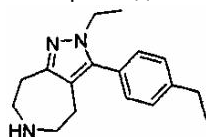
Приклад 256



2-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,5-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,023г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,6,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,5-триаза-азулен-5-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 59, Стадія С; 0,1г) як описано у Прикладі 60. МС (ESI): точна маса, розрах для $C_{20}H_{20}ClN_3$, 337,13; знайдено, m/z 338,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,47-7,44 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 5H), 6,94-6,92 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,21-3,19 (m, 2H), 2,93-2,90 (m, 2H), 1,93-1,84 (s, 2H).

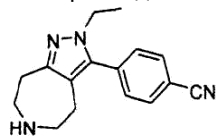
Приклад 257



2-етил-3-(4-етил-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (140мг) одержували згідно з Прикладом 193 з використанням 213мг 2-етил-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 193, Стадія А) та 232мг 4-етилфенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{17}H_{23}N_3$, 269,19; знайдено, m/z 270,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,40-7,39 (m, 2H), 7,27-7,26 (m, 2H), 4,65 (br s, 2H), 4,05-4,00 (m, 2H), 3,8-3,6 (m, 2H), 3,18-3,00 (m, 2H), 2,88-2,81 (m, 2H), 2,76-2,71 (m, 2H), 1,32-1,24 (m, 6H).

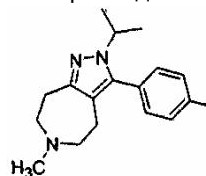
Приклад 258



4-(2-етил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен-3-іл)-бензонітріл.

Титульну сполуку (47мг) одержували згідно з Прикладом 193 з використанням 205мг 2-етил-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 193, Стадія А) та 218мг 4-ціанофенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{16}H_{18}N_4$, 266,15; знайдено, m/z 267,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,93-7,91 (m, 2H), 7,58-7,56 (m, 2H), 4,03 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,43-3,40 (m, 2H), 3,18-3,16 (m, 2H), 2,82-2,80 (m, 2H), 1,29 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

Приклад 259

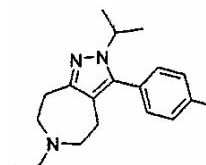


3-(4-фторо-феніл)-2-ізопропіл-6-метил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (113мг) одержували із 3-(4-фторо-феніл)-2-ізопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулену (Приклад 190) та параформальдегіду як у Прикладі 35. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{17}H_{22}FN_3$, 287,18; знайдено, m/z 288,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,42-7,40 (m,

2H), 7,34-7,30 (m, 2H), 4,42 (m, 1H), 3,77-3,74 (m, 1H), 3,67-3,62 (m, 2H), 3,36-3,34 (m, 1H), 3,27-3,21 (m, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,92-2,89 (m, 1H), 2,80-2,76 (m, 1H), 1,49-1,29 (m, 6H).

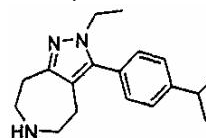
Приклад 260



3-(4-фторо-феніл)-2,6-діізопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (92мг) одержували із 3-(4-фторо-феніл)-2-ізопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулену (Приклад 190) та ацетону як у Прикладі 35. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{19}H_{26}FN_3$, 315,21; знайдено, m/z 316,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,42-7,39 (m, 2H), 7,33-7,30 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 3,78-3,74 (m, 2H), 3,68-3,63 (m, 1H), 3,36-3,21 (m, 4H), 2,99-2,94 (m, 1H), 2,80-2,76 (m, 1H), 1,54-1,37 (m, 12H).

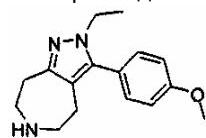
Приклад 261



2-етил-3-(4-ізопропіл-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (131мг) одержували згідно з Прикладом 193 з використанням 205мг 2-етил-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 193, Стадія А) та 245мг 4-ізопропілфенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{18}H_{25}N_3$, 283,20; знайдено, m/z 284,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,48-7,46 (m, 2H), 7,34-7,33 (m, 2H), 4,12 (q, $J=7,3$ Гц, 2H), 3,50-3,45 (m, 2H), 3,36-3,33 (m, 2H), 3,27-3,25 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,87-2,85 (m, 2H), 1,34 (t, $J=7,3$ Гц, 3H), 1,31(d, $J=6,9$ Гц, 6H).

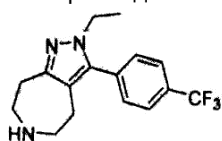
Приклад 262



2-етил-3-(4-метокси-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (134мг) одержували згідно з Прикладом 193 з використанням 219мг 2-етил-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 193, Стадія А) та 241мг 4-метоксифенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{18}H_{21}N_3O$, 271,17; знайдено, m/z 272,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,36-7,33 (m, 2H), 7,15-7,12 (m, 2H), 4,12 (q, $J=7,3$ Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,49-3,47 (m, 2H), 3,36-3,34 (m, 2H), 3,28-3,25 (m, 2H), 2,88-2,85 (m, 2H), 1,35 (t, $J=7,3$ Гц, 3H).

Приклад 263

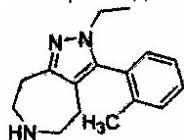


2-етил-3-(4-трифторометил-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Стадія А. 2-етил-3-(4-трифторометил-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. У 25мл круглодонну колбу вводили 216мг 2-етил-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 193, Стадія А), 139мг 4-трифторометилфенілборної кислоти, 17мг $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$, 6мг dppf та 17мг $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$. Додавали толуол (5мл) і потім 0,8мл 2М водного Na_2CO_3 , і дану суміш нагрівали при 120°C протягом 12 годин під N_2 . Дану суміш фільтрували через діатомову землю, і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням 294мг темно-коричневого в'язкого масла. Хроматографія на SiO_2 (0-25% EtOAc /гексани) дала 177мг потрібного продукту. МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$, 409,20; знайдено, m/z 410,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія В. Титульну сполуку (149мг) одержували згідно з Прикладом 43, Стадія Е. МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3$, 309,15; знайдено, m/z 310,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,90-7,89 (m, 2H), 7,65-7,63 (m, 2H), 4,67 (br s, 2H), 4,10 (q, $J=7,2\text{Гц}$, 2H), 4,00-3,56 (m, 2H), 3,36-3,24 (m, 2H), 2,95-2,85 (m, 2H), 1,33 (t, $J=7,2\text{Гц}$, 3H).

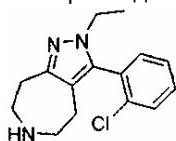
Приклад 264



2-етил-3-о-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (138мг) одержували згідно з Прикладом 263 з використанням 206мг 2-етил-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 193, Стадія А) та 95мг 2-метилфенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3$, 255,17; знайдено, m/z 256,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,49-7,42 (m, 2H), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,25-7,24 (m, 1H), 4,69 (br s, 2H), 4,03-3,17 (m, 5H), 2,76-2,68 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,28 (t, $J=7,2\text{Гц}$, 3H).

Приклад 265

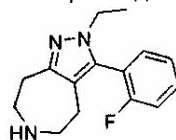


3-(2-хлоро-феніл)-2-етил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (73мг) одержували згідно з Прикладом 263 з використанням 227мг 2-етил-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти,

трет-бутилового ефіру, (Приклад 193, Стадія А) та 120мг 2-хлорофенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClN}_3$, 275,12; знайдено, m/z 276,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 278,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,64-7,62 (m, 1H), 7,58-7,48 (m, 2H), 7,41-7,39 (m, 1H), 3,97-3,86 (m, 2H), 3,44-3,42 (m, 2H), 3,20-3,17 (m, 2H), 2,70-2,63 (m, 2H), 1,26 (t, $J=7,2\text{Гц}$, 3H).

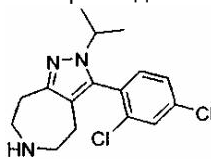
Приклад 266



2-етил-3-(2-фторо-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (121мг) одержували згідно з Прикладом 263 з використанням 205мг 2-етил-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 193, Стадія А) та 97мг 2-фторофенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{FN}_3$, 259,15; знайдено, m/z 260,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,61-7,55 (m, 1H), 7,39-7,30 (m, 3H), 4,01-3,91 (m, 2H), 3,43-3,41 (m, 2H), 3,18-3,16 (m, 2H), 2,79-2,73 (m, 2H), 1,28 (t, $J=9,0\text{Гц}$, 3H).

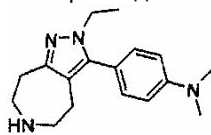
Приклад 267



3-(2,4-дихлоро-феніл)-2-ізопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (37мг) одержували згідно з Прикладом 189 з використанням 230мг 2-ізопропіл-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 189, Стадія А) та 308мг 2,4-дихлорофенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3$, 323,10; знайдено, m/z 324,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 326,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,73-7,72 (m, 1H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,37-7,35 (m, 1H), 4,65 (br s, 1H), 4,11-4,05 (m, 1H), 3,43-3,40 (m, 2H), 3,29-3,16 (m, 3H), 2,70-2,63 (m, 2H), 1,3901,32 (m, 6H).

Приклад 268

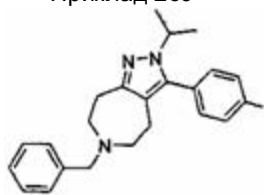


4-(2-етил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен-3-іл)-феніл]-диметил-амін.

Титульну сполуку (57мг) одержували згідно з Прикладом 263 з використанням 205мг 2-етил-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 193, Стадія А) та 115мг 4-диметиламінофенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_4$, 284,20; знайдено, m/z 285,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,87-7,85 (m, 2H), 7,65-7,63 (m, 2H), 4,67

(br s, 2H), 4,06 (q, J=9,0Гц, 2H), 4,00-3,62 (m, 2H), 3,36 (s, 6H), 3,32-3,29 (m, 2H), 3,18-2,81 (m, 2H), 1,31 (t, J=9,0Гц, 3H).

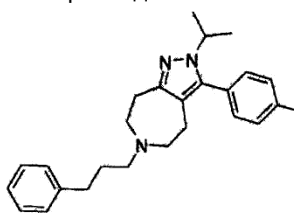
Приклад 269



6-бензил-3-(4-фторо-феніл)-2-ізопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (115мг) одержували із 3-(4-фторо-феніл)-2-ізопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулену (Приклад 190) та бензальдегідом як у Прикладі 35. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{23}H_{26}FN_3$, 363,21; знайдено, m/z 364,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,58-7,55 (m, 2H), 7,53-7,51 (m, 3H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,34 (m, 1H), 3,80-3,75 (m, 1H), 3,68-3,64 (m, 1H), 3,35-3,16 (m, 4H), 2,83-2,80 (m, 2H), 1,38 (t, J=6,7Гц, 6H).

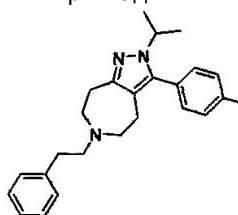
Приклад 270



3-(4-фторо-феніл)-2-ізопропіл-6-(3-фенілпропіл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (142мг) одержували із 3-(4-фторо-феніл)-2-ізопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулену (Приклад 190) та 3-фенілпропіональдегідом як у Прикладі 35. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{25}H_{30}FN_3$, 391,24; знайдено, m/z 392,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,45-7,41 (m, 2H), 7,35-7,26 (m, 6H), 7,22-7,19 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,79-3,76 (m, 1H), 3,67-3,63 (m, 1H), 3,46-3,43 (m, 1H), 3,35-3,29 (m, 5H), 2,90-2,87 (m, 1H), 2,83-2,73 (m, 3H), 2,19-2,12 (m, 2H), 1,44 (t, J=6,7Гц, 6H).

