



УКРАЇНА

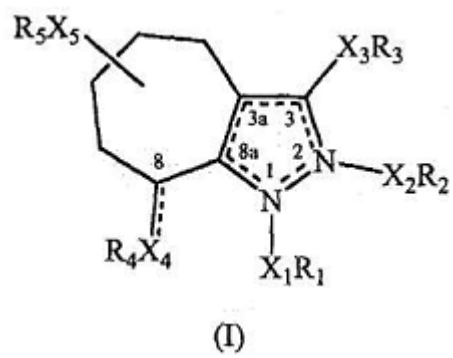
(19) **UA** (11) **98487** (13) **C2**  
(51) МПК (2012.01)**C07D 231/54** (2006.01)**C07D 231/56** (2006.01)**C07D 487/00****C07D 487/02** (2006.01)**A01N 43/56** (2006.01)**A61K 31/415** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2009 10591</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Ся Мінде (US),</b> <b>Лу Хуацзюнь (US),</b> <b>Ліотта Фіна (US),</b> <b>Пан Менг (US),</b> <b>Уочтер Майкл П. (US),</b> <b>Месілаг Марк Дж. (US)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>06.03.2008</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В.,</b> Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium (BE)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>25.05.2012</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр.</b> <b>№115</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>11/688,552</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US6083969 A 04.07.2000 US5164381 A 17.11.1992 US20050137197 A1 23.06.2005 US20050131000 A1 16.06.2005 US20050101592 A1 12.05.2005 US20040138315 A1 15.07.2004 WO2007038036 A1 05.04.2007 WO2005095353 A1 13.10.2005 WO2006030124 A1 23.03.2006
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>20.03.2007</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>US</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>25.01.2010, Бюл.№ 2</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.05.2012, Бюл.№ 10</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>РСТ/US2008/056011, 06.03.2008</b>	

**(54) ГЕКСАГІДРОЦИКЛОПЕПТАПІРАЗОЛОВІ МОДУЛЯТОРИ КАНАБІНОЇДІВ****(57) Реферат:**

Даний винахід стосується гексагідроциклопептапіразолової сполуки-модулятора канабіноїду формули (I) і її застосування для лікування, ослаблення або попередження синдрому, розладу або захворювання, опосередкованого канабіноїдним рецептором.

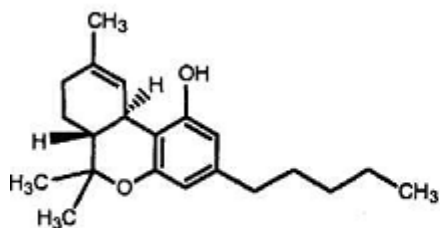
UA 98487 C2



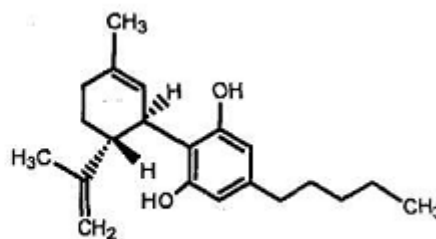
Дана заявка є частковим продовженням заявки, у якій вимагається пріоритет попередньої патентної заявки США рег. № 60/720253, поданої 23 вересня 2005, і патентної заявки США рег. № 11/522771, поданої 18 вересня 2006, зміст яких у всій своїй повноті і для всіх цілей вводиться в даний опис за допомогою посилання.

Даний винахід стосується гексагідроциклопентапіразолових сполук-модуляторів канабіноїдів (CB) і способу їх застосування для лікування, ослаблення або попередження синдрому, розладу або захворювання, опосередковуваних канабіноїдним рецептором.

До відкриття рецепторів канабіноїдів CB1 і CB2, термін "канабіноїд" використовувався для опису біологічно активних компонентів *cannabis sativa* (коноплі посівної), з яких найбільш розповсюдженими є дельта-9-тетрагідроканабінол (THC) і канабідіол



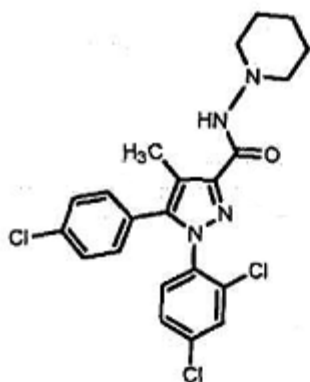
THC



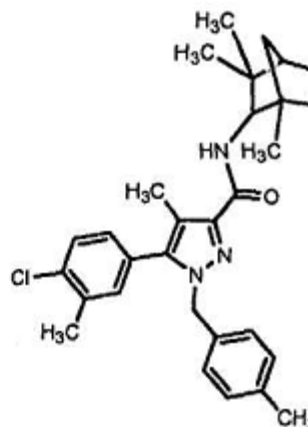
Канабідіол

THC являє собою досить сильний частковий агоніст рецепторів CB1 і CB2, і розглядається як "класичний канабіноїд", і ця назва в даний час використовується для вказівки інших аналогів і похідних, що є структурно спорідненими основній трициклічній дибензопірановій сполуці THC. Термін "некласичний канабіноїд" означає агоніст канабіноїду, структурно споріднений канабідіолу.

Фармакологічні дослідження були спрямовані на селективні модулятори рецептора CB, що належать до структурного класу піразолів, якими є SR 141716A (моногідрохлоридна сіль SR 141716) і SR 144528.



SR 141716



SR 144528

Піразолові модулятори канабіноїдів є одними з множини сполук різних структурних класів, що відіграють важливе значення в розвитку CB-фармакології і дозволяють оцінювати опосередковувані канабіноїдними рецепторами біологічні ефекти, що дозволяє одержувати додаткову інформацію про уже відомі сполуки й у майбутньому виявляти хімічні сполуки нових класів.

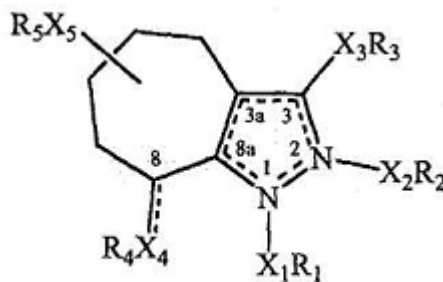
В даний час вважається, що деякі сполуки (включаючи SR 141716, SR 144528 і т.п.), що спочатку були класифіковані як селективні антагоністи, діють як "зворотні агоністи", а не чисті антагоністи. Зворотні агоністи, замість блокування активації, індукованої зв'язуванням агоніста з рецептором, мають здатність знижувати конститутивний рівень активації рецепторів за відсутності агоніста. Конститутивна активність рецепторів CB має важливе значення, оскільки вона забезпечує рівень безупинної передачі сигналу під дією CB1 і CB2 навіть за відсутності

агоніста. Так, наприклад, SR 141716A підвищує рівні білка CB1 і повідомляє клітинам чутливість до дії агоніста, що вказує на те, що зворотні агоністи можуть належати до іншого класу лігандів, використовуваних для модуляції ендоканабіноїдної системи і для сигнального шляху в прямому напрямку, активованого рецепторами CB.

У заявці РСТ WO2006/030124 описані похідні піразолу, використовувані в якості агоністів рецепторів CB1 або CB2.

Успіхи в синтезі лігандів CB і канабіміметиків сприяли розвитку рецепторної фармакології і підтвердженню даних про існування інших підтипів канабіноїдних рецепторів. Однак, необхідність в ідентифікації й одержанні модуляторів канабіноїдних рецепторів CB1 або CB2, що можуть бути використані для лікування різних синдромів, розладів і захворювань, модульованих рецептором CB, залишається актуальною.

Даний винахід стосується сполуки формули (I):



(I)

або її солі, ізомеру, пролікам, метаболіту або поліморфу, де:

пунктирні лінії між положеннями 2-3 і 3a-8a у формулі (I) означають положення для кожного з двох подвійних зв'язків, що присутні в тих випадках, коли є присутнім  $X_1R_1$ ;

пунктирні лінії між положеннями 3-3a і 8a-1 у формулі (I) означають положення для кожного з двох подвійних зв'язків, що присутні в тих випадках, коли є присутнім  $X_2R_2$ ;

пунктирна лінія між положеннями 8 і  $X_4R_4$  у формулі (I) означає положення для подвійного зв'язку;

$X_1$  відсутній або являє собою нижчий алкілен;

$X_2$  відсутній або являє собою нижчий алкілен, де є присутнім тільки один з  $X_1R_1$  і  $X_2R_2$ ;

$X_3$  відсутній або являє собою нижчий алкілен, нижчий алкіліден або -NH-;

якщо пунктирна лінія між положенням 8 і  $X_4R_4$  відсутня, то  $X_4$  відсутній або являє собою нижчий алкілен;

якщо пунктирна лінія між положенням 8 і  $X_4R_4$  є присутньою, то  $X_4$  відсутній;

$X_5$  відсутній або являє собою нижчий алкілен;

$R_1$  вибраний з водню, алкілу (необов'язково заміщеного в одному або декількох положеннях галогеном, гідрокси або нижчим алкокси), нижчого алкілсульфонілу, арилу,  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкілу або гетероциклілу, де арил,  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкіл або гетероцикліл, кожний, необов'язково заміщені в одному або декількох положеннях галогеном, аміносульфонілом, нижчим алкіламіносульфонілом, алкілом (необов'язково заміщеним в одному або декількох положеннях галогеном, гідрокси або нижчим алкокси), гідрокси або нижчим алкокси (необов'язково заміщеним в одному або декількох положеннях галогеном або гідрокси);

$R_2$  вибраний з водню, алкілу (необов'язково заміщеного в одному або декількох положеннях галогеном, гідрокси або нижчим алкокси), нижчого алкілсульфонілу, арилу,  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкілу або гетероциклілу, де арил,  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкіл або гетероцикліл, кожний, необов'язково заміщені в одному або декількох положеннях галогеном, аміносульфонілом, нижчим алкіламіносульфонілом, алкілом (необов'язково заміщеним в одному або декількох положеннях галогеном, гідрокси або нижчим алкокси), гідрокси або нижчим алкокси (необов'язково заміщеним в одному або декількох положеннях галогеном або гідрокси);

$R_3$  являє собою -C(O)- $Z_1(R_6)$ , -SO<sub>2</sub>-NR<sub>7</sub>-Z<sub>2</sub>(R<sub>8</sub>) або -C(O)-NR<sub>9</sub>-Z<sub>3</sub>(R<sub>10</sub>);

якщо пунктирна лінія між положенням 8 і  $X_4R_4$  відсутня, то  $X_4$  відсутній або являє собою нижчий алкілен, і  $R_4$  являє собою гідрокси, нижчий алкокси, галоген, арил,  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкіл або гетероцикліл, де зазначені арил,  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкіл або гетероцикліл, кожний, необов'язково заміщені в одному або декількох положеннях гідрокси, оксо, нижчим алкілом (необов'язково заміщеним в одному або декількох положеннях галогеном, гідрокси або нижчим алкокси),

нижчим алкокси (необов'язково заміщеним в одному або декількох положеннях галогеном або гідрокси) або галогеном;

якщо пунктирна лінія між положенням 8 і  $X_4R_4$  присутня, то  $X_4$  відсутній, і  $R_4$  являє собою СН-арил або СН-гетероцикліл, де зазначені арил або гетероцикліл, кожний, необов'язково заміщені в одному або декількох положеннях гідрокси, оксо, нижчим алкілом (необов'язково заміщеним в одному або декількох положеннях галогеном, гідрокси або нижчим алкокси), нижчим алкокси (необов'язково заміщеним в одному або декількох положеннях галогеном або гідрокси) або галогеном;

$R_5$  являє собою водень, гідрокси, оксо, галоген, аміно, нижчий алкіламіно, алкіл (необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях галогеном, гідрокси або нижчим алкокси), нижчий алкокси (необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях галогеном або гідрокси), карбокси, карбонілалкокси, карбамоїл, карбамоїлалкіл, арил, арилокси, арилалкокси або гетероцикліл;

$R_6$  являє собою арил,  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкіл або гетероцикліл, кожний з яких необов'язково заміщений однією або декількома групами, такими як гідрокси, оксо, галоген, аміно, нижчий алкіламіно, алкіл (необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях галогеном, гідрокси або нижчим алкокси), нижчий алкокси (необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях галогеном або гідрокси), карбокси, карбонілалкокси, карбамоїл, карбамоїлалкіл, арил, арилокси, арилалкокси або гетероцикліл;

$R_7$  являє собою водень або нижчий алкіл;

$R_8$  являє собою водень, арил,  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкіл або гетероцикліл, де арил,  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкіл або гетероцикліл, кожний, необов'язково заміщені однією або декількома групами, такими як гідрокси, оксо, галоген, аміно, нижчий алкіламіно, алкіл (необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях галогеном, гідрокси або нижчим алкокси), нижчий алкокси (необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях галогеном або гідрокси), карбокси, карбонілалкокси, карбамоїл, карбамоїлалкіл, арил, арилокси, арилалкокси або гетероцикліл;

$R_9$  являє собою водень або нижчий алкіл;

$R_{10}$  являє собою водень, арил,  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкіл або гетероцикліл, де арил,  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкіл або гетероцикліл, кожний, необов'язково заміщені однією або декількома групами, такими як гідрокси, оксо, галоген, аміно, нижчий алкіламіно, алкіл (необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях галогеном, гідрокси або нижчим алкокси), нижчий алкокси (необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях галогеном або гідрокси), карбокси, карбонілалкокси, карбамоїл, карбамоїлалкіл, аміноссульфоніл, нижчий алкіламіноссульфоніл, арил, арилокси, арилалкокси або гетероцикліл;

кожний з  $Z_1$  і  $Z_2$  відсутній або являє собою алкіл; і

$Z_3$  відсутній або являє собою -NH-, -SO<sub>2</sub>- або алкіл (де алкіл необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях галогеном, гідрокси, нижчим алкілом, нижчим алкокси, карбокси або карбонілалкокси).

Прикладом сполуки відповідно до винаходу є сполука формули (I) або її сіль, ізомер, проліки, метаболіт або поліморф, де  $X_1$  відсутній, і  $R_1$  вибраний з водню, алкілу, нижчого алкілсульфонілу, арилу,  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкілу або гетероциклілу, де арил або гетероцикліл, кожний, необов'язково заміщені в одному або декількох положеннях галогеном, аміноссульфонілом або алкілом (необов'язково заміщеним в одному або декількох положеннях галогеном).

Прикладом сполуки відповідно до винаходу є сполука формули (I) або її сіль, ізомер, проліки, метаболіт або поліморф, де  $R_3$  являє собою -C(O)- $Z_1$ ( $R_6$ );  $X_3$  відсутній або являє собою нижчий алкіліден;  $Z_1$  відсутній або являє собою алкіл; і  $R_6$  являє собою гетероцикліл, необов'язково заміщений однією або декількома групами, такими як гідрокси, галоген, аміно, нижчий алкіламіно, алкіл (необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях галогеном, гідрокси або нижчим алкокси), нижчий алкокси (необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях галогеном або гідрокси), карбокси, карбонілалкокси, карбамоїл, карбамоїлалкіл, арил, арилокси, арилалкокси або гетероцикліл.

Прикладом сполуки відповідно до винаходу є сполука формули (I) або її сіль, ізомер, проліки, метаболіт або поліморф, де  $R_3$  являє собою -C(O)- $R_6$ ;  $X_3$  відсутній, і  $R_6$  являє собою гетероцикліл, необов'язково заміщений однією або декількома групами, такими як арил або гетероцикліл.

Прикладом сполуки відповідно до винаходу є сполука формули (I) або її сіль, ізомер, проліки, метаболіт або поліморф, де  $R_3$  являє собою -SO<sub>2</sub>- $NR_7$ - $Z_2$  ( $R_8$ );  $X_3$  відсутній або являє собою нижчий алкіліден;  $R_7$  являє собою водень або нижчий алкіл;  $Z_2$  відсутній або являє собою алкіл; і  $R_8$  являє собою арил,  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкіл або гетероцикліл.

Прикладом сполуки відповідно до винаходу є сполука формули (I) або її сіль, ізомер, проліки, метаболіт або поліморф, де  $R_3$  являє собою  $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{Z}_2(\text{R}_8)$ ;  $\text{X}_3$  відсутній або являє собою нижчий алкіліден;  $\text{Z}_2$  відсутній або являє собою алкіл; і  $\text{R}_8$  являє собою арил,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_{12}$ циклоалкіл або гетероциклі.

5 Прикладом сполуки відповідно до винаходу є сполука формули (I) або її сіль, ізомер, проліки, метаболіт або поліморф, де  $R_3$  являє собою  $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_9-\text{Z}_3(\text{R}_{10})$ ;  $\text{X}_3$  відсутній або являє собою нижчий алкіліден;  $\text{R}_9$  являє собою водень або нижчий алкіл;  $\text{Z}_3$  відсутній або являє собою  $-\text{SO}_2-$  або алкіл (де алкіл необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях галогеном, гідрокси або карбоніалкоксо); і  $\text{R}_{10}$  являє собою водень, арил,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_{12}$ циклоалкіл або гетероциклі, де арил,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_{12}$ циклоалкіл або гетероциклі, кожний, необов'язково заміщені однією або декількома групами, такими як гідрокси, галоген, алкіл (необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях галогеном), алкоксо, карбоксо, карбоніл алкоксо, карбамоїлалкіл або аміносультфоніл.

15 Прикладом сполуки відповідно до винаходу є сполука формули (I) або її сіль, ізомер, проліки, метаболіт або поліморф, де  $R_3$  являє собою  $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{Z}_3(\text{R}_{10})$ ;  $\text{X}_3$  відсутній або являє собою нижчий алкілі ден;  $\text{Z}_3$  відсутній або являє собою  $-\text{SO}_2-$  або алкіл (де алкіл необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях галогеном, гідрокси або карбоніл алкоксо); і  $\text{R}_{10}$  являє собою водень, арил,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_{12}$ циклоалкіл або гетероциклі, де арил,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_{12}$ циклоалкіл або гетероциклі, кожний, необов'язково заміщені однією або декількома групами, такими як гідрокси, галоген, алкіл (необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях галогеном), алкоксо, карбоксо, карбоніалкоксо, карбамоїлалкіл або аміносультфоніл.

20 Прикладом сполуки відповідно до винаходу є сполука формули (I) або її сіль, ізомер, проліки, метаболіт або поліморф, де  $R_3$  являє собою  $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_9-\text{Z}_3(\text{R}_{10})$ ;  $\text{X}_3$  відсутній або являє собою нижчий алкіліден;  $\text{Z}_3$  відсутній або являє собою  $-\text{SO}_2-$  або алкіл (де алкіл необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях галогеном, гідрокси або карбоніалкоксо); і  $\text{R}_{10}$  являє собою арил, необов'язково заміщений однією або декількома групами, такими як гідрокси, галоген, алкіл (необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях галогеном), алкоксо або аміносультфоніл.

30 Прикладом сполуки відповідно до винаходу є сполука формули (I) або її сіль, ізомер, проліки, метаболіт або поліморф, де  $R_3$  являє собою  $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{Z}_3(\text{R}_{10})$ ;  $\text{X}_3$  відсутній або являє собою нижчий алкіліден;  $\text{Z}_3$  відсутній або являє собою  $-\text{SO}_2-$  або алкіл (де алкіл необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях галогеном, гідрокси або карбоніалкоксо); і  $\text{R}_{10}$  являє собою або водень  $\text{C}_3$ - $\text{C}_{12}$ циклоалкіл, де  $\text{C}_3$ - $\text{C}_{12}$ циклоалкіл необов'язково заміщений однією або декількома групами, такими як гідрокси, алкіл, алкоксо, карбоксо, карбоніалкоксо або карбамоїлалкіл.

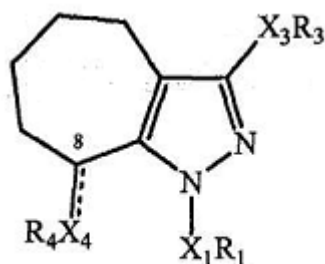
35 Прикладом сполуки відповідно до винаходу є сполука формули (I) або її сіль, ізомер, проліки, метаболіт або поліморф, де  $R_3$  являє собою  $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{Z}_3(\text{R}_{10})$ ;  $\text{X}_3$  відсутній або являє собою нижчий алкіліден;  $\text{Z}_3$  відсутній або являє собою  $-\text{SO}_2-$  або алкіл (де алкіл необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях галогеном, гідрокси або карбоніалкоксо); і  $\text{R}_{10}$  являє собою або водень гетероциклі, де зазначений гетероциклі необов'язково заміщений однією або декількома групами, такими як карбоніл алкоксо.

40 Прикладом сполуки відповідно до винаходу є сполука формули (I) або її сіль, ізомер, проліки, метаболіт або поліморф, де пунктирна лінія між положенням 8 і  $\text{X}_4\text{R}_4$  відсутня,  $\text{X}_4$  відсутній або являє собою нижчий алкілен, і  $\text{R}_4$  являє собою арил, необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях нижчим алкілом або галогеном.

45 Прикладом сполуки відповідно до винаходу є сполука формули (I) або її сіль, ізомер, проліки, метаболіт або поліморф, де пунктирна лінія між положенням 8 і  $\text{X}_4\text{R}_4$  присутня,  $\text{X}_4$  відсутній, і  $\text{R}_4$  являє собою  $\text{CH}$ -арил або  $\text{CH}$ -гетероциклі, де арил або гетероциклі, кожний, необов'язково заміщені в одному або декількох положеннях нижчим алкоксо або галогеном.

50 Прикладом сполуки відповідно до винаходу є сполука формули (I) або її сіль, ізомер, проліки, метаболіт або поліморф, де  $\text{X}_5$  відсутній, а  $\text{R}_5$  являє собою водень.