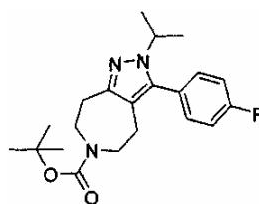
Приклад 271



3-(4-фторо-феніл)-2-ізопропіл-6-фенетіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (104мг) одержували із 3-(4-фторо-феніл)-2-ізопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулену (Приклад 190) та фенілацетальдегідом як у Прикладі 35. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{24}H_{28}FN_3$, 377,23; знайдено, m/z 378,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,41-7,27 (m, 9H), 4,39 (m, 1H), 3,88-3,84 (m, 1H), 3,73-3,71 (m, 1H), 3,56-3,52 (m, 3H), 3,45-3,20 (m, 3H), 3,17-3,14 (m, 2H), 2,89-2,84 (m, 2H), 1,41 (t, J=6,6Гц, 6H).

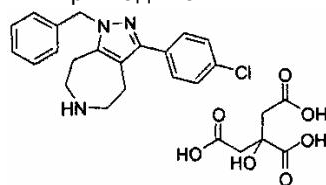
Приклад 272



3-(4-фторо-феніл)-2-ізопропіл-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір.

Дана сполука була одержана як проміжна сполука у послідовності, що описана для Прикладу 190. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{21}H_{28}FN_3O_2$, 373,46; знайдено, m/z 374,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 7,24-7,13 (m, 4H), 4,24 (m, 1H), 3,62-3,55 (m, 2H), 3,49-3,42 (m, 2H), 3,01-2,93 (m, 2H), 2,52-2,44 (m, 2H), 1,50-1,45 (m, 9H), 1,39 (d, J=6,9Гц, 6H).

Приклад 273



1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен, цитратна сіль.

Стадія А. 5-оксо-азепан-1,4-дикарбонова кислота, 1-трет-бутиловий ефір 4-етилівий ефір. Висушену, промиту N_2 500-мл тригорлу круглу колбу, обладнану магнітною мішалкою, завантажували 4-оксо-піперидин-1-карбоною кислотою, трет-бутиловим ефіром, (20г, 0,10моль) та $BF_3 \cdot Et_2O$ (14мл, 0,10моль) у Et_2O (200мл), і дану суміш охолоджували до $-5^\circ C$.

Повільно, протягом 1 години, додавали етилдизоацетат (13,7мл, 0,13моль), що спричинило інтенсивне виділення газу. Під час уведення внутрішню температуру підтримували у межах від 0 до $-5^\circ C$. Дану реакційну суміш перемішували протягом 1 години при $0^\circ C$, потім реакцію повільно гасили 30% водним Na_2CO_3 при $0^\circ C$. Величину рН встановлювали у межах 7-8, і потім до суміші додавали воду (30мл). Органічний шар екстрагували $EtOAc$ (2×75 мл), осушували Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували до помаранчевого масла. Неочищене масло піддавали очищенню шляхом фільтраційної хроматографії (SiO_2 : 14см зовнішн. діаметр, висота 8см; 10-30% $EtOAc$ /гексани) з відновленням титульної сполуки у вигляді світло-жовтого масла (85%). МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{14}H_{23}NO_5$, знайдено, m/z не знайдено, нестійка. Високопродуктивна рідинна хроматографія (Метод В): $R_t=8,53$ хвилини. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): 4,25-2,03 (m, 11H), 1,47-1,45 (d, J=7,8Гц, 9H), 1,31-1,24 (m, 3H).

Стадія В. 3-оксо-2,3,4,5,7,8-гексагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. В круглодонній 1-л колбі з одним горлом, обладнаній магнітною мішалкою, поєднували 5-оксо-азепан-1,4-дикарбонову кислоту, 1-трет-бутиловий ефір 4-етилівий ефір, (24,42г, 85,0ммоль) та гідразин (3,0мл, 0,095моль) в $EtOH$ (250мл). Результуючу реакційну суміш нагрівали зі

зворотним холодильником протягом 4 годин, потім концентрували з одержанням потрібного піразолу у вигляді білої твердої речовини з 95% виходом неочищеної речовини. Неочищений піразол використовували на наступній стадії без додаткової очистки. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{12}H_{19}N_3O_3$, 253,14; знайдено, m/z 254,1 $[M+H]^+$. Високопродуктивна рідинна хроматографія (Метод В): $R_f=6,48$ хвилини. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): 3,64-3,54 (m, 4H), 2,91-2,86 (m, 2H), 2,70-2,65 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

Стадія С. 3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. В круглодонній 250мл колбі з одним горлом, обладнаній магнітною мішалкою, N-фенілтрифторометансульфонімід (50г, 0,14моль) суспендували у 100мл піридину, і потім при кімнатній температурі додавали 3-оксо-2,3,4,5,7,8-гексагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонову кислоту, трет-бутиловий ефір, (35,4г, 0,14моль), у вигляді твердої речовини. За 1 годину дана реакційна суміш утворювала гомогенний розчин, і перемішування продовжувалось при кімнатній температурі протягом ночі (15 годин). Розчинник випарювали під вакуумом, і потім залишок розподіляли між Et_2O (500мл) та 1M водним K_2CO_3 (300мл). Органічний шар відокремлювали та промивали водним K_2CO_3 (1моль/л, 300мл) три рази і потім один раз розсоллом (200мл), осушували над $MgSO_4$ та випарювали з одержанням продукту у вигляді білої твердої речовини (50,2г, 0,13моль, 93%), котрий був використаний на наступній стадії без додаткової очистки. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{13}H_{18}F_3N_3O_5S$, 385,09; знайдено, m/z 384,0 $[M-H]^-$. Високопродуктивна рідинна хроматографія (Метод В): $R_f=9,55$ хвилини. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 9,52 (s, 1H), 3,70-3,50 (m, 4H), 3,00-2,85 (m, 2H), 2,70-2,60 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

Стадія D. 1-бензил-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. В круглодонній 1-л тригорлій колбі, що містила магнітну мішалку, 3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонову кислоту, трет-бутиловий ефір, (48г, 0,125моль) розчиняли у 500мл безводного THF під N_2 . Даний розчин охолоджували до $0^\circ C$, і порціями додавали t-бутоксид калію (15,4г, 0,137моль) у вигляді твердої речовини. Дану реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин з одержанням прозорого гомогенного розчину. З допомогою крапельної лійки протягом 10 хвилин додавали бензилбромід (23,4г, 0,137моль). Утворену в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі (15 годин). Розчинник випарювали, і залишок повторно розчиняли у $EtOAc$ (300мл). Органічний шар промивали H_2O (2×200 мл) і потім розсоллом (200мл), осушували над $MgSO_4$, фільтрували та концентрували. Неочищений продукт піддавали очищенню шляхом подушкової фільтрації через пробку SiO_2 з одержанням чистого продукту у вигляді білої твердої речовини (44,5г, 94ммоль, 75%). МС (ESI): точна маса, розрах. для

$C_{20}H_{24}F_3N_3O_5S$, 475,14; знайдено, m/z 476,2 $[M+H]^+$. Високопродуктивна рідинна хроматографія (Метод В): $R_f=10,90$ хвилини. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 7,40-7,25 (m, 5H), 7,10-7,05 (m, 2H), 5,22-5,15 (m, 2H), 3,60-3,50 (m, 4H), 2,80-2,60 (m, 4H), 1,47-1,42 (m, 9H).

Стадія E. 2-(4-хлоро-феніл)-бензо[1,3,2,1-діоксаборол. В круглодонній 250мл колбі з одним горлом, обладнаній пасткою Діна-Старка та холодильником, реакційний розчин 4-хлорофенілборної кислоти (17,5г, 0,112моль) та катехолу (12,3г, 0,112моль) у толуолі (150мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Даний розчин охолоджували до кімнатної температури з утворенням білого осаду. Розчинник випарювали, і неочищений продукт (25,8г, 0,112моль, 100%) використовували як такий у наступній реакції без додаткової очистки. Високопродуктивна рідинна хроматографія (Метод В): $R_f=6,00$ та 7,50 хвилини. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 8,01 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,47 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,15-7,11 (m, 2H).

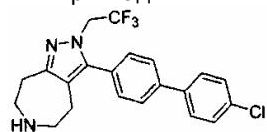
Стадія F. 1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. В круглодонну 1-л тригорлу колбу під N_2 вводили $Pd(dppf)Cl_2$ (2,8г, 3,4ммоль), 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен (0,96г, 1,73ммоль), $Bi4N^+Br^-$ (2,78г, 8,6ммоль), Na_2CO_3 (36,5г, 344ммоль) та 2-(4-хлоро-феніл)-бензо[1,3,2]діоксаборол (23,8г, 103ммоль). Додавали розчин 1-бензил-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (41г, 86ммоль) у толуолі (250мл) і потім H_2O (250мл) з допомогою шприца. Дану реакційну суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 3 годин і потім охолоджували до кімнатної температури. Органічний шар розводили $EtOAc$ (200мл) і потім промивали 1M водним K_2CO_3 доки колір даного водного шару не стабілізувався. Органічний шар промивали розсоллом (200мл), осушували над $MgSO_4$, фільтрували та концентрували. Отриманий у такий спосіб неочищений продукт піддавали подушковій фільтрації через коротку пробку SiO_2 з одержанням титульної сполуки (34,5, 79ммоль, 92%) у вигляді білої твердої речовини. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{25}H_{28}ClN_3O_2$, 437,19; знайдено, m/z 438,1 $[M+H]^+$. Високопродуктивна рідинна хроматографія (Метод В): $R_f=10,89$ хвилини. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): 7,50-7,45 (m, 2H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,36-7,25 (m, 3H), 7,13-7,10 (m, 2H), 5,35-5,33 (m, 2H), 3,56-3,50 (m, 4H), 2,83-2,75 (m, 4H), 1,28-1,25 (m, 9H).

Стадія G. 1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен. В круглодонній 500мл колбі з одним горлом 1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-гексагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонову кислоту, трет-бутиловий ефір, (34г, 77ммоль) розчиняли у CH_2Cl_2 (100мл). Обережно додавали трифторооцтову кислоту (70мл). Дану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник випарювали, і залишок повторно розчиняли у CH_2Cl_2 (200мл). Повільно додавали насичений водний

NaHCO₃ допоки не припинилось виділення CO₂. Водний шар екстрагували CH₂Cl₂ (2×200мл). Органічні шари поєднували, осушували над MgSO₄, фільтрували та концентрували. Неочищений продукт піддавали рекристалізації із гарячого EtOAc з одержанням чистого продукту у вигляді білої твердої речовини (24г, 71ммоль, 91%). МС (ESI): точна маса, розрах. для C₂₀H₂₀ClN₃, 337,13; знайдено, m/z 338,3 [M+H]⁺. Високопродуктивна рідинна хроматографія (Метод В): R_f=7,53 хвилини. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 7,48-7,44 (m, 2H), 7,44-7,38 (m, 3H), 7,38-7,27 (m, 3H), 7,14-7,06 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 3,30-3,16 (m, 4H), 3,10-2,98 (m, 4H).

Стадія Н. 1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен. цитратна сіль. В круглодонній 500мл колбі з одним горлом 1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен 7 (10г, 30ммоль) суспендували у MeOH (70мл), і дану суміш нагрівали до утворення гомогенного розчину. По краплях додавали розчин лимонної кислоти моногідрату (7,5г, 36ммоль) у MeOH (10мл). Результуючий гомогенний розчин нагрівали зі зворотним холодильником протягом 20 хвилин і потім охолоджували до кімнатної температури. Розчинник випарювали з одержанням масла. Дане масло розводили EtOAc (200мл), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником. До цього гарячого розчину повільно додавали MeOH з утворенням суспензії. Дану суспензію охолоджували до кімнатної температури, і тверді речовини, що випали в осад, збирали шляхом фільтрації, промивали EtOAc та осушували під вакуумом з одержанням цитратної солі (співвідношення 1:1 за даними ¹H ЯМР аналізу, 9,1г). Фільтрат концентрували, і вищезазначену процедуру отримання цитратної солі повторювали шляхом повторного додавання 0,5 еквівалентів лимонної кислоти з одержанням додаткових 2г продукту. Об'єднаний вихід складав 71%. ¹H ЯМР (500МГц, D₂O): 7,35-7,22 (m, 4H), 7,22-7,15 (m, 3H), 7,0-6,92 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 3,22-3,14 (m, 4H), 3,0-2,92 (m, 2H), 2,88-2,80 (m, 2H), 2,69 (d, J=15Гц, 2H), 2,57 (d, J=15Гц, 2H).

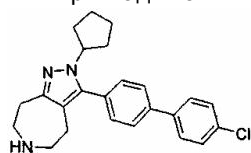
Приклад 274



3-(4'-хлоро-феніл-4-іл)-2-(2,2,2-трифтороетил)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку також одержували згідно з Прикладом 187, Стадія В. МС (ESI): точна маса, розрах. для C₂₁H₁₉ClF₃N₃, 405,12; знайдено, m/z 406,1 [M+H]⁺, 408,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): 7,74-7,72 (m, 2H), 7,61-7,59 (m, 2H), 7,41-7,35 (m, 4H), 4,70-4,55 (m, 3H), 3,85-3,30 (m, 3H), 3,25-3,05 (m, 2H), 2,82-2,74 (m, 2H).

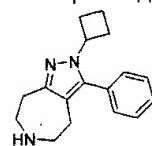
Приклад 275



3-(4'-хлоро-біфеніл-4-іл)-2-циклопентил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (33мг) також одержували згідно з Прикладом 181. МС (ESI): точна маса, розрах. для C₂₄H₂₆ClN₃, 391,18; знайдено, m/z 392,1 [M+H]⁺, 394,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): 7,81-7,80 (m, 2H), 7,70-7,68 (m, 2H), 7,50-7,41 (m, 4H), 4,65-4,53 (m, 3H), 3,85-3,67 (m, 2H), 3,30-3,10 (m, 2H), 2,88 (br s, 2H), 2,01-1,91 (m, 6H), 1,63-1,60 (m, 2H).

Приклад 276

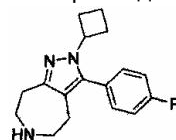


2-циклобутил-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Стадія А. 2-циклобутил-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. Потрібний трифлат був одержаний як на Стадіях А та В Прикладу 176 з використанням циклобутилгідазин гідрохлориду (одержаного із цанобутанону як показано у Прикладі 177, Стадія А) замість фенілгідазину, та t-бутанолу замість EtOH, з додаванням 3 еквівал. триетиламіну.

Стадія В. Титульна сполука (118мг) була одержана згідно з Прикладом 263 з використанням 189мг продукту зі Стадії А та 73мг фенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для C₁₇H₂₁N₃, 267,17; знайдено, m/z 268,5 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): 7,60-7,50 (m, 3H), 7,34-7,30 (m, 2H), 4,71-4,63 (m, 2H), 4,00-3,40 (m, 2H), 3,24-3,22 (m, 3H), 3,00-2,80 (m, 2H), 2,68-2,59 (m, 2H), 2,30-2,24 (m, 2H), 2,30-2,24 (m, 2H), 1,84-1,71 (m, 2H).

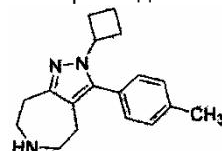
Приклад 277



2-циклобутил-3-(4-фторо-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (122мг) одержували згідно з Прикладом 263 з використанням 198мг 2-циклобутил-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 276, Стадія А) та 88мг 4-фторофенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для C₁₇H₂₀FN₃, 285,16; знайдено, m/z 286,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): 7,35-7,27 (m, 4H), 4,65-4,59 (m, 2H), 3,95-3,40 (m, 2H), 3,32-3,05 (m, 3H), 3,00-2,75 (m, 2H), 2,67-2,59 (m, 2H), 2,29-2,23 (m, 2H), 1,84-1,73 (m, 2H).

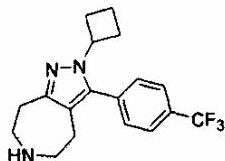
Приклад 278



2-циклобутил-3-р-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (117мг) одержували згідно з Прикладом 263 з використанням 192мг 2-циклобутил-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 276, Стадія А) та 83мг 4-метилфенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{18}H_{23}N_3$, 281,19; знайдено, m/z 282,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,41-7,32 (m, 2H), 7,23-7,13 (m, 2H), 4,71-4,65 (m, 2H), 4,00-3,41 (m, 2H), 3,32-3,05 (m, 3H), 2,95-2,79 (m, 2H), 2,67-2,58 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,28-2,23 (m, 2H), 1,84-1,71 (m, 2H).

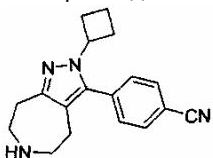
Приклад 279



2-циклобутил-3-(4-трифторометил-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (73мг) одержували згідно з Прикладом 263 з використанням 201мг 2-циклобутил-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 276, Стадія А) та 122мг 4-трифторометилфенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{18}H_{20}F_3N_3$, 335,16; знайдено, m/z 336,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,86-7,85 (m, 2H), 7,52-7,50 (m, 2H), 4,65-4,58 (m, 1H), 3,45-3,41 (m, 2H), 3,22-3,20 (m, 2H), 2,81-2,79 (m, 2H), 2,67-2,62 (m, 2H), 2,30-2,24 (m, 2H), 1,84-1,74 (m, 2H).

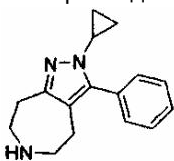
Приклад 280



4-(2-циклобутил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен-3-іл)-бензонітрил.

Титульну сполуку (28мг) одержували згідно з Прикладом 263 з використанням 172мг 2-циклобутил-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 276, Стадія А) та 172мг 4-ціанофенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{18}H_{20}N_4$, 292,17; знайдено, m/z 293,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,92-7,90 (m, 2H), 7,50-7,48 (m, 2H), 4,65-4,58 (m, 1H), 3,42-3,40 (m, 2H), 3,21-3,19 (m, 2H), 2,81-2,78 (m, 2H), 2,66-2,62 (m, 2H), 2,30-2,25 (m, 2H), 1,85-1,74 (m, 2H).

Приклад 281



2-циклопропіл-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

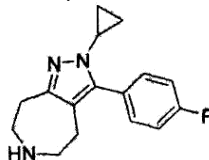
Стадія А. N'-циклопропіл-гідразинкарбонова кислота, трет-бутиловий ефір. До розчину 1,37г 3-(4-ціано-феніл)-оксазиридин-2-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, у Et_2O (8мл) додавали 1,2мл циклопропіламіну. Дану суміш витримували протягом 2 годин і потім концентрували у вакуумі. Хроматографія на SiO_2 (0-25% $EtOAc$ /гексани) дала забруднену блідо-жовту тверду речовину, що піддавалась сублімації під високим вакуумом на $50^\circ C$ масляній бані, з одержанням 641мг потрібної сполуки. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 6,31 (br s, 1H), 3,49 (br s, 1H), 2,74 (br s, 1H), 1,48 (s, 9H), 0,52-0,48 (m, 4H).

Стадія В. Циклопропіл-гідразин гідрохлорид. До розчину продукту зі Стадії А (636мг) у CH_2Cl_2 (10мл) додавали 9мл 4,0М HCl у 1,4-діоксані. Дану суміш витримували протягом 12 годин і потім концентрували у вакуумі з одержанням 507мг титульної сполуки. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 2,61-2,57 (m, 1H), 0,71-0,59 (m, 4H).

Стадія С. 2-циклопропіл-3-

трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. Потрібний трифлат був одержаний як на Стадіях А та В Прикладу 176 з використанням циклопропілгідразин гідрохлориду замість фенілгідразину, та t-бутанолу замість $EtOH$, з додаванням 3 еквівал. триетиламіну. Стадія D. Титульна сполука (128мг) була одержана згідно з Прикладом 263 з використанням 208мг 2-циклопропіл-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, та 84мг фенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{16}H_{19}N_3$, 253,16; знайдено, m/z 254,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,57-7,44 (m, 5H), 3,57-3,54 (m, 4H), 3,42-3,40 (m, 2H), 3,17-3,14 (m, 2H), 2,93-2,84 (m, 2H), 0,91-0,85 (m, 4H).

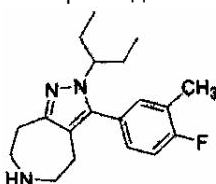
Приклад 282



2-циклопропіл-3-(4-фторо-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (134мг) одержували згідно з Прикладом 281 з використанням 200мг 2-циклопропіл-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 281, Стадія С) та 92мг 4-фторофенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{16}H_{18}FN_3$, 271,15; знайдено, m/z 272,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,51-7,47 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 2H), 3,55-3,51 (m, 1H), 3,41-3,39 (m, 2H), 3,23-3,14 (m, 2H), 3,00-2,83 (m, 2H), 0,93-0,84 (m, 4H).

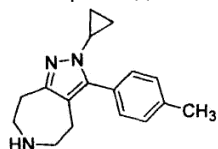
Приклад 283



2-(1-етил-пропіл)-3-(4-фторо-3-метил-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (134мг) одержували згідно з Прикладом 183 з використанням 59мг 2-(1-етил-пропіл)-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 183, Стадія А) та 19мг 4-фторо-3-метилфенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{19}H_{26}FN_3$, 315,21; знайдено, m/z 316,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,27-7,18 (m, 3H), 4,69-4,65 (m, 1H), 3,93-3,89 (m, 1H), 3,50-3,27 (m, 5H), 3,00-2,80 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,95-1,87 (m, 2H), 1,83-1,76 (m, 2H), 0,81-0,68 (m, 6H).

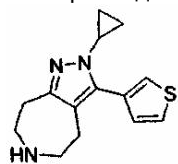
Приклад 284



2-циклопропіл-3-р-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (133мг) одержували згідно з Прикладом 281 з використанням 200мг 2-циклопропіл-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 281, Стадія С) та 90мг 4-метилфенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{17}H_{21}N_3$, 267,17; знайдено, m/z 268,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,42-7,34 (m, 4H), 4,68-4,65 (m, 2H), 3,80-3,30 (m, 6H), 2,97 (br s, 2H), 2,44 (s, 3H), 0,94-0,91 (m, 4H).

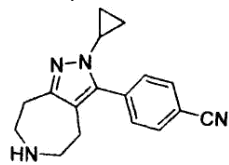
Приклад 285



2-циклопропіл-3-тіофен-3-іл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (134мг) одержували згідно з Прикладом 281 з використанням 200мг 2-циклопропіл-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 281, Стадія С) та 84мг 3-тіофенборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{14}H_{17}N_3S$, 259,11; знайдено, m/z 260,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,64-7,63 (m, 2H), 7,31-7,29 (m, 1H), 4,65 (br s, 1H), 3,70-3,60 (br s, 1H), 3,57-3,52 (m, 1H), 3,40-3,38 (m, 1H), 3,19 (br s, 1H), 3,13-3,11 (m, 1H), 2,99-2,96 (m, 1H), 2,91-2,89 (m, 1H), 0,93-0,88 (m, 4H).

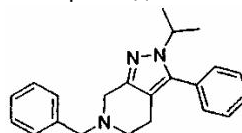
Приклад 286



4-(2-циклопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен-3-іл)-бензонітрил.

Титульну сполуку (91мг) одержували згідно з Прикладом 281 з використанням 200мг 2-циклопропіл-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 281, Стадія С) та 97мг 4-ціанофенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{17}H_{18}N_4$, 278,15; знайдено, m/z 279,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,94-7,92 (m, 2H), 7,71-7,70 (m, 2H), 4,66 (br s, 1H), 3,71-3,68 (m, 1H), 3,47 (br s, 1H), 3,39-3,19 (m, 4H), 3,01-2,88 (m, 2H), 0,96-0,90 (m, 4H).