Прикладом сполуки відповідно до винаходу є сполука формули (Ia)



(I)

або її сіль, ізомер, проліки, метаболіт або поліморф, де  $X_1$  відсутній або являє собою нижчий алкілен;  $X_3$  відсутній або являє собою нижчий алкіліден;  $X_4$  відсутній або являє собою нижчий алкілен, якщо пунктирна лінія між положенням 8 і  $X_4R_4$  відсутня;  $X_4$  відсутній, якщо присутня пунктирна лінія між положенням 8 і  $X_4R_4$ ;  $R_1$  вибраний з водню, алкілу, нижчого алкілсульфонілу, арилу,  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкілу або гетероциклілу, де арил або гетероцикліл, кожний, необов'язково заміщені в одному або декількох положеннях галогеном, аміноссульфонілом або алкілом (необов'язково заміщеним в одному або декількох положеннях галогеном);  $R_3$  являє собою - $C(O)-(R_6)$ ,  $-SO_2-NH-Z_2(R_8)$  або  $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$ ; якщо пунктирна лінія між положенням 8 і  $X_4R_4$  відсутня,  $R_4$  являє собою арил, де арил необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях нижчим алкілом або галогеном; якщо присутня пунктирна лінія між положенням 8 і  $X_4R_4$ ,  $R_4$  являє собою  $CH$ -арил або  $CH$ -гетероцикліл, де арил або гетероцикліл, кожний, необов'язково заміщені в одному або декількох положеннях нижчим алкокси або галогеном;  $R_6$  являє собою гетероцикліл, необов'язково заміщений однією або декількома групами, такими як арил або гетероцикліл;  $Z_2$  відсутній або являє собою алкіл;  $R_8$  являє собою арил,  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкіл або гетероцикліл;  $Z_3$  відсутній або являє собою  $-SO_2-$  або алкіл (де алкіл необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях галогеном, гідрокси або карбоніалкокси); і  $R_{10}$  являє собою водень, арил,  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкіл або гетероцикліл, де арил,  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкіл або гетероцикліл, кожний, необов'язково заміщені однією або декількома групами, такими як гідрокси, галоген, алкіл (необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях галогеном), алкокси, карбокси, карбоніалкокси, карбамоїлалкіл або аміноссульфоніл.

Прикладом сполуки відповідно до винаходу є сполука формули (Ia) або її сіль, ізомер, проліки, метаболіт або поліморф, де  $X_1$  відсутній або являє собою нижчий алкілен;  $X_3$  відсутній або являє собою нижчий алкіліден;  $X_4$  відсутній або являє собою нижчий алкілен, якщо відсутня пунктирна лінія між положеннями 8 і  $X_4R_4$ ;  $X_4$  відсутній, якщо присутня пунктирна лінія між положеннями 8 і  $X_4R_4$ ;  $R_1$  вибраний з або водню алкілу;  $R_3$  являє собою  $SO_2-NH-Z_2(R_8)$  або  $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$ ; якщо пунктирна лінія між положеннями 8 і  $X_4R_4$  відсутня, те  $R_4$  являє собою арил, де арил необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях нижчим алкілом або галогеном; якщо пунктирна лінія між положеннями 8 і  $X_4R_4$  присутня, те  $R_4$  являє собою  $CH$ -арил або  $CH$ -гетероцикліл, де арил або гетероцикліл, кожний, необов'язково заміщені в одному або декількох положеннях нижчим алкокси або галогеном;  $Z_2$  відсутній або являє собою алкіл;  $R_8$  являє собою арил або гетероцикліл;  $Z_3$  відсутній або являє собою алкіл, (де алкіл необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях галогеном, гідрокси або карбоніалкокси); і  $R_{10}$  являє собою арил або гетероцикліл, де арил або гетероцикліл, кожний, необов'язково заміщені однією або декількома групами, такими як гідрокси, галоген, алкіл (необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях галогеном), алкокси або карбоніалкокси.

Прикладом сполуки відповідно до винаходу є сполука формули (Ia) або її сіль, ізомер, проліки, метаболіт або поліморф, де  $X_1R_1$ ,  $X_3R_3$  і  $X_4R_4$  залежно вибрані з:

Спол.	$X_1R_1$	$X_3R_3$	$X_4R_4$
1	4-F-бензил	$C(O)NH$ -1,3,3-( $CH_3$ ) <sub>3</sub> -біцикло[2.2.1]гепт-2-ил	4- $CH_3$ -бензил
2	циклогексил	$C(O)NH$ -(2S)-1,3,3-( $CH_3$ ) <sub>3</sub> -біцикло[2.2.1]гепт-2-ил	4-Cl-бензил
3	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	(E)-( $CH$ ) <sub>2</sub> $SO_2NH-CH$ (феніл)-(S)- $CH_3$	3-Cl-бензил
4	циклогексил	$C(O)NH$ -(2S)-1,3,3-( $CH_3$ ) <sub>3</sub> -біцикло[2.2.1]гепт-2-ил	3-Cl-бензил
5	циклогексил	$C(O)NH-CH$ (феніл)-(S)- $CH_3$	4-Cl-бензил

Спол.	X <sub>1</sub> R <sub>1</sub>	X <sub>3</sub> R <sub>3</sub>	X <sub>4</sub> R <sub>4</sub>
6	циклогексил	C(O)NH-CH(феніл)-(R)-CH <sub>3</sub>	4-Cl-бензил
7	циклогексил	C(O)NH-CH(феніл)-(S)-CH <sub>3</sub>	3-Cl-бензил
8	циклогексил	C(O)NH-CH(феніл)-(R)-CH <sub>3</sub>	3-Cl-бензил
9	циклогексил	C(O)NH-гексагідро-2,5-метанопентален-3а-ил	3-Cl-бензил
10	циклогексил	C(O)NH-CH(адамантан-1-іл)-CH <sub>3</sub>	3-Cl-бензил
11	циклогексил	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -біцикло[2.2.1]гепт-2-ил	2-Cl-бензил
12	циклогексил	C(O)NH-адамантан-2-іл	3-Cl-бензил
13	циклогексил	C(O)NH-адамантан-2-іл	2-Cl-бензил
14	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -біцикло[2.2.1]гепт-2-ил	4-Cl-бензил
15	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -біцикло[2.2.1]гепт-2-ил	3-Cl-бензил
16	циклогексил	C(O)NH-адамантан-2-іл	4-Cl-бензил
17	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-адамантан-2-іл	3-Cl-бензил
18	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-адамантан-2-іл	4-Cl-бензил
19	циклогексил	C(O)NH-адамантан-1-іл	3-Cl-бензил
20	циклогексил	C(O)NH-адамантан-1-іл	4-Cl-бензил
21	циклогексил	C(O)NH-адамантан-1-іл	2-Cl-бензил
22	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-адамантан-1-іл	3-Cl-бензил
23	циклогексил	C(O)NH-циклобутил	2-Cl-бензил
24	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-циклобутил	3-Cl-бензил
25	2,4-Cl-феніл	C(O)NH-циклобутил	4-Cl-бензил
26	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-4-C <sub>3</sub> -бензил	4-Cl-бензил
27	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-піперидин-1-іл	4-Cl-бензил
28	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-піперидин-1-іл	3-Cl-бензил
29	4-Cl-бензил	C(O)NH-циклобутил	3-Cl-бензил
30	4-Cl-бензил	C(O)NH-циклобутил	4-Cl-бензил
31	циклогексил	C(O)NH-циклопропіл	2-Cl-бензил
32	циклогексил	C(O)NH-циклопропіл	3-Cl-бензил
33	циклогексил	C(O)NH-циклопропіл	4-Cl-бензил
34	4-Cl-бензил	C(O)NH-циклопропіл	4-Cl-бензил
35	4-Cl-бензил	C(O)NH-циклопропіл	3-Cl-бензил
36	циклогексил	C(O)NH-циклобутил	3-Cl-бензил
37	циклогексил	C(O)NH-циклобутил	4-Cl-бензил
38	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-циклопропіл	4-Cl-бензил
39	CH <sub>3</sub>	C(O)NH-циклобутил	2-Cl-бензил
40	CH <sub>3</sub>	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -біцикло[2.2.1]гепт-2-ил	2-Cl-бензил
41	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-циклобутил	3-F-бензил
42	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -біцикло[2.2.1]гепт-2-ил	3-F-бензил
43	циклогексил	C(O)NH-циклобутил	3-F-бензил
44	циклогексил	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -біцикло[2.2.1]гепт-2-ил	3-F-бензил
45	циклогексил	C(O)NH-CH(феніл)-(S)-CH <sub>3</sub>	3-F-бензил
46	циклогексил	C(O)NH-1-3 <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -піперидин-4-іл	3-F-бензил
47	бензил	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -біцикло[2.2.1]гепт-2-ил	феніл
48	бензил	C(O)NH-CH(феніл)-(S)-CH <sub>3</sub>	феніл
49	циклогексил	C(O)NH-циклопропіл	3-F-бензил
50	циклогексил	C(O)NH-піперидин-1-іл	3-F-бензил
51	циклогексил	C(O)NH-циклогексил	3-F-бензил
52	циклогексил	C(O)NH-циклопентил	3-F-бензил
53	циклогексил	C(O)NH-бензил	3-F-бензил
54	циклогексил	C(O)-4-фенілпіперазин-1-іл	3-F-бензил

Спол.	X <sub>1</sub> R <sub>1</sub>	X <sub>3</sub> R <sub>3</sub>	X <sub>4</sub> R <sub>4</sub>
55	циклогексил	C(O)NH-CH(феніл)-(R)-CH <sub>2</sub> OH	3-F-бензил
56	циклогексил	C(O)NH-циклопропіл	4-F-бензил
57	циклогексил	C(O)NH-циклобутил	4-F-бензил
58	циклогексил	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -біцикло[2.2.1]гепт-2-ил	4-F-бензил
59	циклогексил	C(O)NH-циклопентил	4-F-бензил
60	циклогексил	C(O)-4-фенілпіперазин-1-іл	4-F-бензил
61	циклогексил	C(O)NH-бензил	4-F-бензил
62	циклогексил	C(O)NH-піперидин-1-іл	4-F-бензил
63	циклогексил	C(O)NH-(S-CH)(4-F-бензил)-3 <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-F-бензил
64	циклогексил	C(O)NH-CH(феніл)-(S)-CH <sub>3</sub>	4-F-бензил
65	циклогексил	C(O)NH-4-C <sub>3</sub> -бензил	4-F-бензил
66	циклогексил	C(O)NH-CH(феніл)-(R)-CH <sub>2</sub> OH	(R*)-4-F-бензил
67	циклогексил	C(O)NH-CH(феніл)-(R)-CH <sub>2</sub> OH	(S*)-4-F-бензил
68	бензил	C(O)NH-піперидин-1-іл	феніл
69	бензил	C(O)NH-3-C <sub>3</sub> -бензил	феніл
70	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-циклобутил	4-F-бензил
71	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -біцикло[2.2.1]гепт-2-ил	4-F-бензил
72	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-(S-CH)(4-F-бензил)3 <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-F-бензил
73	циклогексил	C(O)NH-(S-CH)(4-F-бензил)3 <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-F-бензил
74	циклогексил	C(O)NH-(2S, 3R)-2-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-3-іл	3-F-бензил
75	циклогексил	(E)-(CH <sub>2</sub> )SO <sub>2</sub> NH-CH(феніл)-(S)-CH <sub>3</sub>	3-F-бензил
76	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-CH(феніл)-(S)-CH <sub>3</sub>	4-Cl-бензил
77	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-CH[(R)-4-F-бензил]-3 <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R*)-3-F-бензил
78	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-CH[(R)-4-F-бензил]-3 <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(S*)-3-F-бензил
79	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-(2S, 3R)-2-3 <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-3-іл	3-F-бензил
80	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-(R-CH)-(4-ОН-бензил)-3 <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-F-бензил
81	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-(R-CH)-(4-ОН-бензил)-3 <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-F-бензил
82	циклогексил	C(O)NH-(R-CH)-(4-ОН-бензил)-3 <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-F-бензил
83	циклогексил	C(O)NH-(R-CH)-(4-ОН-бензил)-3 <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-F-бензил
84	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-піперидин-1-іл	3-F-бензил
85	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-піперидин-1-іл	4-F-бензил
86	бензил	C(O)NH-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	феніл
87	бензил	C(O)NH-CH(4-F-бензил)(R)-3 <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	феніл
88	циклогексил	C(O)NH-(2S,3R)-2-3 <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-3-іл	4-F-бензил
89	циклогексил	C(O)NH-морфолін-4-іл	4-F-бензил
90	циклогексил	C(O)NH-морфолін-4-іл	3-F-бензил
91	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-морфолін-4-іл	3-F-бензил
92	2,4-F <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -біцикло[2.2.1]гепт-2-ил	3-F-бензил
93	2,4-F <sub>2</sub> -феніл	(E)-(CH <sub>2</sub> )SO <sub>2</sub> NH-CH(феніл)-(S)-CH <sub>3</sub>	3-F-бензил
94	2,4-F <sub>2</sub> -феніл	(E)-(CH <sub>2</sub> )SO <sub>2</sub> NH-CH(циклогексил)-(S)-CH <sub>3</sub>	3-F-бензил
95	2,4-F <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-CH[(R)-4-ОН-бензил]-3 <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-F-бензил
96	H	(E)-(CH <sub>2</sub> )SO <sub>2</sub> NH-CH(феніл)-(S)-CH <sub>3</sub>	3-F-бензил
97	2,4-F <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -біцикло[2.2.1]гепт-2-ил	4-F-бензил
98	2,4-F <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-CH(R)-4-ОН-бензил]-3 <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-F-бензил
99	2,4-F <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-(2S, 3R)-2-3 <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-3-іл	3-F-бензил
100	2,4-F <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-(1R, 2S)-2-он-індан-1-іл	3-F-бензил
101	CH <sub>3</sub>	(E)-(CH <sub>2</sub> )SO <sub>2</sub> NH-CH(феніл)-(S)-CH <sub>3</sub>	4-F-бензил
102	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-CH[(R)-4-ОН-бензил]-3 <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-Cl-бензил

Спол.	X <sub>1</sub> R <sub>1</sub>	X <sub>3</sub> R <sub>3</sub>	X <sub>4</sub> R <sub>4</sub>
103	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-CH[(R)-4-F-бензил]-3 <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-Cl-бензил
104	CH <sub>3</sub>	(E)-(CH) <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NH-CH(феніл)-(S)-CH <sub>3</sub>	3-F-бензил
105	циклогексил	C(O)NH-(2R, 3S)-2-3 <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -біцикло[2.2.1]гепт-3-іл	3-F-бензил
106	циклогексил	C(O)NH-(2R, 3S)-2-3 <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -біцикло[2.2.1]гепт-3-іл	4-F-бензил
107	2,4-F <sub>2</sub> -феніл	(E)-(CH) <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NH-CH(феніл)-(S)-CH <sub>3</sub>	4-F-бензил
108	H	(E)-(CH) <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NH-CH(феніл)-(S)-CH <sub>3</sub>	4-F-бензил
109	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-(2R, 3S)-2-3 <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -біцикло[2.2.1]гепт-3-іл	3-Cl-бензил
110	2,4-F <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-(2R, 3S)-2-3 <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -біцикло[2.2.1]гепт-3-іл	4-F-бензил
111	2,4-F <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-(2R, 3S)-2-3 <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -біцикло[2.2.1]гепт-3-іл	3-F-бензил
112	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-(1R, 2S)-2-он-індан-1-іл	(R*)-3-Cl-бензил
113	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-(1R, 2S)-2-он-індан-1-іл	(S*)-3-Cl-бензил
114	циклогексил	C(O)NH-(1R, 2S)-2-он-індан-1-іл	(R*)-3-F-бензил
115	циклогексил	C(O)NH-(1R, 2S)-2-он-індан-1-іл	(S*)-3-F-бензил
116	2,4-F <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-морфолін-4-іл	3-F-бензил
117	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-морфолін-4-іл	3-Cl-бензил
118	2,4-F <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-морфолін-4-іл	3-F-бензил
119	2,4-F <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-(1R, 2S)-2-он-індан-1-іл	4-F-бензил
120	циклогексил	C(O)NH-(1R, 2S)-2-он-індан-1-іл	(R*)-4-F-бензил
121	циклогексил	C(O)]NH-(1R, 2S)-2-он-індан-1-іл	(S*)-4-F-бензил
122	2,4-F <sub>2</sub> -феніл	(E)-(CH) <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NH-піперидин-1-іл	4-F-бензил
123	2,4-F <sub>2</sub> -феніл	(E)-(CH) <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NH-піперидин-1-іл	3-F-бензил
124	CH <sub>3</sub>	(E)-(CH) <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NH-піперидин-1-іл	3-F-бензил
125	CH <sub>3</sub>	(E)-(CH) <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NH-морфолін-4-іл	3-F-бензил
126	CH <sub>3</sub>	(E)-(CH) <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NH-морфолін-4-іл	4-F-бензил
127	2,4-F <sub>2</sub> -феніл	(E)(CH) <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NH-морфолін-4-іл	4-F-бензил
128	CH <sub>3</sub>	(E)-(CH) <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NH-піперидин-1-іл	4-F-бензил
129	H	C(O)NH-бензил	4-F-бензил
130	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C(O)NH-бензил	4-F-бензил
131	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-(R-CH)(феніл)-CH <sub>3</sub>	(E)-4-Cl-бензиліден
132	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-(R-CH)(циклогексил)-CH <sub>3</sub>	(E)-4-Cl-бензиліден
133	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH- піперидин-1-іл	(E)-4-Cl-бензиліден
134	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-морфолін-4-іл	(E)-4-Cl-бензиліден
135	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-CH <sub>2</sub> -4-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> -феніл	(E)4-Cl-бензиліден
136	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-SO <sub>2</sub> -феніл	(E)-4-Cl-бензиліден
137	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-CH(4-Cl-феніл)-CH <sub>3</sub>	(E)-4-Cl-бензиліден
138	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-(S-CH)(циклогексил)-CH <sub>3</sub>	(E)-4-Cl-бензиліден
139	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-(S-CH)(феніл)-CH <sub>3</sub>	(E)-4-Cl-бензиліден
140	H	C(O)NH-(R-CH)(циклогексил)-CH <sub>3</sub>	(E)-4-Cl-бензиліден
141	H	C(O)NH-(S-CH)(феніл)-CH <sub>3</sub>	(E)-4-Cl-бензиліден
142	H	C(O)NH-(R-CH)(феніл)-CH <sub>3</sub>	(E)-4-Cl-бензиліден

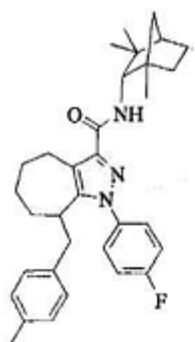
Спол.	X <sub>1</sub> R <sub>1</sub>	X <sub>3</sub> R <sub>3</sub>	X <sub>4</sub> R <sub>4</sub>
143	H	C(O)NH-(S-CH)(циклогексил)-CH <sub>3</sub>	(E)-4-Cl-бензиліден
144	H	C(O)NH-піперидин-1-іл	(E)-4-Cl-бензиліден
145	H	C(O)NH-морфолін-4-іл	(E)-4-Cl-бензиліден
146	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-(R-CH)(феніл)-CH <sub>3</sub>	(E)-4-F-бензиліден
147	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-(R-CH)(циклогексил)-CH <sub>3</sub>	(E)-4-F-бензиліден
148	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-(S-CH)(циклогексил)-CH <sub>3</sub>	(E)-4-F-бензиліден
149	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-(S-CH)(феніл)-CH <sub>3</sub>	(E)-4-F-бензиліден
150	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-піперидин-1-іл	(E)-4-F-бензиліден
151	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-морфолін-4-іл	(E)-4-F-бензиліден
152	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-піридин-2-іл	(E)-4-Cl-бензиліден
153	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-піридин-4-іл	(E)-4-Cl-бензиліден
154	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-4-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> -феніл	(E)-4-Cl-бензиліден
155	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-CH <sub>2</sub> -піридин-2-іл	(E)-4-Cl-бензиліден
156	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-CH <sub>2</sub> -піридин-4-іл	(E)-4-Cl-бензиліден
157	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -піридин-2-іл	(E)-4-Cl-бензиліден
158	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-CH(S-CH <sub>2</sub> OH)-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(R*)-3-Cl-бензил
159	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-CH(S-CH <sub>2</sub> OH)-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(S*)-3-Cl-бензил
160	H	(E)-(CH) <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NH-CH(феніл)-(S)-CH <sub>3</sub>	3-Cl-бензил
161	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-CH(S-феніл)-CH <sub>2</sub> OH	(R*)-3-Cl-бензил
162	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-CH(S-феніл)-CH <sub>2</sub> OH	(S*)-3-Cl-бензил
163	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-CH(R-бензил)-CH <sub>2</sub> OH	3-Cl-бензил
164	H	C(O)NH-CH(S-феніл)CH <sub>2</sub> OH	3-Cl-бензил
165	H	C(O)NH-CH(R-феніл)-CH <sub>2</sub> OH	3-Cl-бензил
166	H	C(O)NH-CH(S-бензил)-CH <sub>2</sub> OH	3-Cl-бензил
167	H	C(O)NH-CH(R-бензил)-CH <sub>2</sub> OH	3-Cl-бензил
168	2,4-F <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-CH(S-феніл)-CH <sub>2</sub> OH	3-F-бензил
169	2,4-P <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-CH(S-феніл)-CH <sub>2</sub> Cl	3-F-бензил
170	піридин-4-іл	C(O)NH-(R-CH)(феніл)-CH <sub>3</sub>	(E)-4-Cl-бензиліден
171	піридин-4-іл	C(O)NH-(S-CH)(феніл)-CH <sub>3</sub>	(E)-4-Cl-бензиліден
172	2,4-P <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-CH(S-феніл)-CH <sub>2</sub> Cl	4-F-бензил
173	2,4-P <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-CH(феніл)-(R)-CH <sub>2</sub>	3-F-бензил
174	циклогексил	C(O)NH-CH(феніл)-(R)-CH <sub>2</sub>	3-F-бензил
175	4-С <sub>3</sub> -піримідин-2-іл	C(O)NH-CH(феніл)-(R)-CH <sub>2</sub>	3-Cl-бензил
176	4-С <sub>3</sub> -піримідин-2-іл	C(O)NH-CH(феніл)-(R)-CH <sub>2</sub> OH	3-Cl-бензил
177	7-Cl-хінолін-4-мул	C(O)NH-CH(феніл)-(R)-CH <sub>2</sub>	3-Cl-бензил
178	4-С <sub>3</sub> -піримідин-2-іл	C(O)NH-CH(феніл)-(R)-CH <sub>2</sub> Cl	3-Cl-бензил
179	4-С <sub>3</sub> -піримідин-2-іл	C(O)NH-CH(феніл)-(S)-CH <sub>2</sub> Cl	3-Cl-бензил
180	піридин-4-іл	C(O)NH-(R-CH)(циклогексил)-CH <sub>3</sub>	(E)-4-Cl-бензиліден
181	піридин-4-іл	C(O)NH-(S-CH)(циклогексил)-CH <sub>3</sub>	(E)-4-Cl-бензиліден