Приклад 287

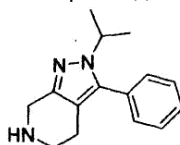


6-бензил-2-ізопропіл-3-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[3,4-с]піридин.

Стадія А. Трифторо-метансульфонова кислота, 6-бензил-2-ізопропіл-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[3,4-с]піридин-3-іловий ефір. Потрібний трифлат був одержаний як на Стадії А Прикладу 189 з використанням 1-бензил-3-оксо-піперидин-4-карбонової кислоти, етилового ефіру, замість продукту із Прикладу 59, Стадія А.

Стадія В. Титульна сполука (54мг) була одержана як у Прикладі 263 з використанням 200мг трифторо-метансульфонової кислоти, 6-бензил-2-ізопропіл-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[3,4-с]піридин-3-ілового ефіру, та 85мг фенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{22}H_{25}N_3$, 331,20; знайдено, m/z 332,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,60-7,48 (m, 7H), 7,39-7,37 (m, 2H), 4,59-4,48 (m, 3H), 4,44-4,34 (m, 2H), 3,81-3,79 (m, 1H), 3,46-3,40 (m, 1H), 2,94-2,84 (m, 2H), 1,46-1,29 (m, 6H).

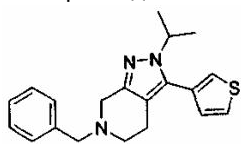
Приклад 288



2-ізопропіл-3-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[3,4-с]піридин.

До розчину сполуки (98мг) із Прикладу 287, Стадія В, у 5мл EtOH додавали 98мг 10% Pd/C і потім 0,14мл 1,4-циклогексادیєну. Дану суміш помішували під N_2 та нагрівали на $80^\circ C$ масляній бані протягом 5 годин. Суміш фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням 67мг в'язкого безбарвного масла. Хроматографія на SiO_2 (0-8% 2М NH_3 у MeOH/EtOAc) дала 59мг титульної сполуки. Даний продукт (59мг) розчиняли у Et_2O та обробляли надлишком 1,0М HCl у Et_2O протягом 30 хвилин. Розчинник вилучали у вакуумі з одержанням 68мг відповідної HCl солі. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{15}H_{19}N_3$, 241,16; знайдено, m/z 242,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,57-7,48 (m, 3H), 7,38-7,36 (m, 2H), 4,53 (m, 1H), 4,40-4,32 (m, 2H), 3,47 (t, $J=6,2$ Гц, 2H), 2,82 (t, $J=6,2$ Гц, 2H), 1,41 (d, $J=6,7$ Гц, 6H).

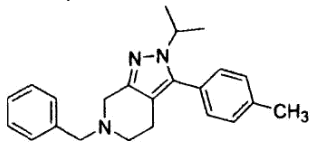
Приклад 289



6-бензил-2-ізопропіл-3-тіофен-3-іл-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[3,4-с]піридин.

Титульну сполуку (69мг) одержували згідно з Прикладом 287 з використанням 300мг трифторо-метансульфонової кислоти, 6-бензил-2-ізопропіл-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[3,4-с]піридин-3-ілового ефіру, та 133мг 3-тіофенборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{23}N_3S$, 337,16; знайдено, m/z 338,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,66-7,65 (m, 1H), 7,60-7,57 (m, 3H), 7,55-7,53 (m, 3H), 7,21-7,20 (m, 1H), 4,65-4,52 (m, 3H), 4,42-4,33 (m, 2H), 3,82-3,79 (m, 1H), 3,44-3,40 (m, 1H), 2,94-2,91 (m, 2H), 1,46-1,35 (m, 6H).

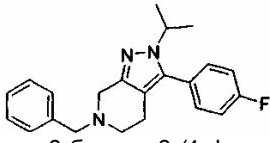
Приклад 290



6-бензил-2-ізопропіл-3-р-толіл-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[3,4-с]піридин.

Титульну сполуку (67мг) одержували згідно з Прикладом 287 з використанням 300мг трифторо-метансульфонової кислоти, 6-бензил-2-ізопропіл-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[3,4-с]піридин-3-ілового ефіру, та 141мг 4-метилфенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{23}H_{27}N_3$, 345,22; знайдено, m/z 346,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,60-7,58 (m, 2H), 7,54-7,53 (m, 3H), 7,37-7,35 (m, 2H), 7,28-7,24 (m, 2H), 4,58-4,49 (m, 3H), 4,42-4,33 (m, 2H), 3,81-3,78 (m, 1H), 3,45-3,41 (m, 1H), 2,90-2,82 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,42-1,29 (m, 6H).

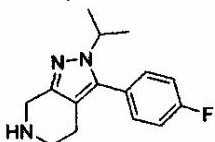
Приклад 291



6-бензил-3-(4-фторо-феніл)-2-ізопропіл-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[3,4-с]піридин.

Титульну сполуку (72мг) одержували згідно з Прикладом 287 з використанням 300мг трифторо-метансульфонової кислоти, 6-бензил-2-ізопропіл-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[3,4-с]піридин-3-ілового ефіру, та 146мг 4-фторофенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{22}H_{24}FN_3$, 349,20; знайдено, m/z 350,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,60-7,57 (m, 2H), 7,55-7,53 (m, 3H), 7,43-7,40 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 2H), 4,59-4,34 (m, 5H), 3,81-3,79 (m, 1H), 3,46-3,40 (m, 1H), 2,90-2,85 (m, 2H), 1,43-1,36 (m, 6H).

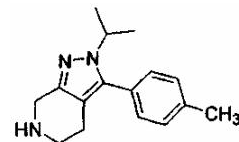
Приклад 292



3-(4-фторо-феніл)-2-ізопропіл-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[3,4-с]піридин.

Титульну сполуку (101мг) одержували згідно з Прикладом 288 з використанням 153мг 6-бензил-3-(4-фторо-феніл)-2-ізопропіл-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[3,4-с]піридину замість продукту Прикладу 287, Стадія В. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{15}H_{18}FN_3$, 259,15; знайдено, m/z 260,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,42-7,28 (m, 4H), 4,50-4,47 (m, 1H), 4,35 (br s, 2H), 3,49-3,46 (m, 2H), 2,81-2,79 (m, 2H), 1,42-1,36 (m, 6H).

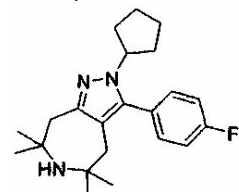
Приклад 293



2-ізопропіл-3-р-толіл-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[3,4-с]піридин.

Титульну сполуку (114мг) одержували згідно з Прикладом 288 з використанням 163мг 6-бензил-2-ізопропіл-3-р-толіл-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[3,4-с]піридин-3-ілового ефіру замість продукту Прикладу 287, Стадія В. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{16}H_{21}N_3$, 255,17; знайдено, m/z 256,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,43-7,32 (m, 2H), 7,30-7,20 (m, 2H), 4,52 (m, 1H), 4,39-4,31 (m, 2H), 3,47 (t, $J=6,2$ Гц, 2H), 2,80 (t, $J=6,2$ Гц, 2H), 1,42 (d, $J=6,6$ Гц, 6H).

Приклад 294



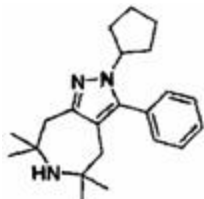
2-циклопентил-3-(4-фторо-феніл)-5,5,7,7-тетраметил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Стадія А. Трифторо-метансульфонова кислота, 2-циклопентил-5,5,7,7-тетраметил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен-3-іловий ефір. Потрібний трифлат був одержаний як на Стадії А Прикладу 180 з використанням 2,2,7,7-тетраметил-5-оксо-азепан-4-карбонової кислоти, етилового ефіру, (одержаного із 2,2,6,6-тетраметил-2,4,5,6,7,8-піперидин-4-ону як показано на Стадії А Прикладу 59) замість 5-оксо-азепан-1,4-дикарбонової кислоти, трет-бутилового ефіру 4-етилового ефіру.

Стадія В. Титульна сполука була одержана як на Стадії А Прикладу 263 з використанням 216мг трифторо-метансульфонової кислоти, 1-циклопентил-5,5,7,7-тетраметил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен-3-ілового ефіру та 103мг 4-фторофенілборної кислоти. Даний продукт (134мг) розчиняли у Et_2O та обробляли надлишком 1,0М HCl у Et_2O протягом 30 хвилин. Розчинник вилучали у вакуумі з одержанням 146мг відповідної HCl солі. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{22}H_{30}FN_3$, 355,24; знайдено, m/z 356,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,36-7,26 (m, 4H), 4,47-

4,41 (m, 1H), 3,15 (sm 2H), 2,71 (s, 2H), 2,03-1,88 (m, 6H), 1,61-1,57 (m, 2H), 1,44 (s, 6H), 1,35 (s, 6H).

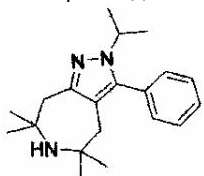
Приклад 295



2-циклопентил-5,5,7,7-тетраметил-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (129мг) одержували як у Прикладі 294 з використанням 263мг трифторо-метансульфонової кислоти, 2-циклопентил-5,5,7,7-тетраметил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен-3-ілового ефіру та 110мг фенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{22}H_{31}N_3$, 337,25; знайдено, m/z 338,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,56-7,49 (m, 3H), 7,32-7,30 (m, 2H), 4,51-4,44 (m, 1H), 3,12 (s, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,03-1,88 (m, 6H), 1,61-1,57 (m, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,35 (s, 6H).

Приклад 296

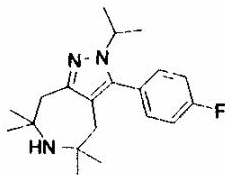


2-ізопропіл-5,5,7,7-тетраметил-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Стадія А. Трифторо-метансульфонова кислота, 2-ізопропіл-5,5,7,7-тетраметил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен-3-іловий ефір. Потрібний трифлат був одержаний як на Стадії А Прикладу 294 з використанням ізопропілгідазину замість циклопентилгідазину.

Стадія В. Титульна сполука (98мг) була одержана як на Стадії В Прикладу 294 з використанням 196мг трифторо-метансульфонової кислоти, 2-ізопропіл-5,5,7,7-тетраметил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен-3-ілового ефіру та 87мг фенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{29}N_3$, 311,24; знайдено, m/z 312,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,57-7,52 (m, 3H), 7,32-7,31 (m, 2H), 4,34 (m, 1H), 3,11 (s, 2H), 2,71 (s, 2H), 1,49-1,34 (m, 18H).

Приклад 297

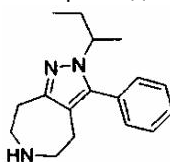


3-(4-фторо-феніл)-2-ізопропіл-5,5,7,7-тетраметил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (100мг) одержували як у Прикладі 296 з використанням 196мг трифторо-метансульфонової кислоти, 2-ізопропіл-5,5,7,7-тетраметил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен-3-ілового ефіру, та 100мг 4-фторофенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса,

розрах. для $C_{20}H_{28}FN_3$, 329,23; знайдено, m/z 330,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,36-7,27 (m, 4H), 4,31 (m, 1H), 3,10 (s, 2H), 2,70 (s, 2H), 1,47-1,34 (m, 18H).

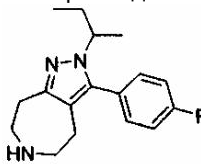
Приклад 298



2-втор-бутил-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Стадія А. 2-втор-бутил-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. Потрібний трифлат був одержаний згідно з Прикладом 189, Стадія А, з використанням втор-бутилгідазину гідрохлориду (одержаного із 2-бутанону як показано у Прикладі 177, Стадія А) замість ізопропілгідазину гідрохлориду. Стадія В. Титульна сполука (97мг) була одержана як у Прикладі 263 з використанням 216мг трифлату зі Стадії А та 106мг фенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{17}H_{23}N_3$, 269,38; знайдено, m/z 270,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,58-7,50 (m, 3H), 7,35-7,31 (m, 2H), 4,15-4,07 (m, 1H), 3,50-3,18 (m, 6H), 2,88-2,73 (m, 2H), 1,97-1,86 (m, 1H), 1,74-1,65 (m, 1H), 1,43 (d, J=6,8Гц, 3H), 0,64 (t, J=7,4Гц, 3H).

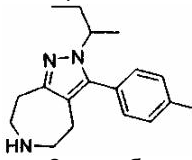
Приклад 299



2-втор-бутил-3-(4-фторо-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульна сполука (71мг) була одержана як у Прикладі 263 з використанням 245мг трифлату із Прикладу 298, Стадія А, та 153мг 4-фторофенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{17}H_{22}FN_3$, 287,38; знайдено, m/z 288,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,41-7,35 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 2H), 4,12-4,03 (m, 1H), 3,51-3,20 (m, 6H), 2,90-2,73 (m, 2H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,44 (d, J=6,6Гц, 3H), 0,66 (t, J=7,4Гц, 3H).

Приклад 300

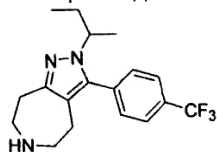


2-втор-бутил-3-р-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульна сполука (116мг) була одержана як у Прикладі 263 з використанням 249мг трифлату із Прикладу 298, Стадія А, та 129мг 4-метилфенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{18}H_{25}N_3$, 283,41; знайдено, m/z 284,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,42-7,37 (m, 2H), 7,27-7,21 (m, 2H), 4,23-4,12 (m, 1H), 3,55-3,23 (m, 6H), 2,92-2,75 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,98-1,88

(m, 1H), 1,77-1,68 (m, 1H), 1,46 (d, J=6,6Гц, 3H), 0,67 (t, J=7,4Гц, 3H).

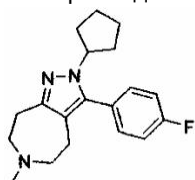
Приклад 301



2-втор-бутил-3-(4-трифторометил-феніл)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульна сполука (71мг) була одержана як у Прикладі 263 з використанням 257мг трифлату із Прикладу 298, Стадія А, та 175мг 4-трифторометилфенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{18}H_{22}F_3N_3$, 337,38; знайдено, m/z 338,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,91-7,85 (m, 2H), 7,61-7,54 (m, 2H), 4,11-4,03 (m, 1H), 3,52-3,20 (m, 6H), 2,93-2,75 (m, 2H), 1,99-1,88 (m, 1H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,45 (d, J=6,6Гц, 3H), 0,65 (t, J=7,4Гц, 3H).

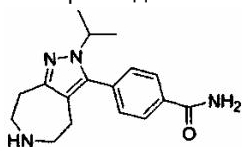
Приклад 302



2-циклопентил-3-(4-фторо-феніл)-6-метил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (186мг) одержували із 216мг продукту Прикладу 182 згідно з Прикладом 208. Даний продукт розчиняли у Et_2O та обробляли надлишком 1,0М HCl у Et_2O з одержанням відповідної HCl солі. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{19}H_{24}FN_3$, 313,41; знайдено, m/z 314,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,38-7,34 (m, 2H), 7,31-7,26 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 3,75-3,69 (m, 1H), 3,64-3,57 (m, 1H), 3,33-3,15 (m, 4H), 3,02 (s, 3H), 2,91-2,83 (m, 1H), 2,78-2,71 (m, 1H), 2,04-1,84 (m, 6H), 1,65-1,54 (m, 2H).

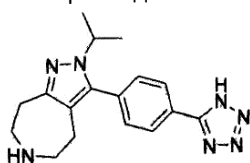
Приклад 303



4-(2-ізопропіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен-3-іл)-бензамід.

Титульна сполука (26мг) була одержана як у Прикладі 263 з використанням 206мг трифлату із Прикладу 189, Стадія А, та 135мг 4-бензамідборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{18}H_{22}F_3N_3$, 298,38; знайдено, m/z 299,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 7,93-7,89 (m, 2H), 7,37-7,34 (m, 2H), 6,16 (br s, 1H), 5,81 (br s, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,05-3,00 (m, 2H), 2,97-2,88 (m, 4H), 2,51-2,46 (m, 2H), 1,41 (d, J=6,6Гц, 6H).

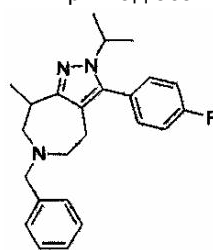
Приклад 304



2-ізопропіл-3-[4-(1H-тетразол-5-іл)-феніл]-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Стадія А. 2-ізопропіл-3-[4-(1H-тетразол-5-іл)-феніл]-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. Тoluоловий розчин 3-(4-ціано-феніл)-2-ізопропіл-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (проміжна сполука у Прикладі 212) та азид трибутилола нагрівали зі зворотним холодильником протягом 48 годин. Дану суміш концентрували, і залишок очищали на SiO_2 (0-75% $EtOAc$ /гексани) з одержанням 89мг потрібного тетразолу у вигляді склоподібної речовини. Стадія В. Продукт зі Стадії А розчиняли у діоксані та обробляли HCl (4М у діоксані, 1мл), і дану суміш перемішували при кімнатній температурі. За 48 годин рідину піддавали декантації, і тверді речовини промивали діоксаном та висушували під вакуумом з одержанням 60мг титульної сполуки. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{17}H_{21}N_7$, 323,40; знайдено, m/z 324,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 8,24-8,20 (m, 2H), 7,58-7,55 (m, 2H), 4,42 (m, 1H), 3,44-3,40 (m, 2H), 3,34-3,20 (m, 2H), 3,21-3,17 (m, 2H), 2,84-2,80 (m, 2H), 1,42 (d, J=6,8Гц, 6H).

Приклад 305

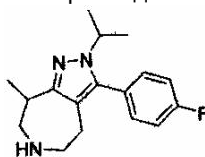


6-бензил-3-(4-фторо-феніл)-2-ізопропіл-8-метил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Стадія А. Трифторо-метансульфонова кислота. 6-бензил-2-ізопропіл-8-метил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен-3-іловий ефір. Потрібний трифлат був одержаний як на Стадії А Прикладу 189 з використанням 1-бензил-6-метил-5-оксо-азепан-4-карбонової кислоти, етилового ефіру, (одержаного із 1-бензил-3-метил-піперидин-4-ону як показано на Стадії А Прикладу 59) замість 5-оксо-азепан-1,4-дикарбонової кислоти, трет-бутилового ефіру 4-етилового ефіру.

Стадія В. Титульна сполука (29мг) була одержана як у Прикладі 287, Стадія В, із 151мг трифлату зі Стадії А та 110мг 4-фторофенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{24}H_{28}FN_3$, 377,50; знайдено, m/z 378,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 7,41-7,37 (m, 2H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,27-7,18 (m, 3H), 7,16-7,10 (m, 2H), 4,24 (m, 1H), 3,78 (d, J=13,4Гц, 1H), 3,70 (d, J=13,4Гц, 1H), 3,19-3,12 (m, 1H), 2,78-2,68 (m, 3H), 2,55-2,43 (m, 3H), 1,40 (d, J=6,6Гц, 3H), 1,37 (d, J=6,6Гц, 3H), 1,33 (d, J=7,1Гц, 3H).

Приклад 306



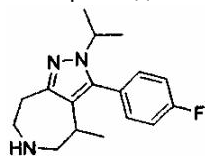
3-(4-фторо-феніл)-2-ізопропіл-8-метил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Стадія А. 3-метил-4-оксо-піперидин-1-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. До розчину 4-оксо-піперидин-1-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, у THF (100мл) при -78°C додавали LDA (50мл, 1,8М у THF) при перемішуванні протягом 1 години. Потім додавали метилйодид (5мл), і дану суміш повільно нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 24 годин. Реакцію гасили шляхом додавання насиченого водного NH_4Cl (20мл). Дану суміш виливали у воду (800мл), екстрагували EtOAc та концентрували. Очищення на SiO_2 (120г, 0-10% EtOAc /гексани) дало 3,83г потрібного продукту у вигляді білуватої твердої речовини. ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): 4,23-4,14 (m, 2H), 3,31-3,21 (m, 1H), 2,61-2,37 (m, 4H), 1,50 (s, 9H), 1,05(d, J=6,6Гц, 3H).

Стадія В. 2-ізопропіл-8-метил-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. Продукт зі Стадії А (2,01г) обробляли етилдїазаацетатом (1,5мл) як на Стадії А Прикладу 59. Результуючий матеріал (2,90г) потім перетворювали у потрібний трифлат (2,68г) як показано на Стадії А Прикладу 189. Дана реакційна послідовність також дала 0,60г 2-ізопропіл-4-метил-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонову кислоту, трет-бутиловий ефір.

Стадія С. Титульну сполуку (1,62г) одержували як на Стадії А Прикладу 263 із 2,68г трифлату Стадії В та 1,36г 4-фторофенілборної кислоти. Продукт сполучення обробляли TFA (20мл) у 50мл CH_2Cl_2 протягом 16 годин. Дану суміш концентрували, і залишок розводили 1М NaOH (50мл) та екстрагували CH_2Cl_2 (50мл, 3x). Поєднані органічні шари осушували над Na_2SO_4 та концентрували з одержанням потрібного матеріалу. МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{FN}_3$, 287,18; знайдено, m/z 288,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): 7,18-7,05 (m, 4H), 4,16 (m, 1H), 3,08-2,97 (m, 2H), 2,96-2,83 (m, 2H), 2,78-2,71 (m, 1H), 2,49-2,31 (m, 2H), 1,34 (d, J=6,6Гц, 3H), 1,31 (d, J=6,6Гц, 3H), 1,29 (d, J=7,3Гц, 3H).

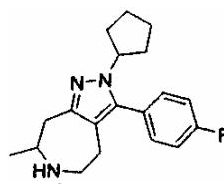
Приклад 307



3-(4-фторо-феніл)-2-ізопропіл-4-метил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульна сполука (154мг) була одержана як у Прикладі 177, Стадії С та D, із 0,60г трифлату Прикладу 306, Стадії В, та 0,57г 4-фторофенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{FN}_3$, 287,18; знайдено, m/z 288,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): 7,25-7,20 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,35-3,30 (m, 1H), 3,08-3,03 (m, 1H), 3,00-2,85 (m, 3H), 2,77-2,71 (m, 1H), 2,57-2,51 (m, 1H), 1,39 (d, J=6,6Гц, 3H), 1,36 (d, J=6,6Гц, 3H), 1,15 (d, J=7,3Гц, 3H).

Приклад 308

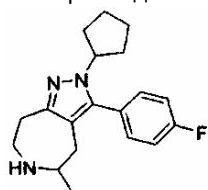


2-циклопентил-3-(4-фторо-феніл)-7-метил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Стадія А. 2-метил-4-оксо-піперидин-1-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. Розчин 1,4-діокса-8-аза-спіро[4,5]декан-8-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (2,97г) у TMEDA (2,2мл) охолоджували до -78°C, і по краплях додавали втор-BuLi (1,8М у THF, 13мл). Результуючий жовтий розчин витримували при -78°C протягом 1 години. Додавали метилйодид (1,5мл), і дану суміш підігрівали від -78°C до кімнатної температури протягом 16 годин. Реакційну суміш виливали у воду (800мл) та екстрагували EtOAc . Поєднані органічні екстракти промивали H_2O , розсолон та осушували над Na_2SO_4 . Очищення на SiO_2 (330г, 5-20% EtOAc /гексани) дало 1,65г 7-метил-1,4-діокса-8-аза-спіро[4,5]декан-8-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру. Множинні аліквотні кількості цього ефіру поєднували (2,29г), обробляли 5мл конц. HCl у 10мл діоксану та нагрівали при 65°C протягом 6 годин. Розчинник вилучали, і залишок розчиняли у CH_2Cl_2 та обробляли ди-трет-бутилдикарбонатом (1,0г). За 5 діб дану суміш розводили насиченим водн. NaHCO_3 та H_2O , і екстрагували CH_2Cl_2 . Очищення на SiO_2 (120г, 5-15% EtOAc /гексани) дало 1,40г потрібного продукту у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): 4,69-4,59 (m, 1H), 4,21-4,12 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 1H), 2,66-2,57 (m, 1H), 2,47-2,36 (m, 1H), 2,32-2,23 (m, 1H), 2,22-2,15 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,11 (d, J=7Гц, 3H).