Спол.	X <sub>1</sub> R <sub>1</sub>	X <sub>3</sub> R <sub>3</sub>	X <sub>4</sub> R <sub>4</sub>
182	піридин-4-іл	C(O)NH-піперидин-1-іл	(E)-4-Cl-бензиліден
183	піридин-4-іл	C(O)NH-морфолін-4-іл	(E)-4-Cl-бензиліден
184	4-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-(R-CH)(феніл)-CH <sub>3</sub>	(E)-4-Cl-бензиліден
185	4-SO <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-(R-CH)(циклогексил)-CH <sub>3</sub>	(E)-4-Cl-бензиліден
186	4-C <sub>3</sub> -піримідин-2-іл	C(O)NH-CH(R-бензил)-CH <sub>2</sub> OH	3-Cl-бензил
187	4-C <sub>3</sub> -піримідин-2-іл	C(O)NH-CH(R-бензил)-CH <sub>2</sub> Cl	3-Cl-бензил
188	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)-2-піридин-2-ілпіролідин-1-іл	(E)-4-F-бензиліден
189	2-Cl-феніл	C(O)NH-(R-CH)(циклогексил)-CH <sub>3</sub>	(E)-4-Cl-бензиліден
190	2-Cl-феніл	C(O)NH-(R-CH)(феніл)-CH <sub>3</sub>	(E)-4-Cl-бензиліден
191	2-Cl-феніл	C(O)NH-(S-CH)(феніл)-CH <sub>3</sub>	(E)-4-Cl-бензиліден
192	2-Cl-феніл	C(O)NH-(S-CH)(циклогексил)-CH <sub>3</sub>	(E)-4-Cl-бензиліден
193	2-Cl-феніл	C(O)NH-піперидин-1-іл	(E)-4-Cl-бензиліден
194	2-Cl-феніл	C(O)NH-морфолін-4-іл	(E)-4-Cl-бензиліден
195	2,5-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-(R-CH)(феніл)-CH <sub>3</sub>	(E)-4-Cl-бензиліден
196	2,5-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-(R-CH)(циклогексил)-CH <sub>3</sub>	(E)-4-Cl-бензиліден
197	2,5-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-(S-CH)(циклогексил)-CH <sub>3</sub>	(E)-4-Cl-бензиліден
198	2,5-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-(S-CH)(феніл)-CH <sub>3</sub>	(E)-4-Cl-бензиліден
199	2,5-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-піперидин-1-іл	(E)-4-Cl-бензиліден
200	2,5-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-морфолін-4-іл	(E)-4-Cl-бензиліден
201	2,5-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)-морфолін-4-іл	(E)-4-Cl-бензиліден
202	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-(R-CH)(феніл)-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(E)-4-F-бензиліден
203	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-(R-CH)(феніл)(S)-CH <sub>2</sub> OH	(E)-4-F-бензиліден
204	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-(S-CH)(феніл)-CH <sub>2</sub> OH	(E)-4-F-бензиліден
205	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-C[(феніл)(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]	(E)-4-F-бензиліден
206	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)-2-піридин-2-ілпіперидин-1-іл	(E)-4-F-бензиліден
207	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-(1R)-індан-1-іл	(E)-4-F-бензиліден
208	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-(1S, 2R)-2-он-індан-1-іл	(E)-4-F-бензиліден
209	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл	(E)-4-F-бензиліден
210	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-CH <sub>2</sub> -піридин-2-іл	(E)-4-OCH <sub>3</sub> -бензиліден
211	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-C[(феніл)(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]	(E)-4-OCH <sub>3</sub> -бензиліден

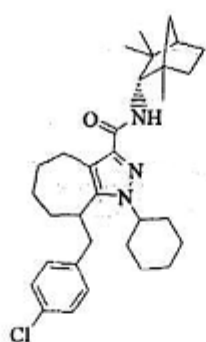
Спол.	X <sub>1</sub> R <sub>1</sub>	X <sub>3</sub> R <sub>3</sub>	X <sub>4</sub> R <sub>4</sub>
212	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-(R-CH)(феніл)-CH <sub>3</sub>	(E)-4-OCH <sub>3</sub> -бензиліден
213	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-(S-CH)(феніл)-CH <sub>3</sub>	(E)-4-OCH <sub>3</sub> -бензиліден
214	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-(R-CH)(циклогексил)-CH <sub>3</sub>	(E)-4-OCH <sub>3</sub> -бензиліден
215	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-(S-CH)(феніл)-CH <sub>2</sub> OH	(E)-4-OCH <sub>3</sub> -бензиліден
216	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-(1R)-індан-1-іл	(E)-4-OCH <sub>3</sub> -бензиліден
217	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-піперидин-1-іл	(E)-4-OCH <sub>3</sub> -бензиліден
218	4-F-феніл	C(O)NH-(2S;3R)-2-3 <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -біцикло[2.2.1]гепт-3-ил	4-CH <sub>3</sub> -бензил
219	циклогексил	C(O)NH-CH(феніл)(R)-CH <sub>2</sub> OH	(E)-4-F-бензиліден
220	4-C <sub>3</sub> -піримідин-2-іл	C(O)NH-CH(феніл)(S)-CH <sub>2</sub> OH	(E)-4-F-бензиліден
221	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-(1R, 2R)-2-OH-циклопентил	(E)-4-OCH <sub>3</sub> -бензиліден
222	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-CH(піридин-2-іл)-CH <sub>3</sub>	(E)-4-OCH <sub>3</sub> -бензиліден
223	H	C(O)-піперидин-1-іл	(E)-4-Cl-бензиліден
224	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-CH(піридин-2-іл)-CH <sub>3</sub>	(E)-4-F-бензиліден
225	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-(R-CH)(піридин-2-іл)-CH <sub>3</sub>	(E)-4-F-бензиліден
226	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(ПРО)NH-гексагідроциклопента[с]пірол-2-іл	(E)-4-OCH <sub>3</sub> -бензиліден
227	2,4-Cl <sub>2</sub> -феніл	C(O)NH-(R-CH)(піридин-2-іл)-CH <sub>3</sub>	(E)-4-OCH <sub>3</sub> -бензиліден
228	H	C(O)NH-CH(феніл)(R)-CH <sub>2</sub> OH	(S*)-3-Cl-бензил
229	H	C(O)NH-CH(феніл)(R)-CH <sub>2</sub> OH	(R*)-3-Cl-бензил
230	H	C(O)NH-CH(феніл)(S)-CH <sub>2</sub> OH	(R*)-3-Cl-бензил
231	H	C(O)NH-CH(феніл)(S)-CH <sub>2</sub> OH	(S*)-3-Cl-бензил
232	H	(E)-(CH) <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NH-CH(феніл)-(S)-CH <sub>3</sub>	(R*)-3-F-бензил
233	H	(E)(CH) <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NH-CH(феніл)-(S)-CH <sub>3</sub>	(S*)-3-F-бензил
234	H	C(O)NH-CH-(R)-феніл)-CH <sub>2</sub> OH	(E)-4-Cl-бензиліден
235	H	(E)(CH) <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NH-CH(феніл)-(R)-CH <sub>3</sub>	3-F-бензил
236	H	(E)-(CH) <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NH-CH(феніл)-(R)-CH <sub>3</sub>	(E)-4-Cl-бензиліден
237	H	(E)-(CH) <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NH-CH(феніл)-(S)-CH <sub>3</sub>	(E)-4-Cl-бензиліден
238	H	C(O)NH-(S-CH)(4-F-бензил)-3 <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(E)-4-Cl-бензиліден
239	H	C(O)NH-CH-(R)-феніл)-CH <sub>2</sub> OH	(E)-3-Cl-бензиліден
240	H	C(O)NH-(S-CH)(4-F-бензил)-3 <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(E)-3-Cl-бензиліден
241	CH <sub>3</sub>	C(O)NH-(S-CH)(4-F-бензил)-3 <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(E)-3-F-бензиліден
242	CH <sub>3</sub>	C(O)NH-CH-(R)-феніл)-CH <sub>2</sub> OH	(E)-3-F-бензиліден
243	CH <sub>3</sub>	C(O)-імідазол-1-іл	(E)-3-F-бензиліден

Спол.	$X_1R_1$	$X_3R_3$	$X_4R_4$
244	CH <sub>3</sub>	C(O)NH-CH-[(S)-4-ОН-бензил]-CH <sub>2</sub> OH	(E)-3-F-бензиліден
245	H	C(O)NH-(R-CH)(4-F-бензил)-3 <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(E)-3-Cl-бензиліден
246	H	C(O)NH-CH-[(S)-4-ОН-бензил]-CH <sub>2</sub> OH	(E)-3-Cl-бензиліден
247	H	C(O)NH-(R-CH)(4-F-бензил)-3 <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(E)-4-Cl-бензиліден
248	CH <sub>3</sub>	C(O)NH-(R-CH)(4-F-бензил)-3 <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(E)-3-F-бензиліден
249	CH <sub>3</sub>	C(O)NH-CH-[(R)-феніл](CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ВН	(E)-3-F-бензиліден
250	H	C(O)NH-CH-[(R)-феніл]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ВН	(E)-3-Cl-бензиліден
251	H	C(O)NH-CH-[(S)-феніл]-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	(S*)-3-Cl-бензил
252	H	C(O)NH-CH-[(S)-феніл]-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	(S*)-3-Cl-бензил
253	H	C(O)NH-CH-[(R)-феніл]-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	(S*)-3-Cl-бензил
254	H	C(O)NH-CH-[(R)-феніл]-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	(R*)-3-Cl-бензил
255	H	(E)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NH-піперидин-1-іл	3-Cl-бензил
256	H	C(O)NH-CH(S-феніл)-CH <sub>3</sub>	3-Cl-бензил
257	H	C(O)NH-CH(R-феніл)-CH <sub>3</sub>	3-Cl-бензил

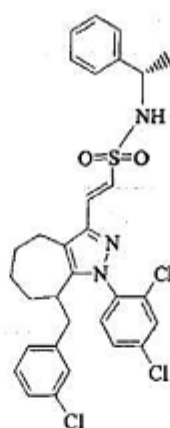
Сполуками формули (I) і їх фармацевтично прийнятними формами є сполуки, вибрані з:



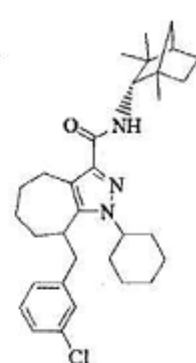
Спол. 1



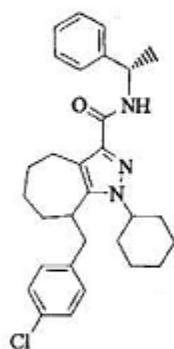
Спол. 2



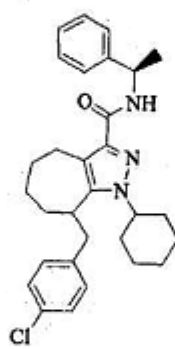
Спол. 3



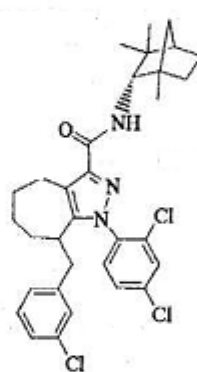
Спол. 4



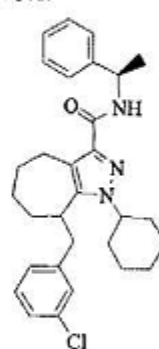
Спол. 5



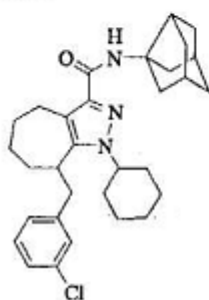
Спол. 6



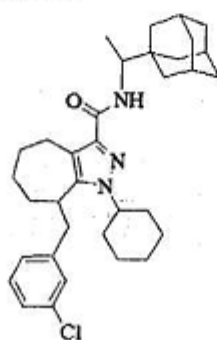
Спол. 7



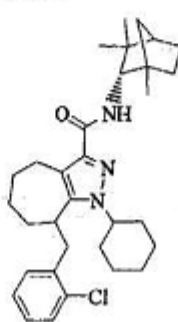
Спол. 8



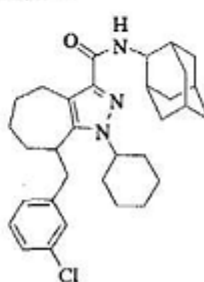
Спол. 9



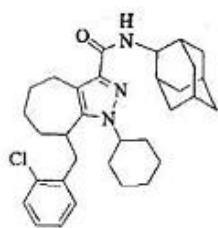
Спол. 10



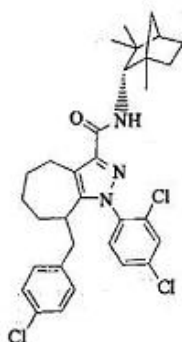
Спол. 11



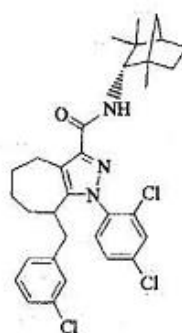
Спол. 12



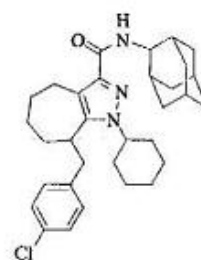
Спол. 13



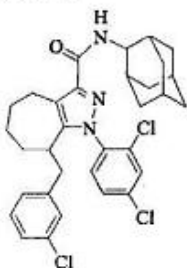
Спол. 14



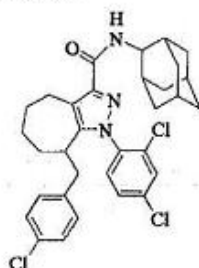
Спол. 15



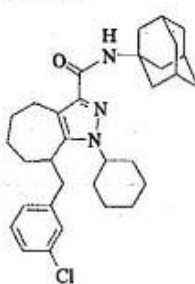
Спол. 16



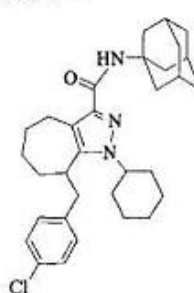
Спол. 17



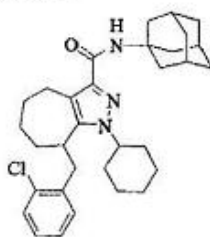
Спол. 18



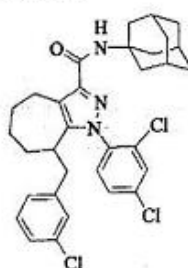
Спол. 19



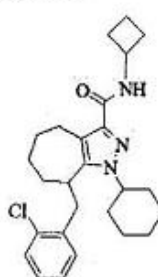
Спол. 20



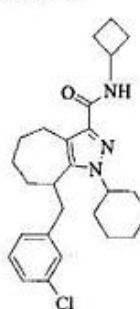
Спол. 21



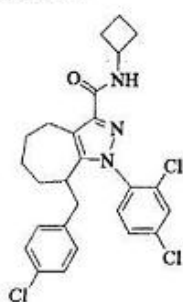
Спол. 22



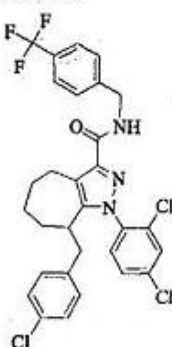
Спол. 23



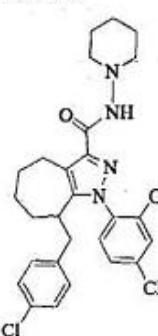
Спол. 24



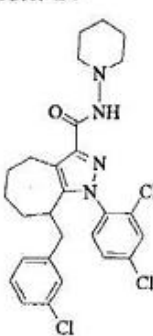
Спол. 25



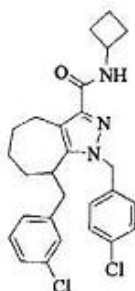
Спол. 26



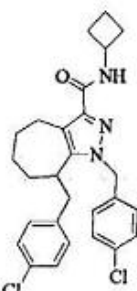
Спол. 27



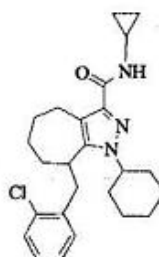
Спол. 28



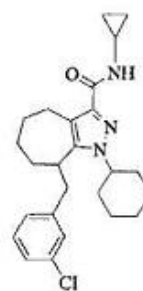
Спол. 29



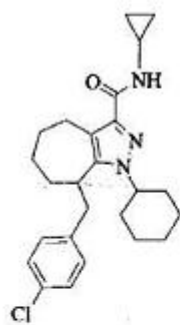
Спол. 30



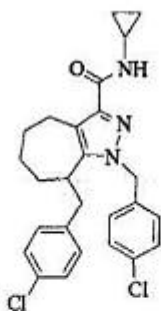
Спол. 31



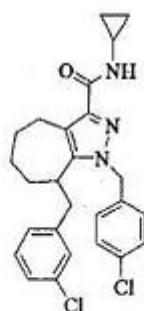
Спол. 32



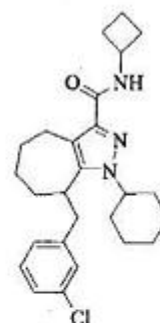
Спол. 33



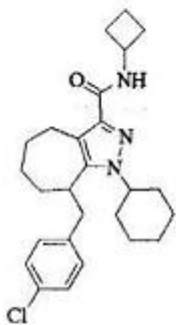
Спол. 34



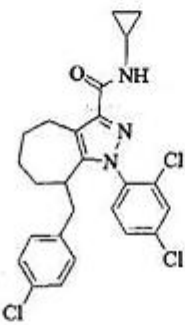
Спол. 35



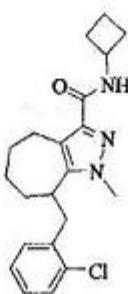
Спол. 36



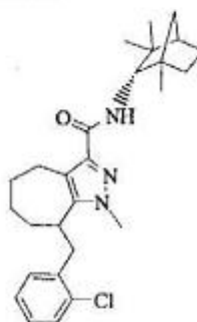
Спол. 37



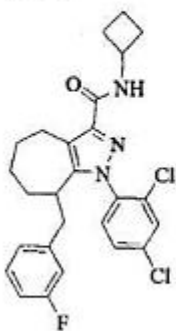
Спол. 38



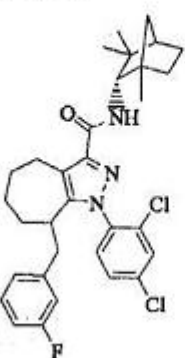
Спол. 39



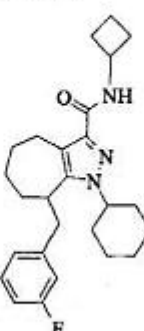
Спол. 40



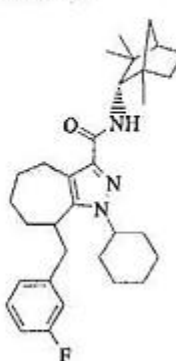
Спол. 41



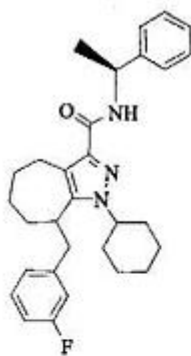
Спол. 42



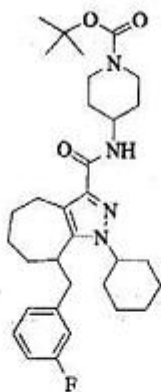
Спол. 43



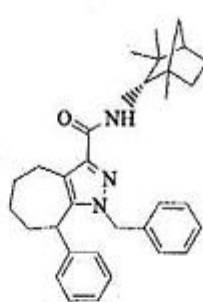
Спол. 44



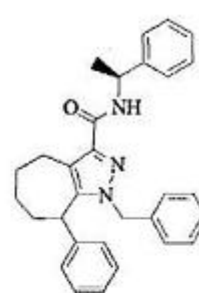
Спол. 45



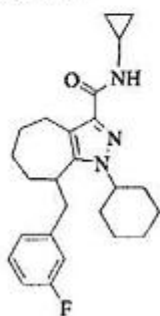
Спол. 46



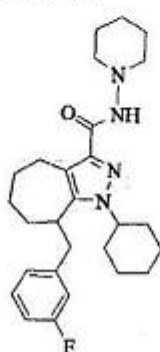
Спол. 47



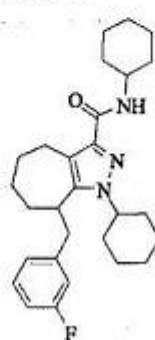
Спол. 48



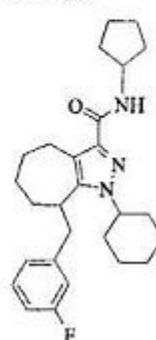
Спол. 49



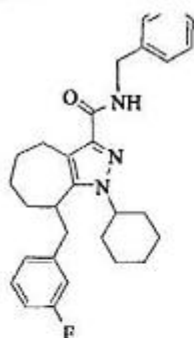
Спол. 50



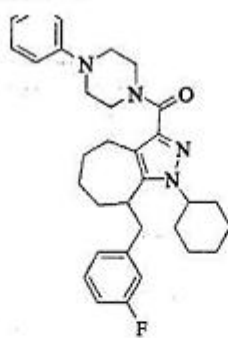
Спол. 51



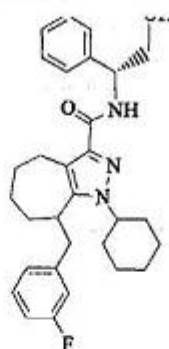
Спол. 52



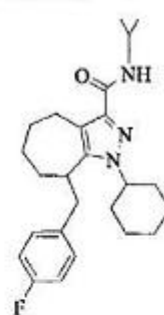
Спол. 53



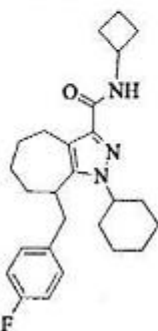
Спол. 54



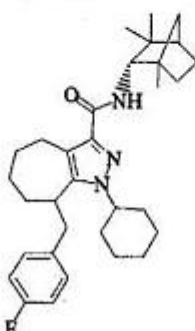
Спол. 55



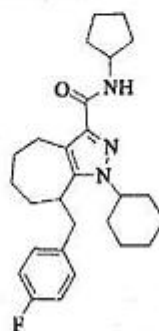
Спол. 56



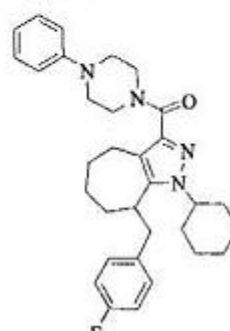
Спол. 57



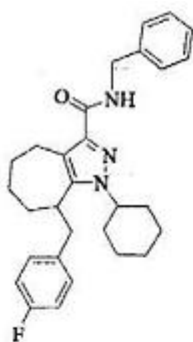
Спол. 58



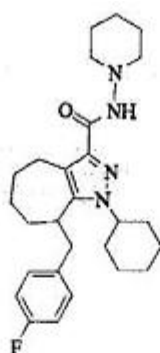
Спол. 59



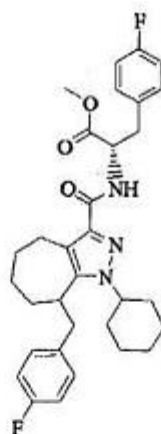
Спол. 60



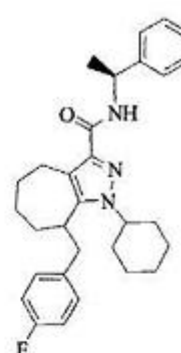
Спол. 61



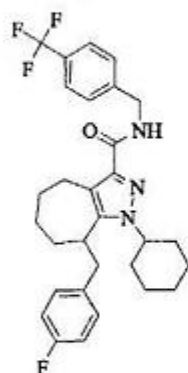
Спол. 62



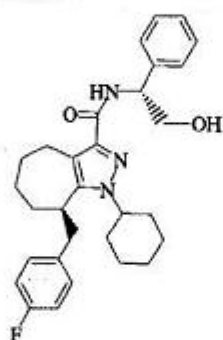
Спол. 63



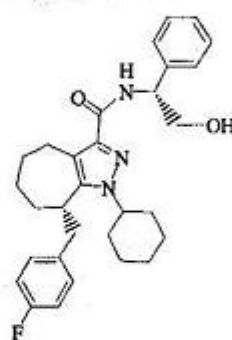
Спол. 64



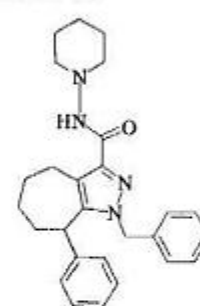
Спол. 65



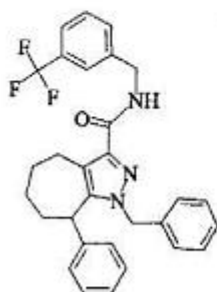
Спол. 66



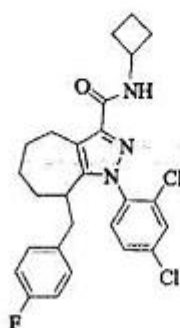
Спол. 67



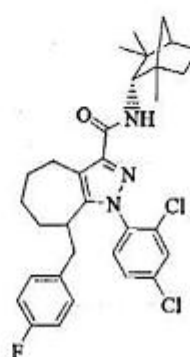
Спол. 68



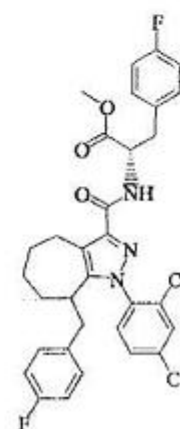
Спол. 69



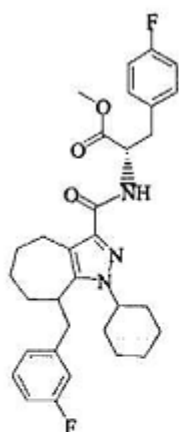
Спол. 70



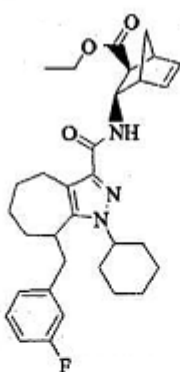
Спол. 71



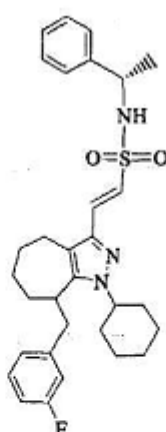
Спол. 72



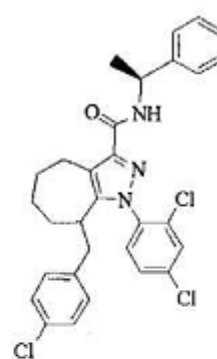
Спол. 73



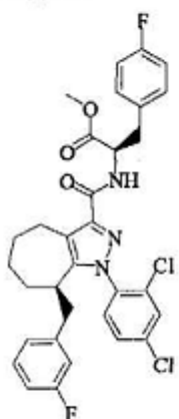
Спол. 74



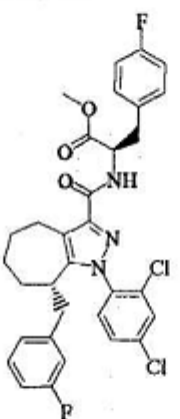
Спол. 75



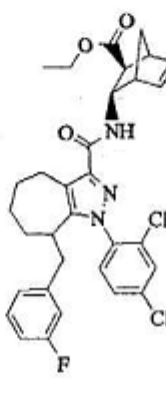
Спол. 76



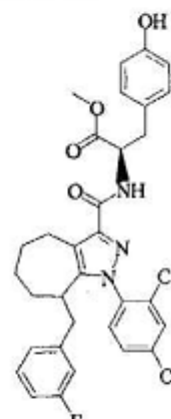
Спол. 77



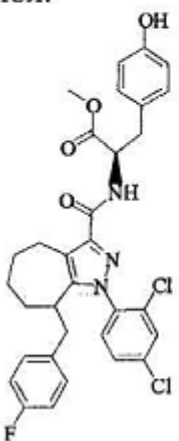
Спол. 78



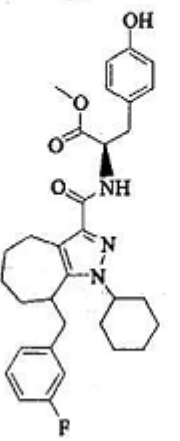
Спол. 79



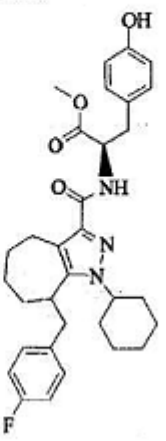
Спол. 80



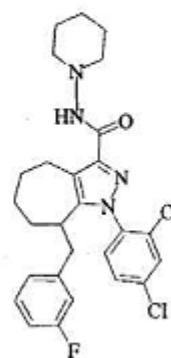
Спол. 81



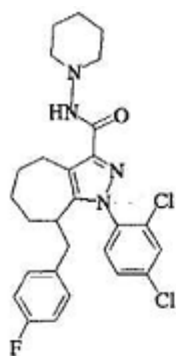
Спол. 82



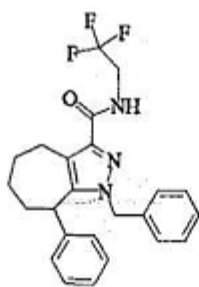
Спол. 83



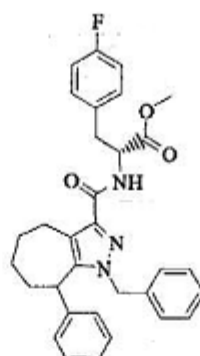
Спол. 84



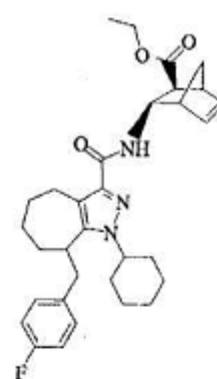
Спол. 85



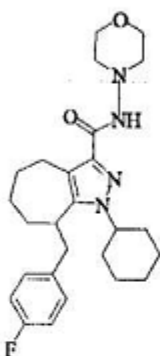
Спол. 86



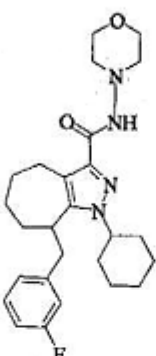
Спол. 87



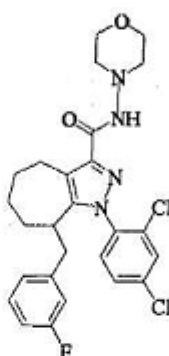
Спол. 38



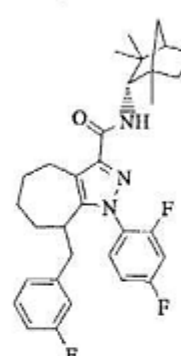
Спол. 89



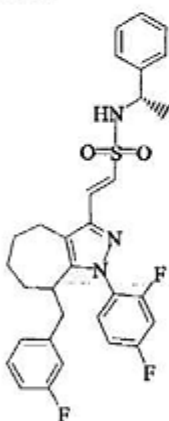
Спол. 90



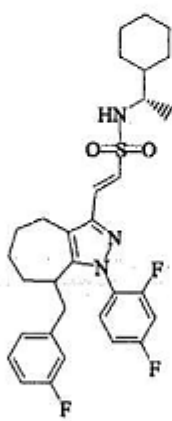
Спол. 91



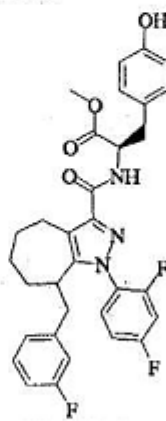
Спол. 92



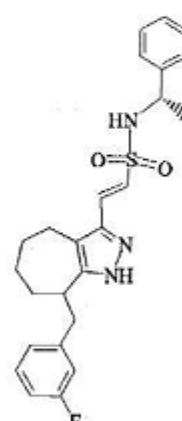
Спол. 93



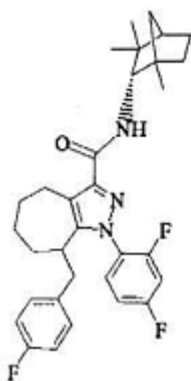
Спол. 94



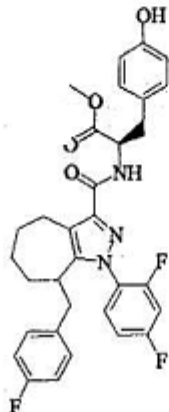
Спол. 95



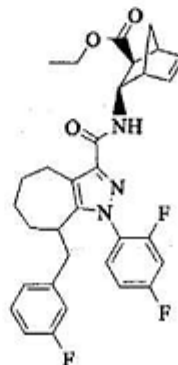
Спол. 96



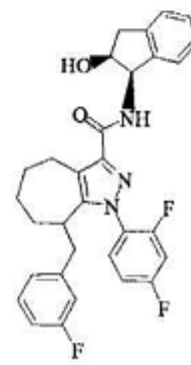
Спол. 97



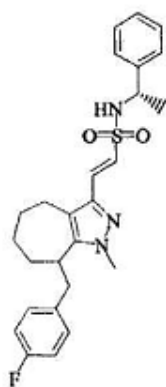
Спол. 98



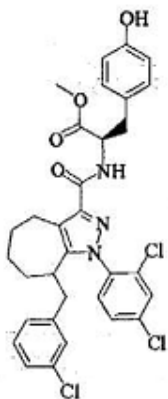
Спол. 99



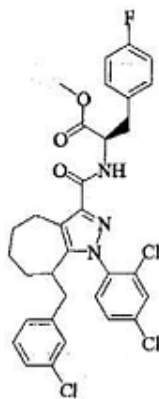
Спол. 100



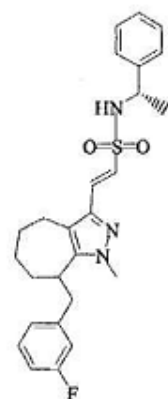
Спол. 101



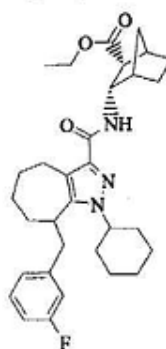
Спол. 102



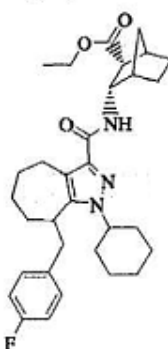
Спол. 103



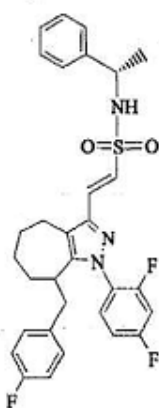
Спол. 104



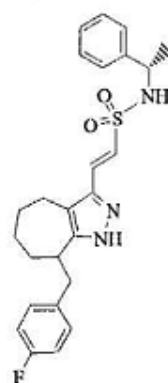
Спол. 105



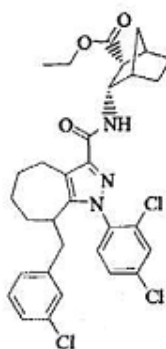
Спол. 106



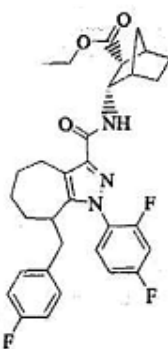
Спол. 107



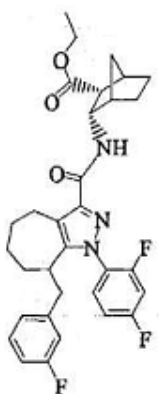
Спол. 108



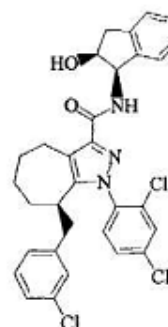
Спол. 109



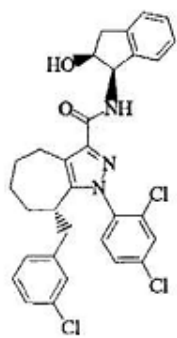
Спол. 110



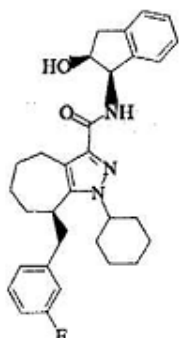
Спол. 111



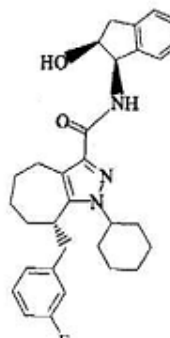
Спол. 112



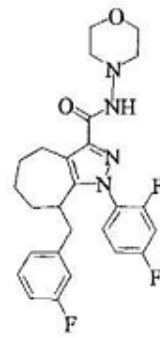
Спол. 113



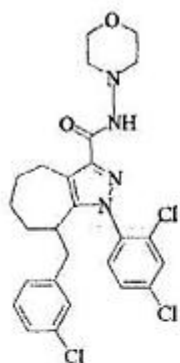
Спол. 114



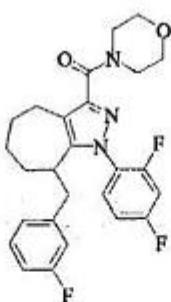
Спол. 115



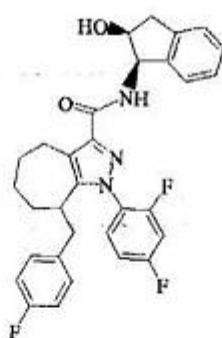
Спол. 116



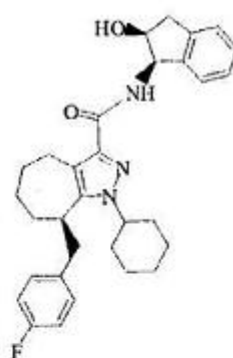
Спол. 117



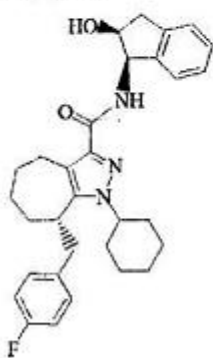
Спол. 118



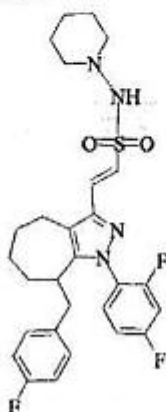
Спол. 119



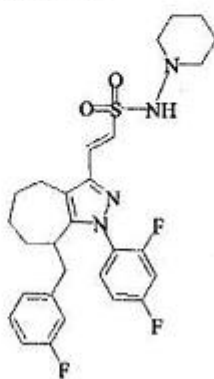
Спол. 120



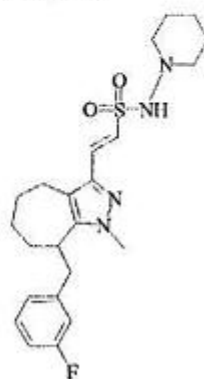
Спол. 121



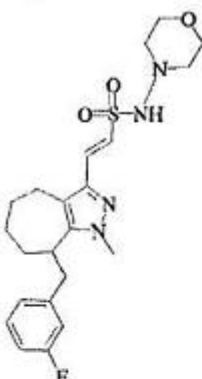
Спол. 122



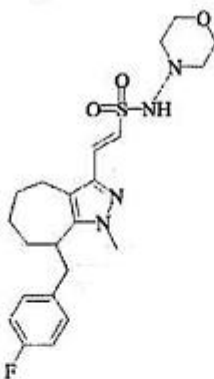
Спол. 123



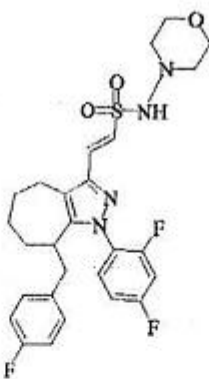
Спол. 124



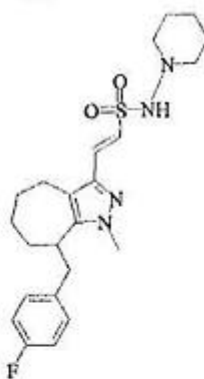
Спол. 125



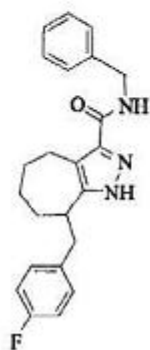
Спол. 126



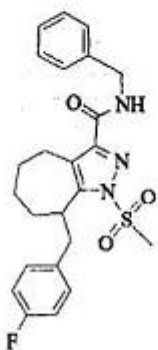
Спол. 127



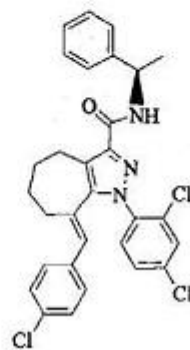
Спол. 128



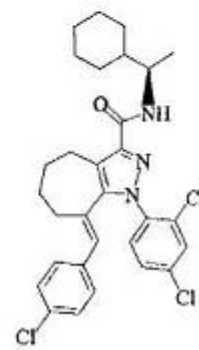
Спол. 129



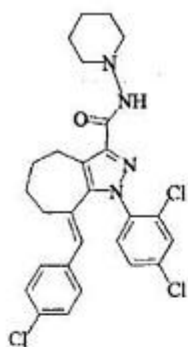
Спол. 130



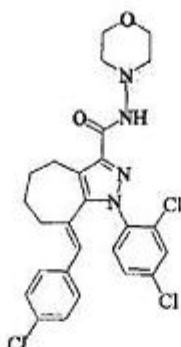
Спол. 131



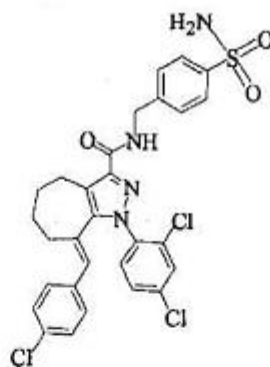
Спол. 132



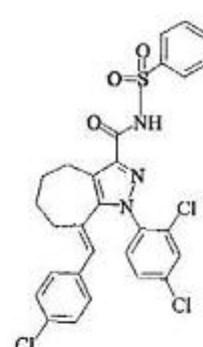
Спол. 133



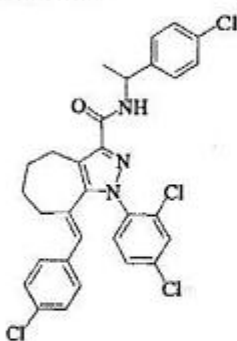
Спол. 134



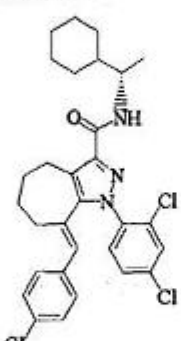
Спол. 135



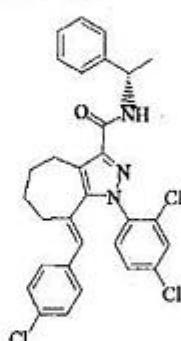
Спол. 136



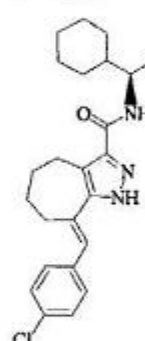
Спол. 137



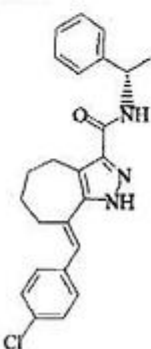
Спол. 138



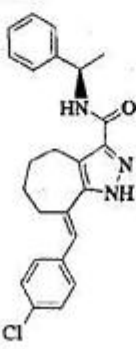
Спол. 139



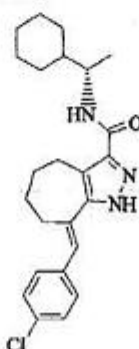
Спол. 140



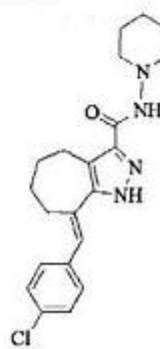
Спол. 141



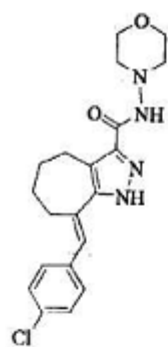
Спол. 142



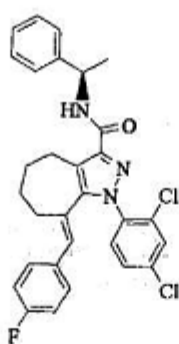
Спол. 143



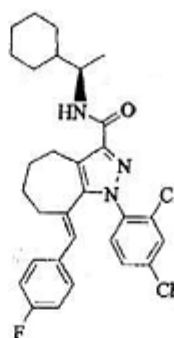
Спол. 144



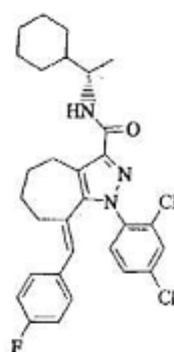
Спол. 145



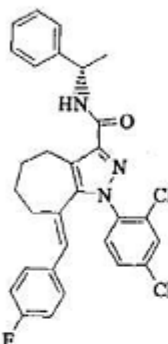
Спол. 146



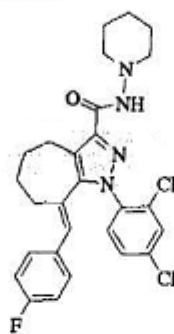
Спол. 147



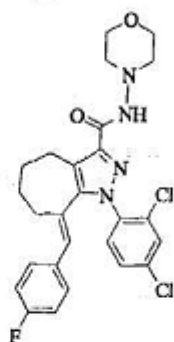
Спол. 148



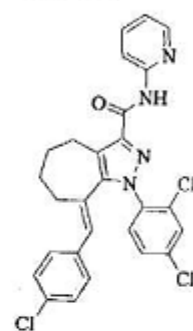
Спол. 149



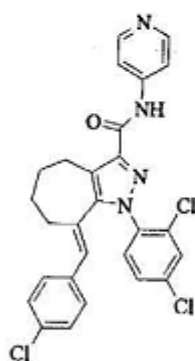
Спол. 150



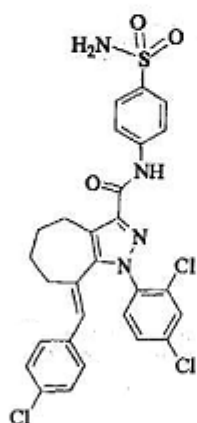
Спол. 151



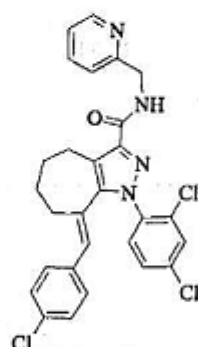
Спол. 152



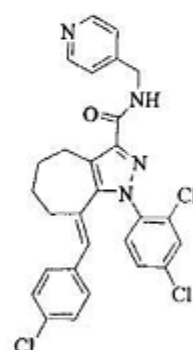
Спол. 153



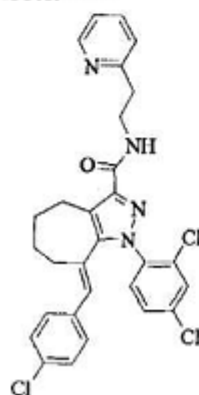
Спол. 154



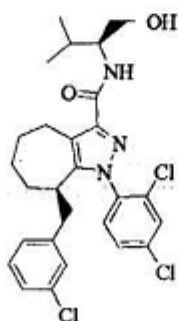