Стадія В. 2-циклопентил-7-метил-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонова кислота, трет-бутиловий ефір. Продукт зі Стадії А (1,40г) обробляли етилдїазаацетатом як на Стадії А Прикладу 59. Результуючий матеріал (1,0г) перетворювався у потрібний трифлат (0,78г) як окреслено на Стадії А Прикладу 180. Дана реакційна послідовність також дала 2-циклопентил-5-метил-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонову кислоту, трет-бутиловий ефір. Стадія С. Титульну сполуку (160,4мг) одержували як у Прикладі 263 із 301мг трифлату Стадії В та 185мг 4-фторофенілборної кислоти. Дана послідовність також дала 2-циклопентил-3-(4-фторо-феніл)-5-метил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен. Ізомери були розділені за методом SCF хроматографії. МС (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{FN}_3$, 313,41; знайдено, m/z 313,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,25-7,21 (m, 2H), 7,18-7,12 (m, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,24-3,18 (m, 1H), 3,03-2,92 (m, 2H), 2,76-2,67 (m, 2H), 2,60-2,52 (m, 1H), 2,45-2,39 (m, 1H), 2,16-1,82 (m, 6H), 1,59-1,47 (m, 2H), 1,25 (d, J=6,3Гц, 3H).

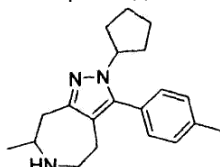
Приклад 309



2-циклопентил-3-(4-фторо-феніл)-5-метил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульна сполука (3,8мг) була отримана як окреслено у Прикладі 308. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{19}H_{24}FN_3$, 313,41; знайдено, m/z 314,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 7,24-7,19 (m, 2H), 7,18-7,13 (m, 2H), 4,31 (m, 1H), 2,42-3,35 (m, 1H), 3,09-2,90 (m, 4H), 2,57-2,45 (m, 2H), 2,14-1,80 (m, 6H), 1,58-1,48 (m, 2H), 1,22 (d, $J=6,3$ Гц, 3H).

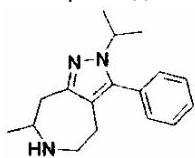
Приклад 310



2-циклопентил-7-метил-3-р-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульна сполука (64мг) була отримана із 193мг трифлагу із Прикладу 308, Стадія В, та 117мг 4-метилфенілборної кислоти. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{27}N_3$, 309,45; знайдено, m/z 310,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 7,28-7,25 (m, 2H), 7,17-7,13 (m, 2H), 4,39 (m, 1H), 3,21-3,16 (m, 1H), 3,03-2,92 (m, 2H), 2,74-2,67 (m, 2H), 2,59-2,52 (m, 1H), 2,49-2,43 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,17-1,82 (m, 6H), 1,59-1,47 (m, 2H), 1,24 (d, $J=6,3$ Гц, 3H).

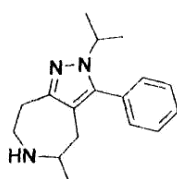
Приклад 311



2-ізопропіл-7-метил-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульна сполука (102мг) була одержана як у Прикладі 263 з використанням 260мг 2-ізопропіл-7-метил-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (як окреслено у Прикладі 308, із заміною циклопентилгідразину на ізопропілгідразин) та 101мг фенілборної кислоти. Дана реакційна послідовність також дала 2-ізопропіл-5-метил-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{17}H_{23}N_3$, 269,19; знайдено, m/z 270,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (600МГц, CD_3OD): 7,58-7,52 (m, 3H), 7,36-7,35 (m, 2H), 4,43 (m, 1H), 3,65-3,57 (m, 1H), 3,51-3,48 (m, 1H), 3,23-3,11 (m, 3H), 2,87-2,82 (m, 2H), 2,76-2,73 (m, 1H), 1,48 (d, $J=6,4$ Гц, 3H), 1,43-1,40 (m, 6H).

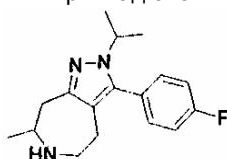
Приклад 312



2-ізопропіл-5-метил-3-феніл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульна сполука (28мг) була одержана як у Прикладі 311 і була піддана очищенню за методом SCF хроматографії. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{17}H_{23}N_3$, 269,19; знайдено, m/z 270,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (600МГц, CD_3OD): 7,58-7,52 (m, 3H), 7,35-7,33 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 3,63-3,59 (m, 1H), 3,5-3,47 (m, 1H), 3,31-3,19 (m, 3H), 2,80-2,68 (m, 2H), 1,43-1,39 (m, 6H), 1,34 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

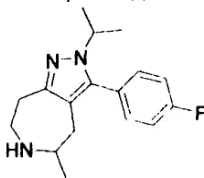
Приклад 313



3-(4-фторо-феніл)-2-ізопропіл-7-метил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульна сполука (127мг) була одержана як у Прикладі 311 з використанням 260мг 2-ізопропіл-7-метил-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, та 115мг 4-фторофенілборної кислоти. Дана реакційна послідовність також дала 3-(4-фторо-феніл)-2-ізопропіл-5-метил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{17}H_{22}FN_3$, 287,18; знайдено, m/z 288,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (600МГц, CD_3OD): 7,39-7,37 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 2H), 4,36 (m, 1H), 3,61-3,56 (m, 1H), 3,50-3,47 (m, 1H), 3,20-3,08 (m, 3H), 2,85-2,80 (m, 1H), 2,73-2,69 (m, 1H), 1,46 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,41-1,38 (m, 6H).

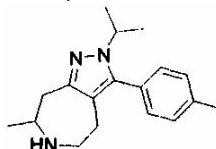
Приклад 314



3-(4-фторо-феніл)-2-ізопропіл-5-метил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульна сполука (36мг) була одержана як у Прикладі 311 і піддана очищенню за методом SCF хроматографії. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{17}H_{22}FN_3$, 287,18; знайдено, m/z 288,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (600МГц, CD_3OD): 7,37-7,35 (m, 2H), 7,31-7,28 (m, 2H), 4,33 (m, 1H), 3,61-3,58 (m, 1H), 3,48-3,45 (m, 1H), 3,27-3,13 (m, 3H), 2,77-2,65 (m, 2H), 1,41-1,37 (m, 6H), 1,34 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

Приклад 315



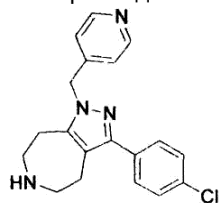
2-ізопропіл-7-метил-3-р-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульна сполука (127мг) була одержана як у Прикладі 311 з використанням 260мг 2-ізопропіл-7-метил-3-трифторометансульфонілокси-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, та 112мг 4-метилфенілборної кислоти. Дана реакційна послідовність також дала 2-ізопропіл-5-метил-3-р-толіл-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{18}H_{25}N_3$, 283,20; знайдено, m/z 284,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (600МГц, CD_3OD): 7,38-7,36 (m, 2H), 7,22-7,20 (m, 2H), 4,41 (m, 1H), 3,60-3,56 (m, 1H), 3,50-3,45 (m, 1H), 3,21-3,06 (m, 3H), 2,84-2,70 (m, 1H), 1,46 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,42-1,37 (m, 6H).

Приклади 316-323 готувались як описано у Прикладі 238 із зазначеними змінами.

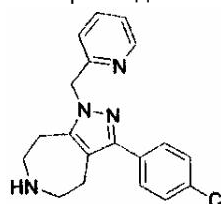
Приклад 316



3-(4-хлоро-феніл)-1-піридин-4-ілметил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,02г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 103, Стадія В; 0,3ммоль) з використанням 4-хлорометил-піридин хлориду водню (0,5ммоль) замість 2-хлорометил-тіофену. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{19}H_{19}ClN_4$, 338,13; знайдено, m/z 339,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 8,49-8,48 (m, 2H), 7,43-7,41 (m, 2H), 7,33-7,31 (m, 2H), 6,90-6,89 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 2,92-2,87 (m, 2H), 2,75-2,73 (m, 1H), 2,66-2,64 (m, 1H).

Приклад 317

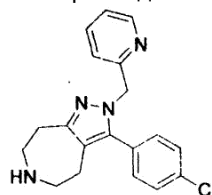


3-(4-хлоро-феніл)-1-піридин-2-ілметил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,01г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 103, Стадія В; 0,4ммоль) з використанням 2-хлорометил-піридин хлориду водню (0,5ммоль) замість 2-хлорометил-тіофену. Дана реакційна послідовність також дала 3-(4-хлоро-феніл)-2-піридин-2-ілметил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонову кислоту, трет-бутиловий ефір, на стадії алкілювання. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{19}H_{19}ClN_4$, 338,13; знайдено, m/z 339,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 8,49-8,48 (m, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,44-7,42 (m, 2H), 7,32-7,30 (m, 2H), 7,19-7,11 (m, 1H), 6,84-6,82

(m, 1H), 5,39 (s, 2H), 2,93-2,87 (m, 4H), 2,76-2,74 (m, 4H).

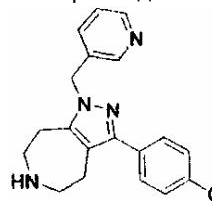
Приклад 318



3-(4-хлоро-феніл)-2-піридин-2-ілметил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,011г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-2-піридин-2-ілметил-4,5,7,8-тетрагідро-2Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 317) згідно з Прикладом 103, Стадія С. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{19}H_{19}ClN_4$, 338,13; знайдено, m/z 339,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 8,44-8,43 (m, 1H), 7,56-7,55 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,11-7,07 (m, 3H), 6,81-6,77 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,98-2,96 (m, 2H), 2,89-2,86 (m, 4H), 2,48-2,46 (m, 2H).

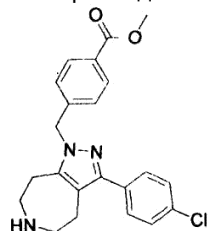
Приклад 319



3-(4-хлоро-феніл)-1-піридин-3-ілметил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 103, Стадія В; 0,3ммоль) з використанням 3-хлорометил-піридин хлориду водню (0,5ммоль) замість 2-хлорометил-тіофену. Титульна сполука була одержана як 2:1 суміш (25мг) з 3-(4-хлоро-феніл)-2-піридин-3-ілметил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азуленом. Дані для суміші: МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{19}H_{19}ClN_4$, 338,13; знайдено, m/z 339,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 8,47-8,14 (m, 2H), 7,42-7,03 (m, 6H), 5,39-5,07 (два s, 2H), 2,97-2,84 (m, 2H), 2,72-2,43 (m, 2H).

Приклад 320

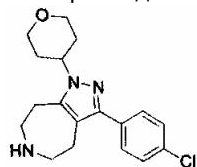


4-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-1,2,6-триаза-азулен-1-ілметил]=бензойна кислота, метиловий ефір.

Титульну сполуку (0,03г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 103, Стадія В; 0,3ммоль) з використанням 4-бромометил-бензойної кислоти, метилового ефіру, (0,5ммоль) замість 2-хлорометил-

тіофену. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{22}H_{22}ClN_3O_2$, 395,14; знайдено, m/z 396,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 7,63-7,19 (m, 7H), 7,03-7,02 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,79-2,67 (m, 8H).

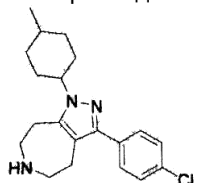
Приклад 321



3-(4-хлоро-феніл)-1-(тетрагідро-піран-4-іл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 103, Стадія В; 0,40ммоль) з використанням 4-хлоро-тетрагідро-пірану (1,5ммоль) замість хлороциклобутану. Титульна сполука була одержана як 2:1 суміш (10мг) з 3-(4-хлоро-феніл)-2-(тетрагідро-піран-4-іл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азуленом. Дані для суміші: МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{18}H_{22}ClN_3O$, 331,15; знайдено, m/z 332,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,44-7,42 (m, 1H), 7,36-7,30 (m, 4H), 7,20-7,18 (m, 1H), 4,36-4,33 (m, 1H), 3,97-3,94 (m, 3H), 3,87-3,86 (m, 1H), 3,51-3,49 (m, 3H), 3,28-3,25 (m, 1H), 2,90-2,75 (m, 8H), 2,66-2,64 (m, 2H), 2,39-2,37 (m, 1H), 2,19-2,10 (m, 3H), 1,74-1,71 (m, 2H), 1,65-1,52 (m, 1H).

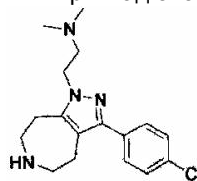
Приклад 322



3-(4-хлоро-феніл)-1-(4-метил-циклогексил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульну сполуку (11мг) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 103, Стадія В; 0,30ммоль) з використанням 1-бромо-4-метил-циклогексану (1,0ммоль) замість хлороциклобутану. Дана реакційна послідовність також дала 3-(4-хлоро-феніл)-2-(4-метил-циклогексил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонову кислоту, трет-бутиловий ефір, на стадії алкілювання. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{26}ClN_3$, 343,18; знайдено, m/z 344,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,40-7,34 (m, 4H), 4,10-4,06 (m, 1H), 3,39-3,37 (m, 2H), 3,28-3,26 (m, 2H), 3,17-3,15 (m, 2H), 2,94-2,91 (m, 2H), 1,96-1,89 (m, 2H), 1,83-1,76 (m, 4H), 1,52-1,10 (m, 2H), 0,91-0,87 (m, 4H).

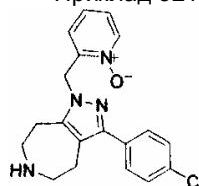
Приклад 323



{2-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4H-1,2,6-триаза-азулен-1-іл]-етил}-диметил-амін.

Титульну сполуку одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1H-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 103, Стадія В; 0,33ммоль) з використанням (2-хлоро-етил)-диметил-амін хлориду водню (0,66ммоль) замість хлороциклобутану. Титульна сполука була одержана як 2:1 суміш (10мг) з {2-[3-(4-хлоро-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-4H-1,2,6-триаза-азулен-2-іл]-етил}-диметил-аміном. Дані для суміші: МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{17}H_{23}ClN_4$, 318,16; знайдено, m/z 319,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,50-7,45 (m, 2H), 7,37-7,33 (m, 2H), 4,51-4,49 (m, 1,3H), 4,27-4,26 (m, 0,7H), 3,63-3,61 (m, 1,3H), 3,48-3,42 (m, 2H), 3,33-3,29 (m, 2H), 3,24-3,23 (m, 2H), 3,14-3,12 (m, 0,7H), 3,00-2,98 (m, 1,3H), 2,91 (s, 4H), 2,84 (s, 2H), 2,75-2,73 (m, 0,7H).

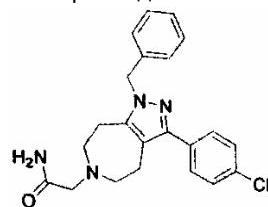
Приклад 324



3-(4-хлоро-феніл)-1-(1-окси-піридин-2-ілметил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Суміш 3-(4-хлоро-феніл)-2-піридин-2-ілметил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 317; 0,1ммоль) та mCPBA (0,1г) у дихлорометані (10мл) нагрівали при 80°C протягом 1 години. Додавали насичений водн. $NaHCO_3$ (20мл), і шари розділяли. Органічний шар концентрували, і залишок розводили MeOH (5мл). Додавали хлорид водню (1M, 2мл), і дану суміш перемішували при 25°C протягом 16 годин. Після концентрування очистка за методом флеш хроматографії (2M $NH_3/MeOH$ у CH_2Cl_2) дала потрібну сполуку (34мг). МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{19}H_{19}ClN_4O$, 354,12; знайдено, m/z 355,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 8,20-8,19 (m, 1H), 7,41-7,39 (m, 2H), 7,33-7,31 (m, 2H), 7,18-7,15 (m, 2H), 6,69-6,67 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,10-3,03 (m, 2H), 2,93-2,86 (m, 2H).

Приклад 325

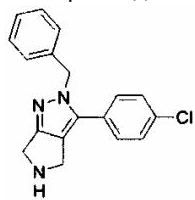


2-[1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-4,5,7,8-тетрагідро-1,2,6-триаза-азулен-6-іл]-ацетамід.

Суміш 1-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-1-піридин-3-ілметил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулену (Приклад 59, Стадія Е; 0,05ммоль), 2-бромо-ацетаміду (8мг) та Na_2CO_3 (15мг) в ацетоні (2мл) перемішували при 25°C протягом 16 годин. Після концентрування очистка за методом флеш хроматографії (2M $NH_3/MeOH$ у CH_2Cl_2) дала потрібну сполуку (6мг). МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{22}H_{23}ClN_4O$, 394,16; знайдено, m/z 395,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 8,49-8,48 (m, 1H), 7,56-

Титульну сполуку (0,007г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-2-(4-метил-циклогексил)-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен-6-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 322, Стадія С) згідно зі способом депротектування у Прикладі 103, Стадія С. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{26}ClN_3$, 343,18; знайдено, m/z 344,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,59-7,57 (m, 2H), 7,33-7,31 (tn, 2H), 3,95-3,92 (m, 1H), 3,37-3,35 (m, 2H), 3,31-3,29 (m, 2H), 3,18-3,16 (m, 2H), 2,78-2,75 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,90-1,77 (m, 4H), 1,05-0,91 (m, 6H).

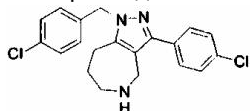
Приклад 331



2-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-2,4,5,6-тетрагідро-піроло[3,4-с]піразол.

До розчину LDA (1,80M у THF, 20ммоль) у THF (100мл) при -78°C по краплях додавали розчин 3-оксо-піролідін-1-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (10ммоль) у THF (10мл). За 20 хвилин додавали розчин 4-хлоробензилхлориду (15ммоль) у THF (10мл). Потім дану суміш нагрівали до 25°C та перемішували протягом 16 годин. Додавали насичений водн. NaHCO₃ (100мл), і органічний шар відокремлювали та концентрували з одержанням 3-(4-хлоро-бензил)-4-оксо-піролідін-1-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру. Цей залишок (1/8 частина, приблизно 1,25ммоль) розводили EtOH (10мл) та обробляли бензилгідразинхлоридом водню (1,5ммоль) та K₂CO₃ (5ммоль). Дану суміш перемішували при 25°C протягом 16 годин. Концентрування та очистка за методом флеш хроматографії (EtOAc/CH₂Cl₂) дали 2-бензил-3-(4-хлоро-феніл)-2,6-дигідро-4Н-піроло[3,4-с]піразол-5-карбонову кислоту, трет-бутиловий ефір. Розчин даного ефіру та TFA (2мл) у CH₂Cl₂ (10мл) перемішували при 25°C протягом 4 годин. Концентрування та очистка за методом флеш хроматографії (2M NH₃ у MeOH/CH₂Cl₂) дали потрібну сполуку (10мг). МС (ESI): точна маса, розрах. для C₁₈H₁₆ClN₃, 309,10; знайдено, m/z 310,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 7,37-7,21 (m, 7H), 7,08-7,05 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 4,04 (s, 2H).

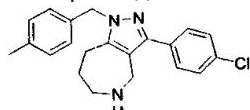
Приклад 332



1-(4-хлоро-бензил)-3-(4-хлоро-феніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,5-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,017г), у вигляді хлористоводневої солі, одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,6,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,5-триаза-азулен-5-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 59, Стадія С; 0,15г) з використанням 4-хлоробензилброміду (0,1г) замість бензилхлориду у Прикладі 59, Стадія D. МС (ESI): точна маса, розрах. для C₂₀H₁₉Cl₂N₃, 371,10; знайдено, m/z 372,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): 7,57-7,50 (m, 4H), 7,41-7,33 (m, 2H), 7,27-7,19 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,57-3,53 (m, 2H), 3,08-3,03 (m, 2H), 2,08-2,02 (m, 2H).

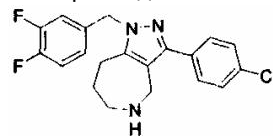
Приклад 333



3-(4-хлоро-феніл)-1-(4-метил-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,5-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,011г), у вигляді хлористоводневої солі, одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,6,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,5-триаза-азулен-5-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 59, Стадія С; 0,15г) з використанням 4-метилбензилброміду (0,09г) замість бензилхлориду у Прикладі 59, Стадія D. МС (ESI): точна маса, розрах. для C₂₁H₂₂ClN₃, 351,15; знайдено, m/z 352,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): 7,46-7,39 (m, 2H), 7,21-7,18 (m, 2H), 6,98-6,95 (m, 2H), 6,77-6,74 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,46-3,43 (m, 2H), 2,96-2,92 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,01-1,97 (m, 2H).

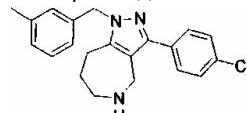
Приклад 334



3-(4-хлоро-феніл)-1-(3,4-дифторо-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,5-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,005г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,6,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,5-триаза-азулен-5-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 59, Стадія С; 0,07г) з використанням 3,4-дифторобензилброміду (0,06г) замість бензилхлориду у Прикладі 59, Стадія D. МС (ESI): точна маса, розрах. для C₂₀H₁₈ClF₂N₃, 373,12; знайдено, m/z 374,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР .. (500МГц, CD₃OD): 7,39-7,34 (m, 4H), 7,16-7,10 (m, 1H), 6,98-6,97 (m, 1H), 6,89-6,88 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,09-3,06 (m, 2H), 2,80-2,76 (m, 2H), 1,75-1,70 (m, 2H).

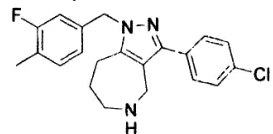
Приклад 335



3-(4-хлоро-феніл)-1-(3-метил-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,5-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,012г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,6,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,5-триаза-азулен-5-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 59, Стадія С; 0,1г) з використанням 3-метилбензилброміду (0,06г) замість бензилхлориду у Прикладі 59, Стадія D. МС (ESI): точна маса, розрах. для C₂₁H₂₂ClN₃, 351,15; знайдено, m/z 352,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): 7,49-7,43 (m, 4H), 7,19 (t, J=7,6Гц, 1H), 7,08 (d, J=7,6Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,92 (d, J=7,3Гц, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,16-3,13 (m, 2H), 2,88-2,85 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,80-1,77 (m, 2H).