Спол. 155



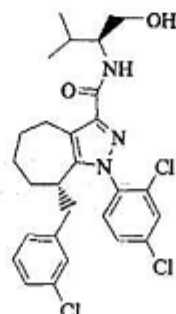
Спол. 156



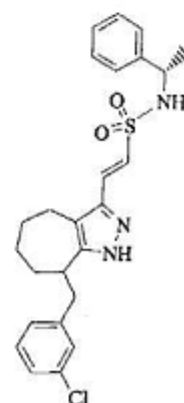
Спол. 157



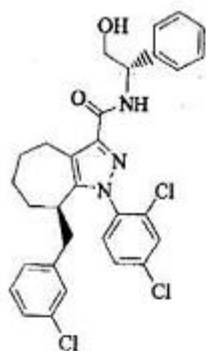
Спол. 158



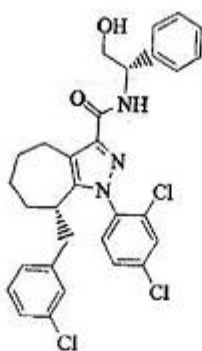
Спол. 159



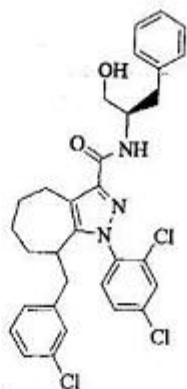
Спол. 160



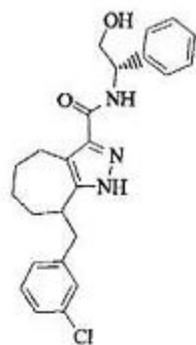
Спол. 161



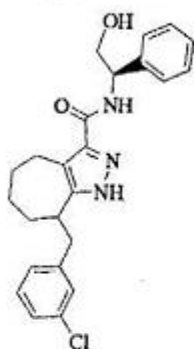
Спол. 162



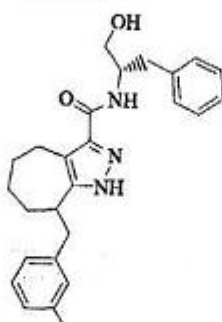
Спол. 163



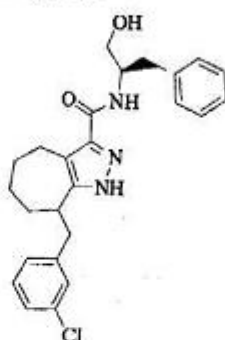
Спол. 164



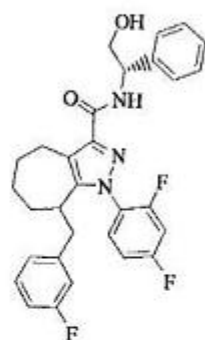
Спол. 165



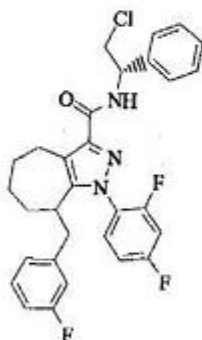
Спол. 166



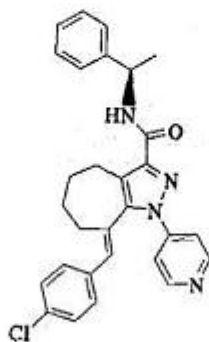
Спол. 167



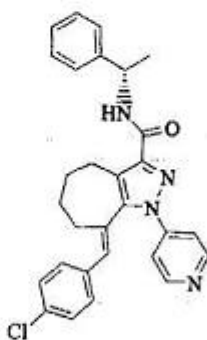
Спол. 168



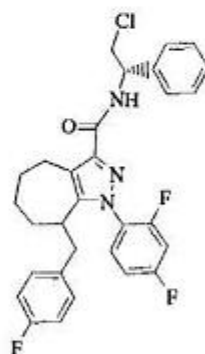
Спол. 169



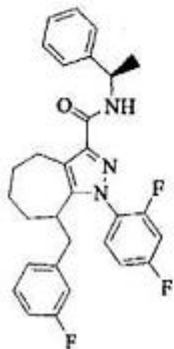
Спол. 170



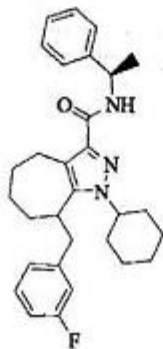
Спол. 171



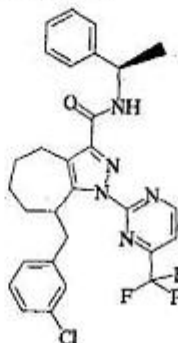
Спол. 172



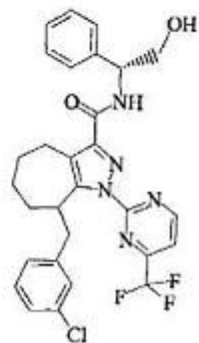
Спол. 173



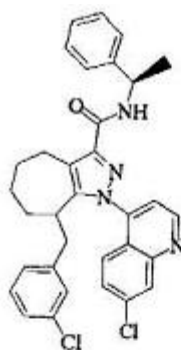
Спол. 174



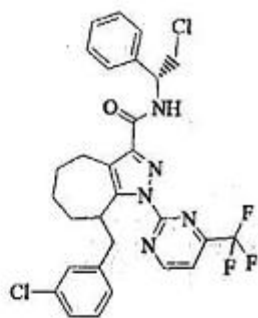
Спол. 175



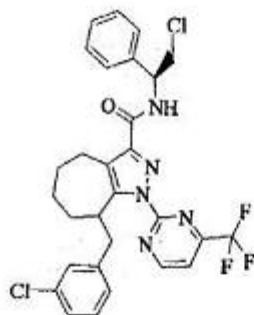
Спол. 176



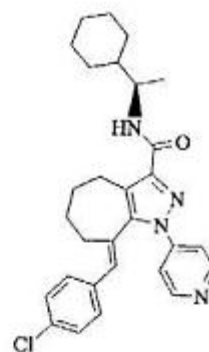
Спол. 177



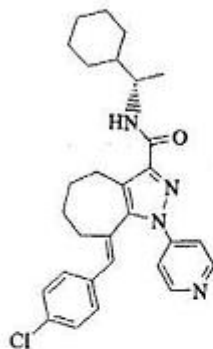
Спол. 178



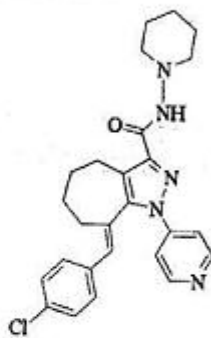
Спол. 179



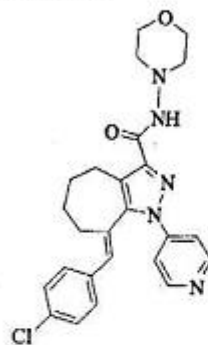
Спол. 180



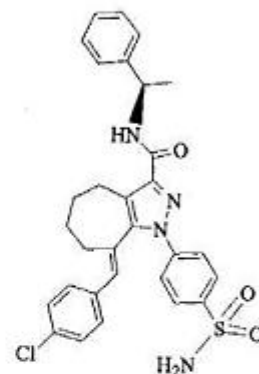
Спол. 181



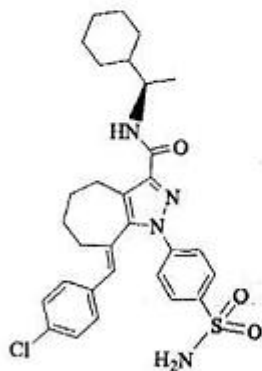
Спол. 182



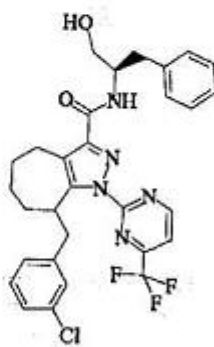
Спол. 183



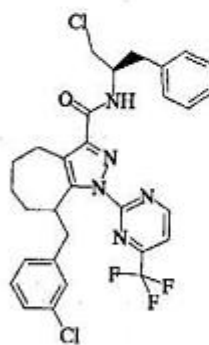
Спол. 184



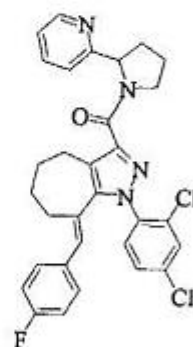
Спол. 185



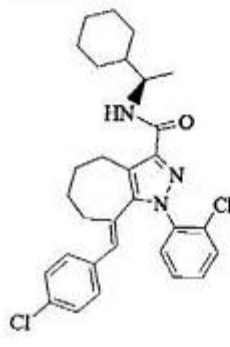
Спол. 186



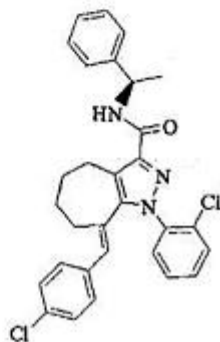
Спол. 187



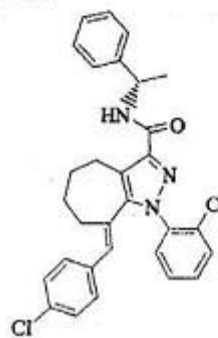
Спол. 188



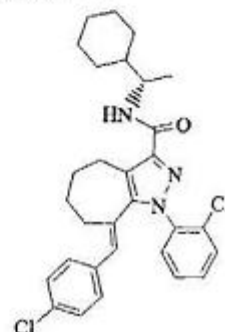
Спол. 189



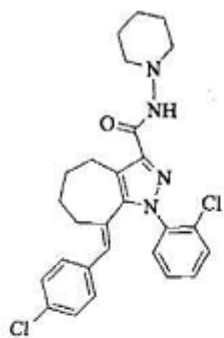
Спол. 190



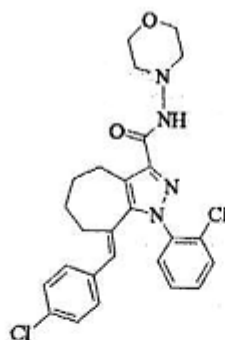
Спол. 191



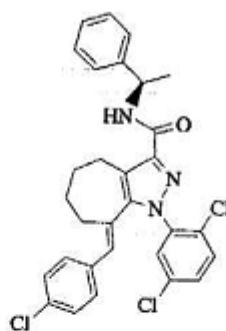
Спол. 192



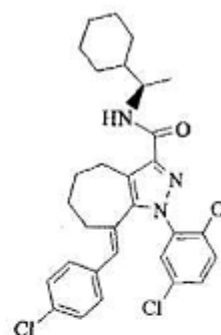
Спол. 193



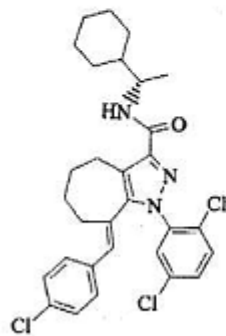
Спол. 194



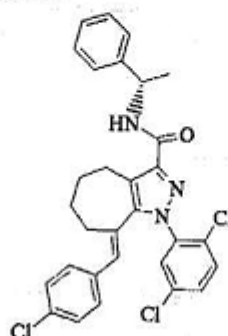
Спол. 195



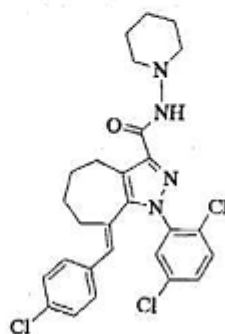
Спол. 196



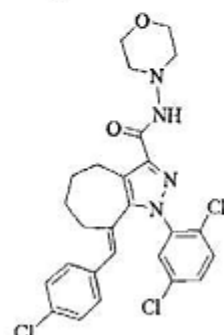
Спол. 197



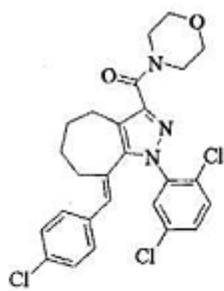
Спол. 198



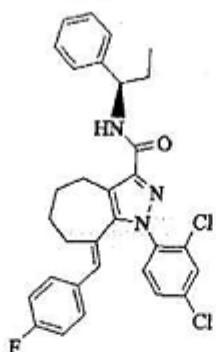
Спол. 199



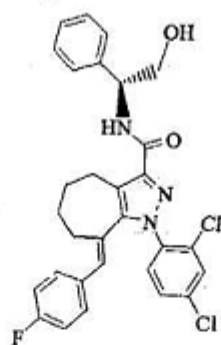
Спол. 200



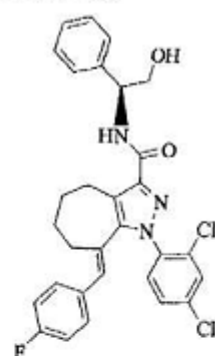
Спол. 201



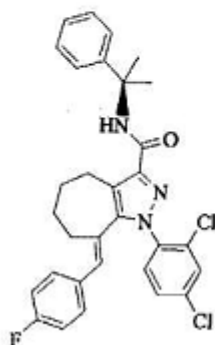
Спол. 202



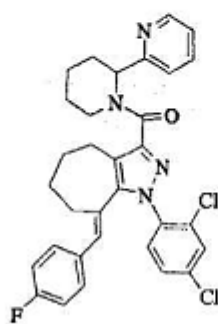
Спол. 203



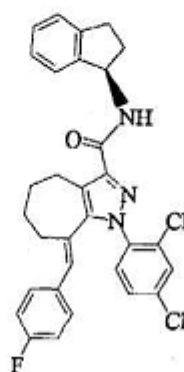
Спол. 204



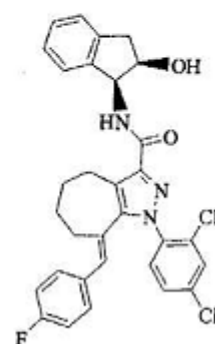
Спол. 205



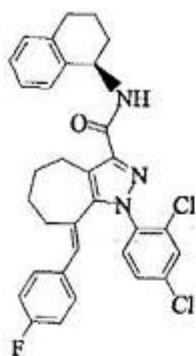
Спол. 206



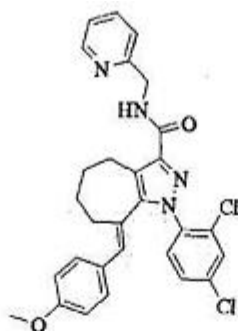
Спол. 207



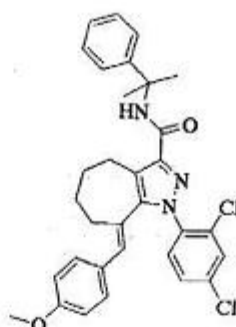
Спол. 208



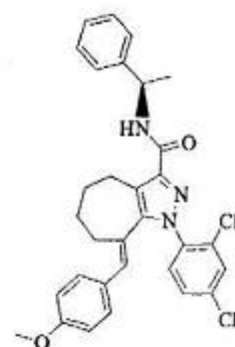
Спол. 209



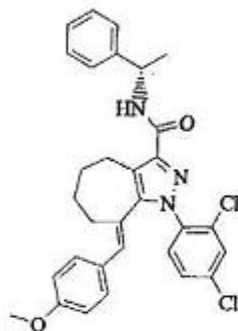
Спол. 210



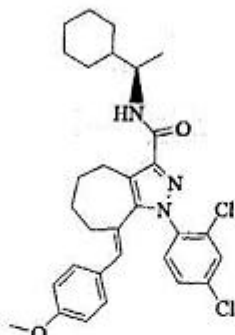
Спол. 211



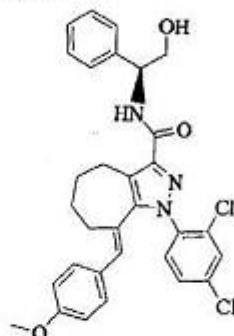
Спол. 212



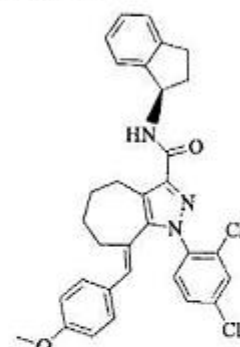
Спол. 213



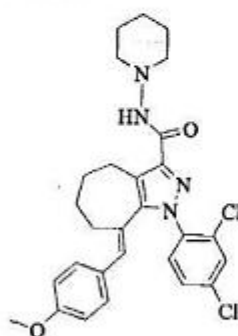
Спол. 214



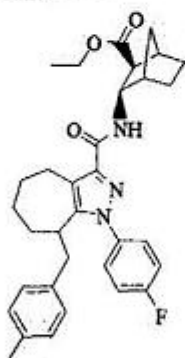
Спол. 215



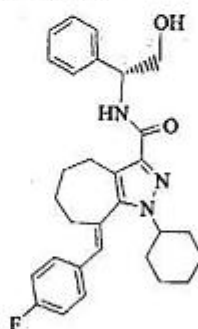
Спол. 216



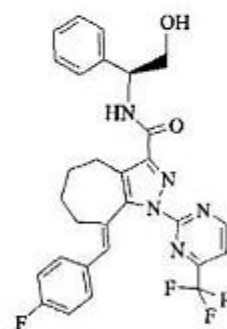
Спол. 217



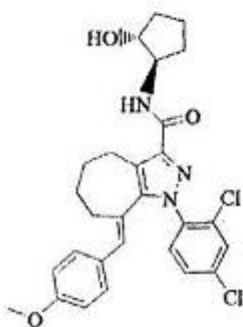
Спол. 218



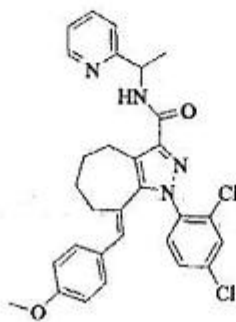
Спол. 219



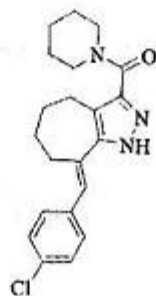
Спол. 220



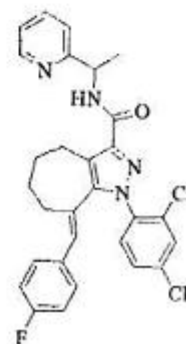
Спол. 221



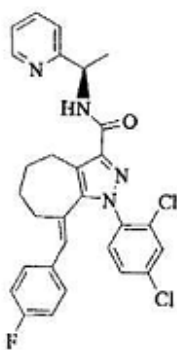
Спол. 222



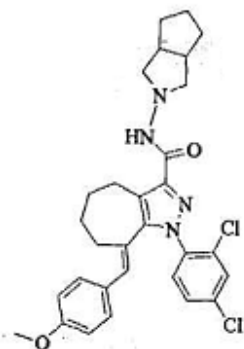
Спол. 223



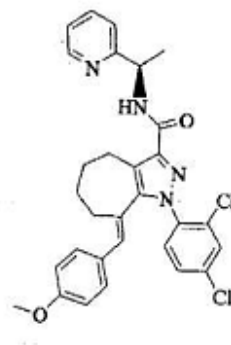
Спол. 224



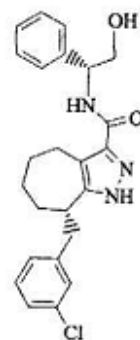
Спол. 225



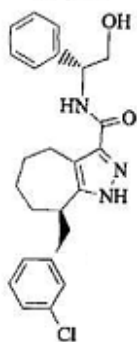
Спол. 226



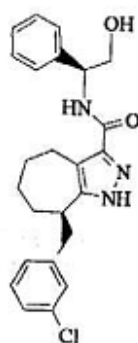
Спол. 227



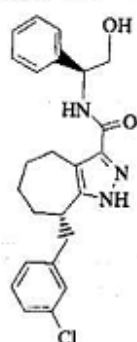
Спол. 228



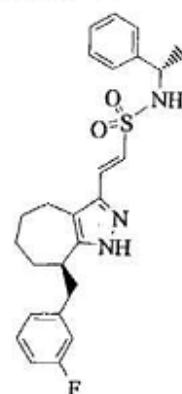
Спол. 229



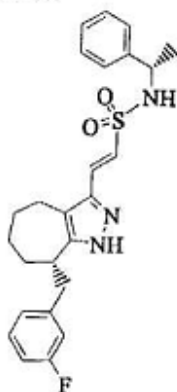
Спол. 230



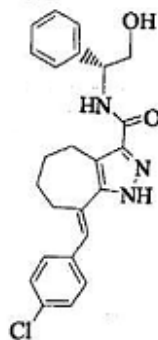
Спол. 231



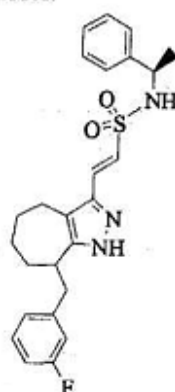
Спол. 232



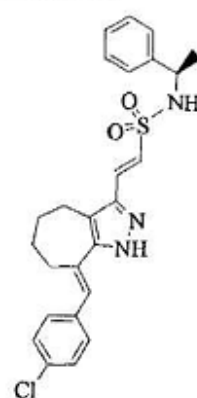
Спол. 233



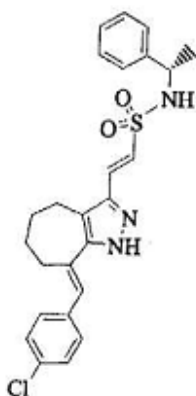
Спол. 234



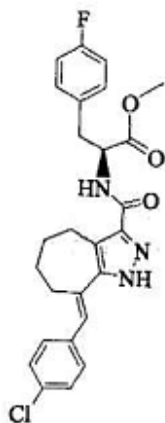
Спол. 235



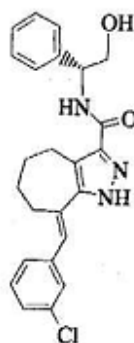
Спол. 236



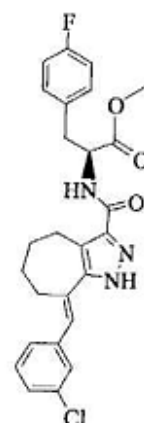
Спол. 237



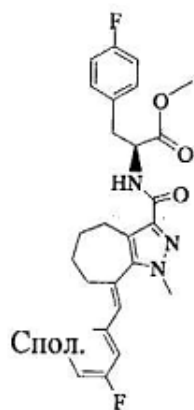
Спол. 238



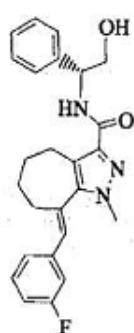
Спол. 239



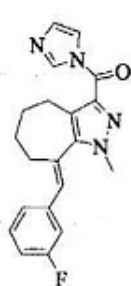
Спол. 240



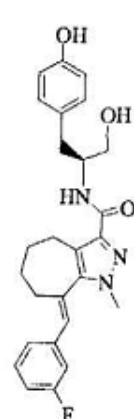
Спол. 241



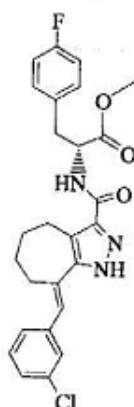
Спол. 242



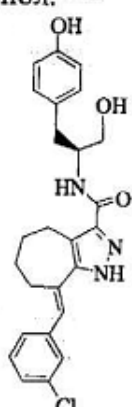
Спол. 243



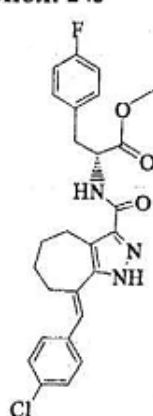
Спол. 244



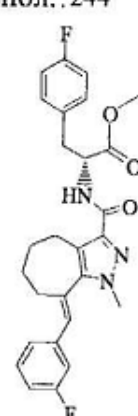
Спол. 245



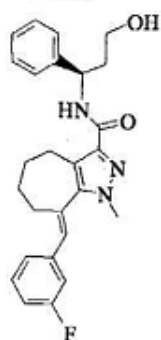
Спол. 246



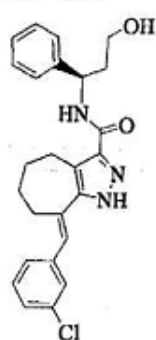
Спол. 247



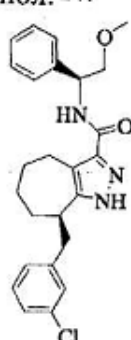
Спол. 248



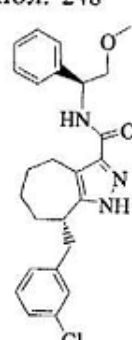
Спол. 249



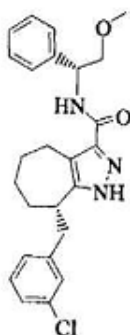
Спол. 250



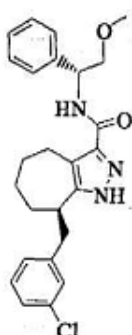
Спол. 251



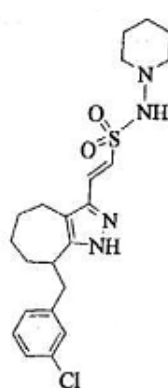
Спол. 252



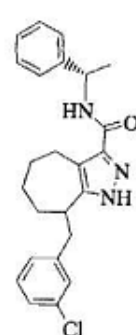
Спол. 253



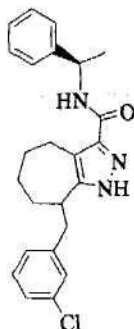
Спол. 254



Спол. 255



Спол. 257



Спол. 258

## Визначення

Використовувані тут терміни мають нижченаведені значення:

5 Термін "алкіл" означає насичений одновалентний вуглеводневий радикал з розгалуженим або прямим ланцюгом, що складається з 1-10 атомів вуглецю. Типовими алкілами є, але не обмежуються ними, метил, етил, пропіл, ізопропіл, н-бутил, трет-бутил, пентил, гексил, гептил і т.п.

10 Термін "нижчий алкіл" означає алкільний радикал, що має від 1 до 4 атомів вуглецю. Положення приєднання може знаходитися в будь-якого атома вуглецю алкілу або нижчого алкілу, а при додатковому заміщенні, такі замісники можуть бути присутнім у будь-якого атома вуглецю.

15 Термін "алкілен" означає насичену двовалентну вуглеводневу єднальну групу з розгалуженим або прямим ланцюгом, що містить від 1 до 10 атомів вуглецю, де зазначена єднальна група утвориться в результаті видалення одного атома водню в кожного з двох атомів вуглецю. Типовими алкіленами є, але не обмежуються ними, метилен, етилен, пропілен, ізопропілен, н-бутилен, трет-бутилен, пентилен, гексилен, гептилен і т.п. Термін "нижчий алкілен" означає алкіленову єднальну групу, що складається з 1-4 атомів вуглецю. Положення приєднання може знаходитися в будь-якого атома вуглецю алкілена або нижчого алкілена, а при додатковому заміщенні, такі замісники можуть бути присутнім у будь-якого атома вуглецю.

20 Термін "алкіліден" означає алкіленову єднальну групу, що складається з 1-10 атомів вуглецю і має щонайменше один подвійний зв'язок, утворений між двома суміжними атомами вуглецю, де зазначена подвійний зв'язок утвориться в результаті видалення одного атома водню в кожного з двох атомів вуглецю. Атоми можуть бути орієнтовані біля подвійного зв'язку або в цис-(E)-, або в транс-(Z)-конформації. Типовими алкіліденами є, але не обмежуються ними, метіліден, вініліден, пропіліден, ізопропіліден, металілен, аліліден (2-пропеніліден), кротилен (2-бутенілен), пренілен (3-метил-2-бутенілен) і т.п. Термін "нижчий алкіліден" означає радикал або єднальну групу, що має від 1 до 4 атомів вуглецю. Положення приєднання може знаходитися в будь-якого атома вуглецю алкілідена або нижчого алкілідена, а при додатковому заміщенні, такі замісники можуть бути присутнім у будь-якого атома вуглецю.

30 Термін "алкокси" означає алкільний, алкіленовий або алкіліденовий радикал, що має від 1 до 10 атомів вуглецю, приєднаних за допомогою атома кисню, де положення приєднання утворюється в результаті видалення атома водню в гідроксидного замісника на вихідному радикалі.

35 Термін "нижчий алкокси" означає алкільний, алкіленовий або алкіліденовий радикал, що складається з 1-4 атомів вуглецю. Типовими нижчими алкокси є, але не обмежуються ними, метокси, етокси, пропокси, бутокси і т.п. При додатковому заміщенні, замісники можуть бути присутнім у будь-якого атома вуглецю алкоксигрупи.