Приклад 336

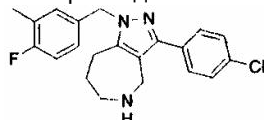


3-(4-хлоро-феніл)-1-(3-фторо-4-метил-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,5-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,002г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,6,7,8-тетрагідро-1Н-1,2,5-триаза-азулен-5-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 59, Стадія С; 0,1г) з використанням

ням 3-фторо-4-метилбензилброміду (0,09г) замість бензилхлориду у Прикладі 59, Стадія D. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{21}H_{21}ClFN_3$, 369,14; знайдено, m/z 370,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,49-7,43 (m, 4H), 7,19 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,88-6,80 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,16-3,13 (m, 2H), 2,87-2,85 (m, 2H), 2,23 (d, $J=1,5$ Гц, 3H), 1,81-1,78 (m, 2H).

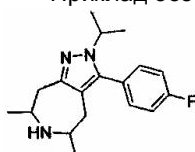
Приклад 337



3-(4-хлоро-феніл)-1-(4-фторо-3-метил-бензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,5-триаза-азулен.

Титульну сполуку (0,001г) одержували із 3-(4-хлоро-феніл)-4,6,7,8-тетрагідро-1H-1,2,5-триаза-азулен-5-карбонової кислоти, трет-бутилового ефіру, (Приклад 59, Стадія C; 0,1г) з використанням 4-фторо-3-метилбензилброміду (0,09г) замість бензилхлориду у Прикладі 59, Стадія D. МС (ESI): точна маса, розрах. для $C_{21}H_{21}ClFN_3$, 369,14; знайдено, m/z 370,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 7,48-7,43 (m, 4H), 7,08-7,06 (m, 1H), 6,99-6,97 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,16-3,14 (m, 2H), 2,89-2,86 (m, 2H), 2,22 (d, $J=1,6$ Гц, 3H), 1,80 (m, 2H).

Приклад 338



3-(4-фторо-феніл)-2-ізопропіл-5,7-диметил-2,4,5,6,7,8-гексагідро-1,2,6-триаза-азулен.

Титульна сполука була одержана у спосіб, аналогічний до описаних вище.

Біологічні проби

In vitro фармакологія

1. Спорідненість до 5-HT₇ рецепторних зв'язувальних сайтів

Спорідненість сполук, що описані у даному винаході, до 5-HT₇ рецепторних зв'язувальних сайтів оцінювалась за допомогою моноконкурентно-зв'язувального радіолігандного аналізу. Даний аналіз проводився на мембранах, одержаних із HEK-293 клітин, котрі були піддані стабільній трансфекції 5-HT_{7A} рецептором щура (GB: NM022938). Клітини зіскоблювали з культуральних планшетів, суспендували у Tris-HCl 50мМ рН7,5 та збирали шляхом центрифугування (1000 обертів/хвилину протягом 25 хвилин). Клітинні осадки гомогенізували (Polytron, 15с, режим 5) у 50мМ Tris-HCl (рН7,5) 5мМ EDTA. Після центрифугування (15000 обертів/хвилину протягом 25 хвилин) мембрани (135мкг протеїн/мл) повторно суспендували у тому самому буфері та інкубували протягом 60 хвилин при кімнатній температурі з 1нМ [3H]5-СТ у присутності зростаючої концентрації випробуваних сполук. Неспецифічне зв'язування визначалось у присутності 10мкМ 5-НТ. Інкубування припиняли шляхом швидкої фільтрації з використанням клітинного харвестера (Packard). Радіоактивність вимірювали за допомогою лічильника

TopCount-NXT (Packard). Були генеровані сигмовидні криві, котрі апроксимувались з використанням методу нелінійного регресійного аналізу (GraphPad Prism). Були обчислені IC₅₀ значення (концентрація, що дає 50% інгібування специфічного радіолігандного зв'язування). Величини K_i одержували згідно з роботою Cheng and Prusoff [Biochem. Pharmacol. (1973) 22: 3099-3108]. Експерименти проводили тричі.

Вихідні розчини ліків (10мМ) готували у DMSO (кінцева концентрація DMSO у пробі не перевищувала 0,4%). Розведення ліків готували у пробному буфері. Дані наведені у Таблиці 1 нижче.

2. Вплив на аденілатциклазну активність

In vitro функціональні властивості сполук, що описані у даному винаході, оцінювали в аденілатциклазній пробі. HEK-293 клітини, стабільно трансфекзовані 5-HT_{7A} рецептором щура, культивувались у 96-коміркових планшетах. Клітини промивали 200мкл DNEM/F12 та інкубували протягом 10 хвилин з 80мкл 2мМ 3-ізобутил-1-метилксантину. Протягом наступних 10 хвилин додавали сполуки (10мкл). Потім додавали 5-СТ (10мкл). За 20 хвилин інкубування припиняли шляхом додавання 20мкл 0,5N HCl. Планшети інкубували при 4°C протягом 30 хвилин. Двадцять мкл супернатанту аналізували на вміст cAMP за допомогою наявного у продажу набору (Perkin Elmer) з використанням [^{125}I]-cAMP. Найкращі сигмовидні криві оброблялись за методом нелінійного регресійного аналізу з використанням GraphPad Prism.

Стимульована 5-СТ аденілатциклазна активність у r5-HT_{7A}/HEK-293 клітинах інгібувалась сполукою Прикладу 59 з оціненою рКв ~ 8 у добрій відповідності з величиною K_i, визначеною із досліджень зв'язування [3H]5-СТ.

3. Спорідненість до 5-HT_{2A} рецепторних зв'язувальних сайтів

Спорідненість сполук до 5-HT_{2A} рецепторів щура оцінювалась за допомогою конкурентно-зв'язувального радіолігандного аналізу з використанням [3H]кетансерину як радіоліганду. Даний аналіз проводився на мембранах із кори головного мозку як описано раніше у роботі [Schotte, A. Et al, Psychopharmacology (1996) 124: 57-73]. У короткому викладі, мозкову тканину (кора головного мозку щура) гомогенізували у 20 об'ємах на вагу вологої тканини буфера Tris-HCl (50мМ, рН7,4). Всю мембранну фракцію збирали шляхом центрифугування та промивали наступними циклами центрифугування (25 хвилин при 25000g при 4°C). Мембрани повторно суспендували у Tris-HCl буфері (50мМ, рН7,4), що містив 1нМ [3H]кетансерин. Неспецифічне зв'язування оцінювали у присутності 10мкМ рисперидону. Інкубування припиняли шляхом швидкої фільтрації через фільтри Whatman GF/B, попередньо просочені у 0,1% поліетиленіміні, та використанням однієї стадії промивки 1мл льодяним буфером Tris-HCl, рН7,4. Величини рК_i для всіх сполук обчислювали за формулою $pK_i = -\log K_i$, де K_i визначали згідно зі способом Cheng and Prusoff [Biochem. Pharmacol. (1973) 22: 3099-3108] ($IC_{50}/(1+[S]/K_d)$, де [S]=1нМ; K_d 0,42нМ). Усі величини у Таблиці подані в нМ одиницях. Дані наведені у Таблиці нижче.

4. Спорідненість до 5HT₂ рецепторних зв'язувальних сайтів

Рецепторне зв'язування проводилось з використанням рекомбінантних рецепторів 5-HT_{2A} (GB: X57830), 5-HT_{2B} (GB: Z36748) та 5-HT_{2C} (GB: M81778) людини. Спорідненість даних сполук до 3 різних рецепторних субтипів 5-HT₂ людини оцінювали з допомогою конкурентно-зв'язувальних радіолігандних аналізів з використанням [³H]кетансерину (h5-HT_{2A}) або [³H]мезулергіну (h5-HT_{2B} та h5-HT_{2C}). Проби здійснювали на мембранах, одержаних із NIH3T3, що були стабільно трансфоровані h5-HT_{2A} або CHO, що були стабільно трансфоровані h5-HT_{2B} та h5-HT_{2C}. Величини рK_i для всіх сполук обчислювали за формулою Ченга та Прусофа [Cheng and Prusoff (Biochem. Pharmacol. (1973) 22: 3099-3108] ($IC_{50}/(1+[S]/K_d)$, де [S]=1нМ (5-HT_{2A}), 4нМ (5-HT_{2B}) та 3нМ (5-HT_{2C});

K_d=0,4нМ (5-HT_{2A}), 3,5нМ (5-HT_{2B}) та 3нМ (5-HT_{2C}). Дані наведені у Таблиці нижче.

5. In vitro функціональна проба на 5-HT₂ рецептор (внутрішньоклітинний кальцій)

In vitro функціональні властивості цих сполук на різних 5-HT₂ рецепторних субтипах визначали із застосуванням кальцієвого аналізу, що базується на планшет-рідері з флюорометричним відображенням (FLIRP), як це описано раніше у роботі [Porter et al., 1999, Jerman, J.C. et al. Eur. J. Pharmacol. (2001) 414: 23-30]. Рецептори 5-HT₂ зв'язані з Gq родиною G протеїнів і з наступною активацією фосфоліпази C, індукцією фосфоінозитидного метаболізму та підвищенням внутрішньоклітинної концентрації кальцію. Для зазначених FLIPR експериментів використовувались ті самі клітинні лінії, що описані у попередньому розділі (рецепторне зв'язування).

Таблиця

Спорідненість до зв'язування (нМ)

EX	K _i 5-HT ₇	K _i 5-HT _{2A}	K _i 5-HT _{2B}	K _i 5-HT _{2C}
1	120	NT	NT	NT
17	70	NT	NT	NT
18	25	NT	NT	NT
22	45	NT	NT	NT
26	18	NT	NT	NT
38	pKb 7.8	NT	NT	NT
47	7	9	64	24
57	15	NT	NT	NT
59	6	280	160	74
64	19	18	NT	NT
74	5	100	94	180
75	7	200	100	320
76	8	210	350	690
87	33	NT	NT	NT
98	40	NT	NT	NT
100	30	NT	NT	NT
103	7.7	60	44	150
104	9	80	52	360
108	9	NT	100	800
111	17	NT	NT	NT
114	32	NT	90	400
117	20	NT	NT	NT
118	8	20	NT	NT
110	39	NT	NT	NT
120	40	NT	NT	NT
131	120	7	4.2	50
133	125	2.3	3.5	10
160	7	300	350	3500
165	4	100	310	180
166	8	80	560	590
167	75	NT	350	40000
172	37	NT	NT	NT
174	40	NT	NT	NT
177	80	7	7	110
178	85	3	3	NT
180	10	1.5	1.4	12
181	37	1.5	1.8	11
182	90	0.74	1.4	18
183	240	7	54	70
184	120	1	17	15
186	61	1	24	20
190	16	10	22	51
191	30	NT	NT	NT

Продовження таблиці

192	20	2.5	0.9	15
209	6	1.1	1.4	12
210	7	2	0.75	20
211	8.5	5	0.5	18
212	93	25	12	425
213	12	7.5	4.7	80
214	5	NT	2	170
215	30	8	95	NT
216	70	6	20	17
217	25	1	0.65	10
218	75	1.7	1.8	15
220	55	1.3	0.55	6.8
232	20	25	0.50	66
233	15	4	25	16
236	950	7	4.5	32
238	40	1	0.50	13
241	310	9	9.5	38
242	21	8	1.3	45
253	75	NT	25	625
255	60	NT	NT	NT
257	9	NT	2	110
273	5	400	NT	NT
276	90	3	2.5	90
277	150	0.9	3	40
278	35	0.1	0.2	10
279	80	0.8	1	45
280	3300	1.5	6	120
282	100	6	20	200
283	5000	10	60	150
284	10	1	2	60
285	29	60	6	500
286	335	50	80	5000
298	50	5	6.5	60
299	35	1.7	9	26
300	10	0.3	0.8	12
301	40	1.6	3	100
302	100	0.2	1.3	21.5
305	600	20	60	2200
306	120	1	22	39
308	5200	2	3	162
309	130	30	15	130
310	475	0.2	0.4	30
311	80	140	100	3000
313	30	100	40	1000
315	12	9	3	300
316	9.1	60	530	5000

EX=приклад; NT=випробування не проводилось