40 Термін "циклоалкіл" означає насичений або частково ненасичений моноциклічний, поліциклічний або місточковий вуглеводневий радикал циклічної системи або єднальну групу. Кільце, що складається з 3-20 атомів вуглецю, може позначатися як C<sub>3-20</sub>циклоалкіл; кільце, що складається з 3-12 атомів вуглецю, може позначатися як C<sub>3-12</sub>циклоалкіл, кільце, що складається з 3-8 атомів вуглецю, може позначатися як C<sub>3-8</sub>циклоалкіл і т.п.

45 Типовими циклоалкілами є, але не обмежуються ними, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексеніл, циклогептил, циклооктил, інданіл, інденіл, 1,2,3,4-тетрагідронафталеніл, 5,6,7,8-тетрагідронафталеніл, 6,7,8,9-тетрагідро-5Н-бензоциклогептеніл, 5,6,7,8,9,10-гексагідробензоциклооктеніл, флуореніл, біцикло[2.2.1]гептил, біцикло[2.2.1]гептеніл, біцикло[2.2.2]октил, біцикло[3.1.1]гептил, біцикло[3.2.1]октил, біцикло[2.2.2]октеніл, біцикло[3.2.1]октеніл, адамантаніл, октагідро-4,7-метано-1Н-інденіл,

октагідро-2,5-метанопенталеніл (також називаний гексагідро-2,5-метанопенталенілом) і т.п. При додатковому заміщенні, замісники можуть бути присутнім у будь-якого атома вуглецю в кільці.

Термін "гетероцикліл" означає насичений, частково ненасичений або ненасичений моноциклічний, поліциклічний або місточковий вуглеводневий радикал циклічної системи або єднальну групу, де щонайменше один атом вуглецю в кільці замінений одним або декількома гетероатомами, незалежно вибраними з N, O або S. Гетероциклічна кільцева система додатково включає циклічну систему, що має від 1 до 4 атомів азоту як члени кільця, або циклічну систему, що має від 0 до 3 атомів азоту як члени кільця, і один атом кисню або сірки як члени кільця. Якщо це допускає валентність, то один або два суміжних атоми як члени кільця можуть бути гетероатомами, де одним гетероатомом є атом азоту, а іншої вибраний з N, O або S. Гетероциклічний радикал утвориться в результаті видалення одного атома водню в одного атома вуглецю або азоту в кільці. Гетероциклічна єднальна група утворюється в результаті видалення двох атомів водню в кожного або атома вуглецю, або азоту в кільці.

Типовими гетероциклілами є, але не обмежуються ними, фурил, тієніл, 2H-пірол, 2-піролініл, 3-піролініл, піролідиніл, піроліл, 1,3-діоксоланіл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, 2-імідазолініл (також називаний 4,5-дигідро-1H-імідазолілом), імідазолідиніл, 2-піразолініл, піразолідиніл, піразоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, оксадіазоліл, триазоліл, тіадіазоліл, тетразоліл, 2H-піран, 4H-піран, піридиніл, піперидиніл, 1,4-діоксаніл, морфолініл, 1,4-дитіаніл, тіоморфолініл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, піперазиніл, азебаніл, індолізиніл, індоліл, ізоіндоліл, 3H-індоліл, індолініл, бензо[b]фурил, бензо[b]тієніл, 1H-індазоліл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, пуриніл, 4H-хінолізиніл, хінолініл, ізохінолініл, цинолініл, фталазиніл, хіназолініл, хіноксалініл, 1,8-нафтиридиніл, птеридиніл, хінуклідиніл, гексагідро-1,4-діазепініл, 1,3-бензодіоксоліл (також відомий як 1,3-метилендіоксифеніл), 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксиніл (також відомий як 1,4-етилендіоксифеніл), бензодигідрофурил, бензотетрагідропіраніл, бензодигідротієніл, 5,6,7,8-тетрагідро-4H-циклогепта(b)тієніл, 5,6,7-тригідро-4H-циклогекса(b)тієніл, 5,6-дигідро-4H-циклопента(b)тієніл, гексагідроциклопента[c]піроліл, 2-азабіцикло[2.2.1]гептил, 1-азабіцикло[2.2.2]октил, 8-азабіцикло[3.2.1]октил, 7-окса-біцикло[2.2.1]гептил і т.п.

Термін "арил" означає ненасичений, зі сполученими  $\pi$ -електронами моноциклічний або поліциклічний вуглеводневий радикал циклічної системи або єднальну групу, що складаються з 6, 9, 10 або 14 атомів вуглецю. Арильний радикал утворюється в результаті видалення одного атома водню в одного атома вуглецю в кільці. Ариленова єднальна група утвориться в результаті видалення двох атомів водню в двох атомів вуглецю в кільці. Типовими арилами є, але не обмежуються ними, феніл, нафталеніл, азуленіл, антраценіл і т.п.

Термін "алкілсульфоніламіно" означає єднальну групу формули -алкіл-SO<sub>2</sub>NH-.

Термін "алкілкарбамоїл" означає єднальну групу формули -алкіл-C(O)NH-.

Термін "аміно" означає радикал формули -NH<sub>2</sub> або єднальну групу формули -NH-.

Термін "аміносульфоніл" означає радикал формули -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

Термін "арилалкокси" означає радикал формули -O-алкіл-арил.

Термін "арилокси" означає радикал формули -O-арил.

Термін "карбамоїл" означає радикал формули -C(O)NH<sub>2</sub>.

Термін "карбамоїлалкіл" означає радикал формули -C(O)NH-алкіл або -C(O)N(алкіл)<sub>2</sub>.

Термін "карбонілалкокси" означає радикал формули -C(O)O-алкіл.

Термін "карбокси" означає радикал формули -COOH або -CO<sub>2</sub>H.

Термін "галогено" або "галоген" означає фтор, хлор, або бром іод.

Термін "нижчий алкіламіно" означає радикал формули -NH-алкіл або -N(алкіл)<sub>2</sub>.

Термін "нижчий алкіламіносульфоніл" означає радикал формули -SO<sub>2</sub>NH- алкіл або -SO<sub>2</sub>N(алкіл)<sub>2</sub>.

Термін "нижчий алкілсульфоніл" означає радикал формули -SO чи 2-алкіл -C(O)N(алкіл)<sub>2</sub>.

Термін "заміщений" означає, що один або декілька атомів водню на основній молекулі заміщені одним або декількома або радикалами однієї або декількома єднальними групами, де зазначена єднальна група, відповідно до визначення, також є заміщеною. Для фахівців у даній галузі очевидно, що оптимальна здатність до заміщення атома водню конкретним радикалом або конкретно єднальною групою приводить до утворення хімічно стабільної основної молекули.

Термін "залежно вибраний" означає, що один або трохи замісників присутні у визначеній комбінації (наприклад, у вигляді груп замісників, в основному, представлених у таблиці).

Номенклатура замісників, використовувана в описі даного винаходу, привласнена цим замісникам відповідно до правил присвоєння номенклатури, добре відомими фахівцям (наприклад, відповідно до ІЮПАК).

Фармацевтичні форми

Сполуки відповідно до винаходу можуть бути присутнім у формі фармацевтично прийнятних солей. Використовуваний у медицині термін "фармацевтично прийнятні солі" сполук відповідно до винаходу означає нетоксичні кислотні/аніонні або основні/катионні сольові форми.

Придатними фармацевтично прийнятними солями сполук відповідно до винаходу є кислотно-адитивні солі, що можуть бути, наприклад, одержані шляхом змішування розчину сполуки відповідно до винаходу з розчином фармацевтично прийнятною кислоти, такий як хлористоводнева кислота, сірчана кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, бурштинова кислота, оцтова кислота, бензойна кислота, лимонна кислота, винна кислота, вугільна кислота або фосфорна кислота.

Крім того, якщо сполуки відповідно до винаходу містять кислотну групу, то придатними фармацевтично прийнятними солями цих сполук можуть бути солі лужних металів, наприклад, солі натрію або калію; солі лужноземельних металів, наприклад, солі кальцію або магнію; і солі, утворені придатними органічними лігандами, наприклад, солі четвертинного амонію. Так, наприклад, репрезентативними фармацевтично прийнятними солями є такі солі як ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бікарбонат, бісульфат, бітарtrat, борат, бромід, сіль кальцію, камзилат (або камфорсульфонат), карбонат, хлорид, клавуланат, цитрат, дигідрохлорид, едетат, фумарат, глюконат, глутамат, гідрабамін, гідробромін, гідрохлорид, іодид, ізотіонат, лактат, малат, малеат, манделат, мезилат, нітрат, олеат, памоат, пальмітат, фосфат/дифосфат, саліцилат, стеарат, сульфат, сукцинат, тартрат, тозилат.

В обсяг даного винаходу також входять проліки і метаболіти сполук відповідно до винаходу. Загалом, такі проліки і метаболіти являють собою функціональні похідні зазначених сполук, що легко перетворюються *in vivo* в активну сполуку.

Так, наприклад, термін "уведення", використовуваний у способах лікування відповідно до винаходу, включає засоби для лікування, ослаблення або попередження синдрому, розладу або захворювання, описаних тут, з використанням конкретно описаної сполуки або сполуки, або її проліків, або метаболіту, що, як очевидно, повинні входити в обсяг даного винаходу, хоча вони конкретно не зазначені в описі деяких сполук відповідно до винаходу.

Термін "проліки" означає фармацевтично прийнятну форму функціональної похідної сполуки відповідно до винаходу (або її солі), де зазначеними проліками може бути: 1) відносно активний попередник, що *in vivo* перетворюється в активний пролікарський компонент; 2) відносно неактивний попередник, що *in vivo* перетворюється в активний пролікарський компонент; або 3) відносно менш активний компонент сполуки, що, потрапляючи в організм, повідомляє даній сполуці терапевтичну біологічну активність (тобто, стає метаболітом). Стандартні методи добору й одержання придатних проліків описані, наприклад, у посібнику "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Термін "метаболіт" означає фармацевтично прийнятну форму метаболічної похідної сполуки відповідно до винаходу (або її солі), де похідна являє собою відносно менш активний компонент сполуки, що, потрапляючи в організм, повідомляє даній сполуці терапевтичну біологічну активність.

У даному винаході розглядаються сполуки різних ізомерів і їх сумішей. Термін "ізомер" означає сполуки, що мають той самий сполуку і молекулярну масу, але відрізняються один від одного своїми фізичними і/або хімічними властивостями. Такі речовини мають атоми того самого порядкового номера і типу, але відрізняються по своїй структурі. Таке структурне розходження може полягати в будові (геометричні ізомери) і в здатності обертати площину поляризації світла (стереоізомери).

Термін "стереоізомер" означає ізомери, що є ідентичними по своїй будові, але відрізняються розташуванням своїх атомів у просторі. Енантіомери і діастереомери являють собою стереоізомери, у яких асиметрично заміщений атом вуглецю діє як хіральний центр. Термін "хіральний" стосується молекул, дзеркальні зображення яких не можуть бути сполучені, що вказує на відсутність у них осі і або площини центра симетрії. Термін "енантіомер" означає одну з пари молекул, дзеркальні зображення яких не сполучаються один з одним. Термін "діастереомер" означає стереоізомери, що не є дзеркальними відображеннями один одного. Символи "R" і "S" означають конфігурацію замісників навколо хірального(их) атома(ів) вуглецю. Символи "R\*" і "S\*" означають відносну конфігурацію замісників навколо хірального(их) атома(ів) вуглецю.

Терміни "рацемат" або "рацемічна суміш" означають сполуку, що складається з двох енантіомерів, що є присутньою у еквімолярних кількостях, де зазначена сполука не має оптичну активність. Термін "оптична активність" означає ступінь, з яким хіральна молекула або нерацемічна суміш хіральних молекул обертає площину поляризованого світла.

Термін "геометричний ізомер" означає ізомери, що відрізняються орієнтацією атомів-замісників стосовно вуглець-вуглецевого подвійного зв'язку, до циклоалкільного кільця або до містечкової біциклічної системи. Атоми-замісники (не є Н), що є присутнім на кожній стороні вуглецевого подвійного зв'язку, можуть знаходитися в Е- або Z-конфігурації. У "Е"-конфігурації (замісники розташовані з протилежних сторін) або в конфігурації типу "крісло", замісники знаходяться з протилежних сторін стосовно вуглець-вуглецевого подвійного зв'язку; у "Z"-конфігурації (замісники розташовані з однієї сторони) або в конфігурації типу "ванна", замісники орієнтовані з однієї сторони стосовно вуглець-вуглецевого подвійного зв'язку. Атоми-замісники (не є Н), приєднані до карбоциклічного кільця, можуть знаходитися в цис- або транс-конфігурації. У цис-конфігурації, замісники розташовані з однієї сторони стосовно площини кільця; у транс-конфігурації, замісники розташовані з протилежних сторін стосовно площини кільця. Сполуки, що мають суміш "цис"- і "транс"-молекул, називаються "цис"/"транс"-сполуками. Атоми-замісники (не є Н), приєднані до містечкової біциклічної системи, можуть знаходитися в "ендо"- або "екзо"-конфігурації. У "ендо"-конфігурації, замісники приєднані до містка в точці його початку (не в головній частині містка) у напрямку до більш великого з двох наявних містків; у "екзо"-конфігурації, замісники приєднані до містка в точці його початку в напрямку до меншого з двох наявних містків.

Слід зазначити, що різні стереоізомери замісників, їх геометричні ізомери і їх суміші, використовувані для одержання сполук відповідно до винаходу, або є комерційно доступними, або вони можуть бути одержані шляхом синтезу з комерційно доступних вихідних речовин, або вони можуть бути одержані у вигляді сумішей ізомерів, а потім ця суміш може бути розділена на окремі ізомери методами, добре відомими фахівцю в даній галузі.

Позначення ізомерів "R", "S", "S\*", "R\*", "E", "Z", "цис" "транс", "екзот" і "ендо" використовуються тут для вказівки конфігурації(й) атомів стосовно основної молекули і визначені в науковій літературі (IUPAC Recommendations for Fundamental Stereochemistry (Section E), Pure Appl. Chem., 1976,45:13-30).

Сполуки відповідно до винаходу можуть бути одержані у вигляді окремих ізомерів шляхом проведення ізомер-специфічного синтезу або шляхом виділення із суміші ізомерів. Стандартні методи поділу включають одержання вільної основи кожного ізомеру ізомерної пари з використанням оптично активної солі (з наступною фракціонованою кристалізацією і регенерацією вільної основи), одержання складного ефіру або амідів кожного з ізомерів ізомерної пари (з наступним хроматографічним поділом і видаленням хірального компонента) або поділ ізомерної суміші або вихідної речовини, або кінцевого продукту за допомогою препаративної ТШХ (тонкошарової хроматографії) або на хіральному ВЕРХ-колони.

Крім того, сполуки відповідно до винаходу можуть мати одну або декілька поліморфних або аморфних кристалічних форм, і такі форми входять в обсяг даного винаходу. Крім того, деякі з цих сполук можуть утворювати сольвати з водою (тобто, гідрати), або зі звичайними органічними розчинниками, і такі сольвати також входять в обсяг даного винаходу.

При здійсненні кожного зі способів одержання сполук відповідно до винаходу може виявитися необхідним і/або бажаним захист чутливих або реакційноздатних груп кожної з цих молекул. Такий захист може бути досягнутий з використанням стандартних захисних груп, наприклад, груп, описаних у публікації *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; і T.W. Green & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991. Захисні групи можуть бути вилучені в придатній наступній стадії методами, відомими фахівцям.

#### Терапевтичне застосування

Канабіноїдні рецептори CB1 і CB2 належать до сімейства рецепторів, сполучених з G-білком, (GPCR), до суперсімейства рецепторів, що мають характерний патерн із семи трансмембранних доменів, і які інгібують кальцієві канали N-типу і/або аденілатциклаз, що інгібують кальцієві канали Q-типу.

Рецептори CB1 присутні в ЦНС і переважно експресуються в зонах головного мозку, відповідальних за пам'ять і рухову здатність, таких як гіпокамп (відповідальний за пам'ять), мозочок (координуючий рухову функцію, поставу і стан рівноваги), базальні ядра (регулюючи рухову функцію), гіпоталамус (регулюючи температуру тіла, вивільнення нейроендокринних клітин, апетит), спинний мозок (регулюючи ноцицептивну дію), кора головного мозку (відповідальна за блювання) і периферичні зони, такі як лімфоїдні органи (відповідальні за клітинно-опосередкований і уроджений імунітет), клітини гладких м'язів судин (відповідальні за кров'яний тиск), шлунково-кишковий тракт (відповідальний за природну протизапальну дію в шлунку й у стравоході, дванадцятипалій кишці, худій кишці, клубовій кишці й у товстій кишці, і регулюючий перистальтику стравоходу і шлунково-кишкову перистальтику), клітини гладких

м'язів легень (відповідальні за бронходилатацію) і ресничне тіло ока (відповідальне за внутрішньоочний тиск).

Рецептори CB2 експресуються, головним чином, у периферичних органах, а саме, у лімфоїдній тканині (відповідальній за клітинно-опосередкований і уроджений імунітет), у периферичних нервових закінченнях (у периферичній нервовій системі), в імунних клітинах селезінки (модуючих імунну систему) і в сітківці (відповідальній за внутрішньоочний тиск). мРНК CB2 є присутнім у ЦНС у клітинах-зернах мозочка (координуючих рухову функцію).

Фармакологічні і фізіологічні дані також дозволяють припустити, що можуть існувати канабіноїдні рецептори інших підтипів, що ще будуть клоновані й охарактеризовані.

У випадку, коли відомо, що активація або інгібування рецепторів CB зв'язані з різними синдромами, розладами або захворюваннями, то потенційними галузями їх клінічного застосування є, але не обмежуються ними, регуляція апетиту, регуляція метаболізму, лікування діабету, зниження внутрішньоочного тиску, асоційованого з глаукомою, лікування порушення соціальної адаптації і розладів настрою, лікування розладів, асоційованих із нападами, лікування розладів, викликаних зловживанням речовинами, поліпшення здатності до навчання, поліпшення пізнавальної здатності і пам'яті, регулювання скорочення органів і м'язових спазмів, лікування кишкових розладів, лікування респіраторних захворювань, лікування розладів, асоційованих з порушенням рухової активності або розладів рухового апарата, лікування імунних розладів і запальних розладів, регуляція клітинного росту, усунення болю, застосування як нейропротективного засобу і т.п.

Таким чином, модулятори канабіноїдних рецепторів, включаючи сполуки формули (I) або (Ia) відповідно до винаходу, є корисними для лікування, ослаблення або попередження синдрому, розладу або захворювання, асоційованого з канабіноїдним рецептором, включаючи, але не обмежуючись ними, діабет, внутрішньоочний тиск, асоційований із глаукомою, біль, порушення соціальної адаптації і розладу настрою, розлади, асоційовані з нападами, розлади, викликані зловживанням речовинами, порушення здатності до навчання, пізнавальної здатності і/або пам'яті, кишкові розлади, респіраторні захворювання, розлади, асоційовані з порушенням рухової активності, розлади рухового апарата, імунні розлади або запальні розлади, а також контролювання апетиту, регулювання метаболізму, контролювання скорочення органів і м'язових спазмів, посилення здатності до навчання, пізнавальної здатності і/або пам'яті, регулювання клітинного росту, забезпечення нейропротекції і т.п.

Даний винахід стосується способу лікування, ослаблення або попередження синдрому, розладу або захворювання, опосередкованого канабіноїдним рецептором, в індивідуума, що потребує цього, де зазначений спосіб включає стадію введення зазначеному індивідууму ефективної кількості сполуки формули (I).

Даний винахід стосується способу лікування, ослаблення або попередження синдрому, розладу або захворювання, опосередкованого канабіноїдним рецептором, в індивідуума, що потребує цього, де зазначений спосіб включає стадію введення зазначеному індивідууму ефективної кількості сполуки формули (Ia) або її проліків, метаболіту або композиції.

Даний винахід стосується способу лікування, ослаблення або попередження синдрому, розладу або захворювання, опосередкованого канабіноїдним рецептором, в індивідуума, що потребує цього, де зазначений спосіб включає стадію введення зазначеному індивідууму комбінованого продукту і/або проведення комбінованої терапії, що включає введення ефективної кількості сполуки формули (I) і терапевтичного засобу.

Даний винахід стосується способу лікування, ослаблення або попередження синдрому, розладу або захворювання, опосередкованого канабіноїдним рецептором, в індивідуума, що потребує цього, де зазначений спосіб включає стадію введення зазначеному індивідууму комбінованого продукту і/або проведення комбінованої терапії, що включає введення ефективної кількості сполуки формули (Ia) і терапевтичного засобу.

Терапевтичними засобами, що можуть бути використані в комбінованому продукті і/або в комбінованій терапії відповідно до винаходу, є протисудомний засіб або контрацептив. Протисудомними засобами є, але не обмежуються ними, топірамат, аналоги топірамату, карбамазепін, вальпроєва кислота, ламотригін, габапентин, фенітоїн і т.п., і їхньої суміші або фармацевтично прийнятні солі. Контрацептивами є, але не обмежуються ними, такі засоби, як контрацептив, що містить тільки прогестин, і контрацептиви, що включають як прогестиновий, так і естрогеновий компонент. Даний винахід також включає фармацевтичну композицію, у якій контрацептивом є контрацептив для перорального введення, де зазначений контрацептив включає, але необов'язково, такий компонент, як фолієва кислота.

Даний винахід також стосується способу контрацепції для індивідуума, що включає стадію введення зазначеному індивідууму композиції, де композиція включає контрацептив і сполуку

формули (I) або (Ia), що представляє собою зворотний агоніст або антагоніст рецептора CB<sub>1</sub>, і де зазначена композиція знижує в індивідуума потребу в палінні і/або сприяє зниженню ваги.

Даний винахід стосується модуляторів канабіноїдних рецепторів, що корисні для лікування, ослаблення або попередження синдрому, розладу або захворювання, опосередкованого рецептором CB. Ефективність сполуки відповідно до винаходу або її композицій, використовуваних як модулятор CB, може бути визначена описаними тут методами. В об'єм такого застосування входить лікування, ослаблення або попередження множини синдромів, розладів або захворювань, опосередковуваних рецептором CB.

Даний винахід також стосується способу лікування, ослаблення або попередження синдрому, розладу або захворювання, опосередкованого рецептором CB, в індивідуума, що потребує цього, де зазначені синдроми, розлади або захворювання асоціюються з порушенням апетиту, порушенням метаболізму, діабетом, внутрішньоочним тиском, асоційованим із глаукомою, порушенням соціальної адаптації і розладом настрою, нападами, розладами, викликуваними зловживанням речовинами, порушенням здатності до навчання, пізнавальної здатності або пам'яті, порушенням скорочення органів і м'язовими спазмами, кишковими розладами, респіраторними захворюваннями, розладами, асоційованими з порушенням рухової активності, або розладами рухового апарата, імунними і запальними розладами, нерегульованим ростом клітин, болями, порушенням нейропротекції і т.п.

Сполука формули (I) або (Ia), використовувана як модулятор рецептора CB, включає сполуку, що має середню константу інгібування ( $IC_{50}$ ) для активності зв'язування рецептора CB, що становить від приблизно 50 мкМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 25 мкМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 15 мкМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 10 мкМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 1 мкМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 800 нМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 200 нМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 100 нМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 80 нМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 20 нМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 10 нМ до приблизно 0,1 нМ; або приблизно 0,1 нМ.

Сполука формули (I) або (Ia), використовувана як модулятор рецептора CB відповідно до винаходу, включає сполуку, що має агоністичну активність стосовно CB<sub>1</sub>, де  $IC_{50}$  для активності зв'язування агоніста CB<sub>1</sub> становить від приблизно 50 мкМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 25 мкМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 15 мкМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 10 мкМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 1 мкМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 800 нМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 200 нМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 100 нМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 80 нМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 20 нМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 10 нМ до приблизно 0,1 нМ; або приблизно 0,1 нМ.

Сполука формули (I) або (Ia), використовувана як модулятор рецептора CB відповідно до винаходу, включає сполуку, що має антагоністичну активність стосовно CB<sub>1</sub>, де  $IC_{50}$  для активності зв'язування антагоніста CB<sub>1</sub> становить від приблизно 50 мкМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 25 мкМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 15 мкМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 10 мкМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 1 мкМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 800 нМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 200 нМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 100 нМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 80 нМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 20 нМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 10 нМ до приблизно 0,1 нМ; або приблизно 0,1 нМ.

Сполука формули (I) або (Ia), використовувана як модулятор рецептора CB відповідно до винаходу, включає сполуку, що має активність зворотного агоніста стосовно CB<sub>1</sub>, де  $IC_{50}$  для активності зв'язування зворотного агоніста CB<sub>1</sub> становить від приблизно 50 мкМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 25 мкМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 15 мкМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 10 мкМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 1 мкМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 800 нМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 200 нМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 100 нМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 80 нМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 20 нМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 10 нМ до приблизно 0,1 нМ; або приблизно 0,1 нМ.

Сполука формули (I) або (Ia), використовувана як модулятор рецептора CB відповідно до винаходу, включає сполуку, що має агоністичну активність стосовно CB<sub>2</sub>, де  $IC_{50}$  для активності зв'язування агоніста CB<sub>2</sub> становить від приблизно 50 мкМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 25 мкМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 15 мкМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 10 мкМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 1 мкМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 800 нМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 200 нМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 100 нМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 80 нМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 20 нМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 10 нМ до приблизно 0,1 нМ; або приблизно 0,1 нМ.

Сполука формули (I) або (Ia), використовувана як модулятор рецептора CB відповідно до винаходу, включає сполуку, що має антагоністичну активність стосовно CB<sub>2</sub>, де IC<sub>50</sub> для активності зв'язування антагоніста CB<sub>2</sub> становить від приблизно 50 мкМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 25 мкМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 15 мкМ до приблизно 0,01 нМ; від

5

приблизно 10 мкМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 1 мкМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 800 нМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 200 нМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 100 нМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 80 нМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 20 нМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 10 нМ до приблизно 0,1 нМ; або приблизно 0,1 нМ.

10

Сполука формули (I) або (Ia), використовувана як модулятор рецептора CB відповідно до винаходу, включає сполуку, що має активність зворотного агоніста стосовно CB<sub>2</sub>, де IC<sub>50</sub> для активності зв'язування зворотного агоніста CB<sub>2</sub> становить від приблизно 50 мкМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 25 мкМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 15 мкМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 10 мкМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 1 мкМ до приблизно 0,01 нМ; від

15

приблизно 800 нМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 200 нМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 100 нМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 80 нМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 20 нМ до приблизно 0,01 нМ; від приблизно 10 нМ до приблизно 0,1 нМ; або приблизно 0,1 нМ.

20

Термін "канабіноїдний рецептор" означає будь-який рецептор з відомих дотепер або невідомих підтипів класу канабіноїдних рецепторів, що можуть бути зв'язані зі сполукою-модулятором канабіноїду відповідно до винаходу, зокрема, канабіноїдний рецептор, вибраний із групи, що складається з рецептора CB<sub>1</sub> і рецептора CB<sub>2</sub>. Термін "модулятор" також вживається в тому випадку, коли мова йде про використання сполуки відповідно до винаходу як агоніста, антагоніста або зворотного агоніста рецептора CB.

25

Даний винахід стосується способу лікування, ослаблення або попередження синдрому, розладу або захворювання, опосередкованого рецептором CB, в індивідуума, що потребує цього, де зазначений спосіб включає стадію введення зазначеному індивідууму ефективної кількості сполуки відповідно до винаходу або її композиції, де зазначеним канабіноїдним рецептором є рецептор CB 1 або CB<sub>2</sub>, і зазначеною сполукою є агоніст, антагоніст або зворотний агоніст зазначеного рецептора.

30

Даний винахід стосується способу лікування, ослаблення або попередження синдрому, розладу або захворювання, опосередкованого рецептором CB, в індивідуума, що потребує цього, де зазначений спосіб включає стадію введення зазначеному індивідууму ефективної кількості сполуки відповідно до винаходу у вигляді комбінованого продукту і/або проведення комбінованої терапії, що включає введення терапевтичного засобу, такого як протисудомний засіб або контрацептив, або їх композицію, де зазначеним канабіноїдним рецептором є рецептор CB<sub>1</sub> або CB<sub>2</sub>, і зазначеною сполукою є агоніст, антагоніст або зворотний агоніст зазначеного рецептора.

35

Слід зазначити, що контрацептиви, що придатні для використання в комбінованому продукті і/або в комбінованій терапії, не обмежуються пероральними контрацептивами, і також включають інші звичайно використовувані контрацептиви, наприклад, контрацептиви, що можуть бути введені черезшкірно, шляхом ін'єкції або за допомогою імплантату.

40

Термін "комбінований продукт і/або комбінована терапія", якщо це не обговорено особливо, означає фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули (I) або (Ia) у комбінації з одним або декількома терапевтичними засобами. Дози сполуки формули (I) або (Ia) і одного або декількох терапевтичних засобів, при їх об'єднанні, коректують з метою одержання ефективної кількості.

45

Використовуваний тут термін "індивідуум" стосується пацієнта, яким може бути тварина, переважно, ссавець, найбільш переважно людина, що є об'єктами для проведення лікування, спостереження або експерименту, і які піддані ризику розвитку (або є сприйнятливими до розвитку) у них синдрому, розладу або захворювання, опосередкованого рецептором CB.

50

Термін "введення" інтерпретується в залежності від способів відповідно до винаходу. Такі способи включають терапевтичне або профілактичне введення ефективної кількості композиції або лікарського засобу відповідно до винаходу в різні періоди часу або одночасно в процесі проведення терапії у вигляді продукту в комбінованій формі.

55

Профілактичне введення може бути здійснене до прояву симптомів, характерних для даного синдрому, розладу або захворювання, опосередкованого рецептором CB, з метою лікування, ослаблення, попередження або будь-якого іншого уповільнення прогресування зазначеного синдрому, розладу або захворювання. Також слід зазначити, що способи відповідно до

винаходу включають усі схеми терапевтичного або профілактичного лікування, проведеного фахівцями в даній галузі.

Термін "ефективна кількість" означає кількість активної сполуки або фармацевтичного засобу, що викликає біологічну або терапевтичну відповідь у тихорецькій системі в тварини або людини, що може бути визначений дослідником, ветеринаром, практикуючим лікарем або іншим лікарем-клініцистом, і який полягає в ослабленні симптомів синдрому, розладу або захворювання, що піддається лікуванню. Ефективна кількість сполуки відповідно до винаходу становить від приблизно 0,001 мг/кг/день до приблизно 300 мг/кг/день.

Якщо даний винахід стосується введення комбінації сполуки формули (I) із протисудомним засобом або контрацептивом, то термін "ефективна кількість" означає кількість комбінації агентів, узятих разом, що може виробляти комбінований ефект, що викликає потрібна біологічна або терапевтична відповідь.

Для фахівця в даній галузі очевидно, що ефективні кількості компонентів, що складають комбінований продукт, можуть бути незалежно оптимізовані й об'єднані для досягнення синергічного ефекту, що сприяє більш ефективному ослабленню патології, ніж це звичайно відбувається при окремому використанні компонентів даного комбінованого продукту.

Так, наприклад, ефективна кількість комбінованого продукту і/або ефективна кількість, використовувана в комбінованій терапії, що включає введення сполуки формули (I) і топірамату, означає кількість сполуки формули (I) і кількість топірамату, що вводяться разом або послідовно, що дають потрібний комбінований ефект. Крім того, для фахівця в даній галузі очевидно, що у випадку застосування комбінованого продукту і/або комбінованої терапії з використанням ефективної кількості даного продукту, як наприклад, зазначено вище, кількість сполуки формули (I) і/або кількість протисудомного засобу (наприклад, топірамату), що вводиться окремо, може бути або не бути ефективною.

Якщо даний винахід стосується введення комбінованого продукту і/або до проведення комбінованої терапії, то сполука відповідно до винаходу і протисудомний засіб або контрацептив можуть бути введені разом будь-яким придатним методом, наприклад, одночасно, послідовно або у вигляді однієї фармацевтичної композиції. Якщо сполука(и) відповідно до винаходу і такі компоненти, як протисудомний засіб або контрацептив, вводять окремо, то кількості доз кожної(их) сполуки(ук) у день необов'язково повинні бути однаковими, так, наприклад, одна сполука може мати більшу тривалість дії, і тому вона повинна вводитися менш часто.

Сполука(и) формули (I) і протисудомний(і) засіб(и) або контрацептив(и) можуть бути введені тим самим способом або різними способами.

Придатними прикладами способів уведення є пероральне введення, внутрішньовенне введення (i.v.), внутрішньом'язове введення (i.m.) і підшкірне введення (s.c). Сполуки можуть бути також введені безпосередньо в нервову систему нижченаведеними методами, включаючи, але не обмежуючись ними, інтрацеребральне введення, інтравентрикулярне введення, інтрацеребровентрикулярне введення, інтратекальне введення, інтрацистернальне введення, інтраспінальне введення і/або периспінальне введення шляхом доставки за допомогою голок для інтракраніального або інтравентрикулярного введення, і/або з застосуванням катетерів, забезпечених або не забезпечених насосами.

Сполука(и) формули (I) і протисудомний(і) засіб(и) або контрацептив(и) можуть бути введені одночасно або по черзі в той самий час або у різні періоди часу в процесі проведення терапії, а також одночасно у вигляді розділених або одиничних доз.

Оптимальні дози, що вводяться, можуть бути легко визначені фахівцем у даній галузі, і такі дози можуть змінюватися в залежності від конкретно використовуваної сполуки, способу введення, ефективності препарату і стадії прогресування патологічного стану. Крім того, дози можуть бути скоректовані з урахуванням таких факторів, як особливості конкретного пацієнта, що піддається лікуванню, включаючи підлога, вік, вага і режим харчування пацієнта, а також час введення і супутні захворювання.

Термін "синдром, розлад або захворювання, опосередковане рецептором СВ" означає синдроми, розлади або захворювання, що асоціюються з біологічною відповіддю, опосередкованою рецептором СВ, при яких спостерігається дискомфорт або зниження тривалості життя індивідуума.

Синдроми, розлади або захворювання, опосередковані рецептором СВ, можуть спостерігатися як у тварин, так і в людини, і ними є синдроми, розлади або захворювання, асоційовані з порушенням апетиту, розладом метаболізму, діабетом, ожирінням, внутрішньоочним тиском, асоційованим із глаукомою, порушенням соціальної адаптації, розладом настрою, нападами, розладами, викликуваними зловживанням речовинами,

порушенням здатності до навчання, пізнавальної здатності, пам'яті, порушенням скорочення органів, м'язовими спазмами, кишковими розладами, респіраторними захворюваннями, розладами, асоційованими з порушенням рухової активності, розладами рухового апарата, імунними розладами, запаленнями, порушенням клітинного росту, болями або

5 нейродегенерацією.

Синдромами, розладами або захворюваннями, асоційованими з розладом апетиту, є ожиріння, надлишкова вага, анорексія, булімія, кахексія, порушення апетиту і т.п.

Синдромами, розладами або захворюваннями, асоційованими з ожирінням, є ожиріння генетичної природи, ожиріння, зв'язане з порушенням режиму харчування, ожиріння, зв'язане з

10 обсягом споживаної їжі, ожиріння, зв'язане з метаболічним синдромом, розладом або захворюванням, ожиріння, зв'язаний з або розладом порушенням функції гіпоталамуса, вікове ожиріння, ожиріння, зв'язане зі зниженою активністю, ожиріння, зв'язане з аномальним розподілом жирової маси, ожиріння, зв'язане з аномальним розподілом жирових компартментів і т.п.

15 Синдромами, розладами або захворюваннями, асоційованими з порушенням метаболізму, є метаболічний синдром, дисліпідемія, підвищений кров'яний тиск, діабет, чутливість до інсуліну або інсулінорезистентність, гіперінсулінемія, гіперхолістеринемія, гіперліпідемія, гіпертригліцеридемія, атеросклероз, гепатомегалія, стеатоз, аномальна зміна рівнів аланін-амінотрансферази, запалення, атеросклероз і т.п.

20 Синдромами, розладами або захворюваннями, асоційованими з діабетом, є порушення регуляції глюкози, інсулінорезистентність, нестерпність глюкози, гіперінсулінемія, дисліпідемія, гіпертензія, ожиріння і т.п.

Цукровий діабет типу II (інсуліннезалежний цукровий діабет) являє собою метаболічний розлад (тобто, синдром, розлад або захворювання, асоційоване з порушенням метаболізму),

25 при якому порушення метаболізму глюкози і інсулінорезистентність викликають хронічні тривалі ускладнення в молодих і в дорослих людей, що уражають очі, нирки, нерви і кровоносні судини, що може приводити до розвитку сліпоти, ниркового захворювання в кінцевій стадії, до інфаркту міокарда або до необхідності ампутації кінцівок і т.п. Порушення метаболізму глюкози включає нездатність організму виробляти інсулін у достатній мірі (порушення секреції інсуліну) і

30 нездатність організму до ефективною утилізації інсуліну (резистентність до дії інсуліну в органах-і тканинах-мішенях). В індивідуумів, що страждають цукровим діабетом типу II, спостерігається відносний дефіцит інсуліну. Тобто, у таких індивідуумів, рівні інсуліну в плазмі становлять від нормальних до високих рівнів у своєму абсолютному вмісті, хоча вони можуть бути нижче рівнів, характерних для даного рівня глюкози, що присутні у плазмі.

35 Цукровий діабет типу II характеризується нижченаведеними клінічними ознаками або симптомами, а саме: постійно збільшується концентрацією глюкози в плазмі або гіперглікемією; поліурією; полідипсією і/або поліфагією; хронічними ускладненнями мікросудинної системи, такими як ретинопатія, нефропатія і невропатія; і ускладненнями макросудинної системи, такими як гіперліпідемія і гіпертензія. Такі ускладнення мікро- і макросудинної системи можуть

40 приводити до розвитку сліпоти, ниркового захворювання в кінцевій стадії, до необхідності ампутації кінцівок і до розвитку інфаркту міокарда.

Синдром інсулінорезистентності (IRS) (також називаний синдромом X, метаболічним синдромом або метаболічним синдромом X) являє собою розлад, що являє собою фактор ризику розвитку діабету типу II і серцево-судинного захворювання, включаючи нестерпність

45 глюкози, гіперінсулінемію, інсулінорезистентність, дисліпідемію (наприклад, підвищені рівні тригліцеридів, низькі рівні ЛВП-холестерину і т.п.), гіпертензію й ожиріння.

Синдромами, розладами або захворюваннями, асоційованими з порушенням соціальної адаптації або з розладом настрою, є депресія, тривожні стани, психози, афективно-поведінкові реакції або порушення пізнавальної здатності і т.п.

50 Синдромами, розладами або захворюваннями, асоційованими зі зловживанням речовинами, є синдроми, розлади або захворювання, асоційовані зі зловживанням лікарськими засобами, припиненням прийому лікарських засобів, алкоголізмом, припиненням вживання алкоголю, припиненням уживання нікотину, зловживанням кокаїном, припиненням прийому кокаїну, зловживанням героїну, припиненням прийому героїну і т.п.

55 Синдромами, розладами або захворюваннями, асоційованими з порушенням здатності до навчання, порушенням пізнавальної здатності або пам'яті, є втрата або порушення пам'яті, зв'язані з віковими порушеннями, захворюваннями, побічними ефектами (побічними реакціями) лікування лікарськими засобами і т.п.

60 Синдромами, розладами або захворюваннями, асоційованими з м'язовими спазмами, є розсіяний склероз, церебральний параліч і т.п.

Синдромами, розладами або захворюваннями, асоційованими з порушенням рухової активності і розладом рухового апарата, є удар, хвороба Паркінсона, розсіяний склероз, епілепсія і т.п.

5 Синдромами, розладами або захворюваннями, асоційованими з кишковими розладами, є розлади, асоційовані з порушенням перистальтики кишечника (супроводжувані або не супроводжувані болями, діареєю або запором), синдром подразненого кишечника (і інші форми порушення перистальтики кишечника і т.п.), запальні захворювання кишечника (такі як виразковий коліт, хвороба Крона і т.п.) і глютеніт хвороба.

10 Прикладами відповідно до винаходу синдромів, розладів або захворювань, асоційованих із запаленням кишечника, супроводжуваним або не супроводжуваним болями, є запальні захворювання кишечника, порушення перистальтики кишечника, асоційоване з запаленням, що виникає після хірургічної операції, травматичного ушкодження, або будь-якого ускладнення після травматичного ушкодження; внутрішньоочеревинне запалення, базальна пневмонія, інфаркт міокарда, метаболічні розлади або будь-які їх комбінації.

15 Прикладами синдромів, розладів або захворювань, асоційованих із запаленням кишечника, супроводжуваним або не супроводжуваним болями, є запальні захворювання кишечника, такі як виразковий коліт, хвороба Крона або глютеніт хвороба. Порушення перистальтики кишечника асоціюються з запаленнями після хірургічної операції, включаючи хірургічну операцію на черевній порожнині, хірургічну операцію по трансплантації, резекцію кишечника, ортопедичну 20 хірургічну операцію, хірургічну серцево-судинну або операцію гінекологічну операцію. Травматичними ушкодженнями є ушкодження в результаті падінь, шляхово-транспортних пригод або злочинів проти особи. Наслідками травматичних ушкоджень є переломи кінцівок, переломи ребер, переломи хребта, ушкодження грудної клітини, або ішемія заочеревинна гекатомба. Внутрішньоочеревинними запаленнями є інтраабдомінальний сепсис, гострий 25 апендицит, холецистит, панкреатит або спастичні болі в зоні сечоводу.

Респіраторними синдромами, розладами або захворюваннями є хронічне обструктивне захворювання легень, емфізема легень, астма, бронхіт і т.п.

30 Синдромами, розладами або захворюваннями, асоційованими з імунними або порушеннями запаленнями, є алергія, ревматоїдний артрит, дерматит, аутоімунне захворювання, імунodefіцит, хронічні невропатичні болі і т.п.

Синдромами, розладами або захворюваннями, асоційованими з порушенням регуляції клітинного росту, є порушення проліферації клітин ссавців, проліферація ракових клітин молочної залози, проліферація ракових клітин предстательної залози і т.п.

35 Синдромами, розладами або захворюваннями, асоційованими з болями, є болі, опосередковувані центральною і периферичною нервовою системою, болі в кістах і суглобах, головні болі, асоційовані з мігренню, болі при раку, менструальні спастичні болі, болі при пологах і т.п.

40 Синдромами, розладами або захворюваннями, асоційованими з нейродегенерацією, є хвороба Паркінсона, розсіяний склероз, епілепсія, ішемія або вторинне біохімічне ушкодження, викликане травмою голови або поразкою головного мозку, запалення головного мозку, ушкодження очей або удар і т.п.

45 Даний винахід стосується способу лікування, ослаблення або попередження синдрому, розладу або захворювання, опосередкованого агоністом канабіноїдного рецептора, в індивідуума, що потребує цього, де зазначений спосіб включає стадію введення зазначеному індивідууму ефективної кількості сполуки-агоніста канабіноїдного рецептора відповідно до винаходу або її композиції.

50 Даний винахід стосується способу лікування, ослаблення або попередження синдрому, розладу або захворювання, опосередкованого агоністом канабіноїдного рецептора, в індивідуума, що потребує цього, де зазначений спосіб включає стадію введення зазначеному індивідууму ефективної кількості сполуки-агоніста канабіноїдного рецептора або її композиції відповідно до винаходу у вигляді комбінованого продукту разом із протисудомним засобом і/або при проведенні комбінованої терапії з використанням зазначеного протисудомного засобу.

55 Даний винахід стосується способу лікування, ослаблення або попередження синдрому, розладу або захворювання, опосередкованого зворотним агоністом канабіноїдного рецептора, в індивідуума, що потребує цього, де зазначений спосіб включає стадію введення зазначеному індивідууму ефективної кількості сполуки зворотного агоніста канабіноїдного рецептора відповідно до винаходу або його композиції.

60 Даний винахід стосується способу лікування, ослаблення або попередження синдрому, розладу або захворювання, опосередкованого зворотним агоністом канабіноїдного рецептора, в індивідуума, що потребує цього, де зазначений спосіб включає стадію введення



асоційованого з порушенням апетиту, або ожирінням порушенням метаболізму в індивідуума, що потребує цього, де зазначений спосіб включає стадію введення зазначеному індивідууму ефективної кількості сполуки зворотного агоніста CB1 відповідно до винаходу або її композиції.

Даний винахід стосується способу лікування, ослаблення або попередження синдрому, розладу або захворювання, опосередкованого зворотним агоністом рецептора CB1 і асоційованого з порушенням апетиту, або ожирінням порушенням метаболізму в індивідуума, що потребує цього, де зазначений спосіб включає стадію введення зазначеному індивідууму ефективної кількості сполуки зворотного агоніста рецептора CB1 або її композиції відповідно до винаходу у вигляді комбінованого продукту разом із протисудомним засобом і/або при проведенні комбінованої терапії з використанням зазначеного протисудомного засобу.

Даний винахід стосується способу лікування, ослаблення або попередження синдрому, розладу або захворювання, опосередкованого зворотним агоністом рецептора CB1 і асоційованого з порушенням апетиту, або ожирінням порушенням метаболізму в індивідуума, що потребує цього, де зазначений спосіб включає стадію введення зазначеному індивідууму ефективної кількості сполуки зворотного агоніста рецептора CB1 або її композиції відповідно до винаходу у вигляді комбінованого продукту разом з одним або декількома контрацептивами і/або при проведенні комбінованої терапії з використанням зазначених одного або декількох контрацептивів.

Синдромами, розладами або захворюваннями, асоційованими з розладом апетиту, є ожиріння, надлишкова вага, анорексія, булімія, кахексія, порушення апетиту і т.п.

Синдромами, розладами або захворюваннями, асоційованими з ожирінням, є ожиріння генетичної природи, ожиріння, зв'язане з порушенням режиму харчування, ожиріння, зв'язане з обсягом споживаної їжі, ожиріння, пов'язане з метаболічним синдромом, розладом або захворюванням, ожиріння, пов'язане з розладом або порушенням функції гіпоталамуса, вікове ожиріння, ожиріння, пов'язане зі зниженою активністю, ожиріння, пов'язане з аномальним розподілом жирової маси, ожиріння, пов'язане з аномальним розподілом жирових компартментів і т.п.

Синдромами, розладами або захворюваннями, асоційованими з порушенням метаболізму, є метаболічний синдром, дисліпідемія, підвищення кров'яного тиску, діабет, чутливість до інсуліну або інсулінорезистентність, гіперінсулінемія, гіперхолістеринемія, гіперліпідемія, гіпертригліцеридемія, атеросклероз, гепатомегалія, стеатоз, аномальна зміна рівнів аланін-амінотрансферази, запалення, атеросклероз і т.п.

Даний винахід стосується способу лікування, ослаблення або попередження синдрому, розладу або захворювання, опосередкованого антагоністом рецептора CB1, в індивідуума, що потребує цього, де зазначений спосіб включає стадію введення зазначеному індивідууму ефективної кількості сполуки-антагоніста рецептора CB1 відповідно до винаходу або її композиції.

Даний винахід стосується способу лікування, ослаблення або попередження синдрому, розладу або захворювання, опосередкованого антагоністом рецептора CB1, в індивідуума, що потребує цього, де зазначений спосіб включає стадію введення зазначеному індивідууму ефективної кількості сполуки-антагоніста рецептора CB1 або її композиції відповідно до винаходу у вигляді комбінованого продукту разом із протисудомним засобом і/або при проведенні комбінованої терапії з використанням зазначеного протисудомного засобу.

Даний винахід стосується способу лікування, ослаблення або попередження синдрому, розладу або захворювання, опосередкованого антагоністом рецептора CB1, в індивідуума, що потребує цього, де зазначений спосіб включає стадію введення зазначеному індивідууму ефективної кількості сполуки-антагоніста рецептора CB1 або її композиції відповідно до винаходу у вигляді комбінованого продукту разом з одним або декількома контрацептивами і/або при проведенні комбінованої терапії з використанням зазначених одного або декількох контрацептивів.

Даний винахід стосується способу лікування, ослаблення або попередження синдрому, розладу або захворювання, опосередкованого агоністом рецептора CB2, в індивідуума, що потребує цього, де зазначений спосіб включає стадію введення зазначеному індивідууму ефективної кількості сполуки-агоніста рецептора CB2 відповідно до винаходу або її композиції.

Даний винахід стосується способу лікування, ослаблення або попередження синдрому, розладу або захворювання, опосередкованого агоністом рецептора CB2, в індивідуума, що потребує цього, де зазначений спосіб включає стадію введення зазначеному індивідууму ефективної кількості сполуки-агоніста рецептора CB2 або її композиції відповідно до винаходу у вигляді комбінованого продукту разом із протисудомним засобом і/або при проведенні комбінованої терапії з використанням зазначеного протисудомного засобу.

Даний винахід стосується способу лікування, ослаблення або попередження синдрому, розладу або захворювання, опосередкованого зворотним агоністом рецептора CB<sub>2</sub>, в індивідуума, що потребує цього, де зазначений спосіб включає стадію введення зазначеному індивідууму ефективної кількості сполуки зворотного агоніста рецептора CB<sub>2</sub> відповідно до винаходу або її композиції.

Даний винахід стосується способу лікування, ослаблення або попередження синдрому, розладу або захворювання, опосередкованого зворотним агоністом рецептора CB<sub>2</sub>, в індивідуума, що потребує цього, де зазначений спосіб включає стадію введення зазначеному індивідууму ефективної кількості сполуки зворотного агоніста рецептора CB<sub>2</sub> або її композиції відповідно до винаходу у вигляді комбінованого продукту разом із протисудомним засобом і/або при проведенні комбінованої терапії з використанням зазначеного протисудомного засобу.

Даний винахід стосується способу лікування, ослаблення або попередження синдрому, розладу або захворювання, опосередкованого антагоністом рецептора CB<sub>2</sub>, в індивідуума, що потребує цього, де зазначений спосіб включає стадію введення зазначеному індивідууму ефективної кількості сполуки-антагоніста рецептора CB<sub>2</sub> відповідно до винаходу або її композиції.

Даний винахід стосується способу лікування, ослаблення або попередження синдрому, розладу або захворювання, опосередкованого антагоністом рецептора CB<sub>2</sub>, в індивідуума, що потребує цього, де зазначений спосіб включає стадію введення зазначеному індивідууму ефективної кількості сполуки-антагоніста рецептора CB<sub>2</sub> або її композиції відповідно до винаходу у вигляді комбінованого продукту разом із протисудомним засобом і/або при проведенні комбінованої терапії з використанням зазначеного протисудомного засобу.

Даний винахід стосується способу лікування, ослаблення або попередження синдрому, розладу або захворювання, асоційованого з порушенням метаболізму; синдрому, розладу або захворювання, асоційованого з порушенням апетиту; синдрому, розладу або захворювання, асоційованого з діабетом; синдрому, розладу або захворювання, асоційованого з ожирінням; синдрому, розладу або захворювання, асоційованого з порушенням здатності до навчання, пізнавальної здатності або пам'яті, в індивідуума, що потребує цього, де зазначений спосіб включає стадію введення зазначеному індивідууму ефективної кількості сполуки відповідно до винаходу або її композиції.

Даний винахід стосується способу лікування, ослаблення або попередження синдрому, розладу або захворювання, асоційованого з порушенням метаболізму; синдрому, розладу або захворювання, асоційованого з порушенням апетиту; синдрому, розладу або захворювання, асоційованого з діабетом; синдрому, розладу або захворювання, асоційованого з ожирінням; або синдрому, розладу або захворювання, асоційованого з порушенням здатності до навчання, пізнавальної здатності або пам'яті, в індивідуума, що потребує цього, де зазначений спосіб включає стадію введення зазначеному індивідууму ефективної кількості сполуки відповідно до винаходу або її композиції у вигляді комбінованого продукту разом із протисудомним засобом і/або при проведенні комбінованої терапії з використанням зазначеного протисудомного засобу.

Даний винахід стосується фармацевтичної або композиції до лікарського засобу, що містить суміш сполуки відповідно до винаходу і, необов'язково, фармацевтично прийнятного носія.

Даний винахід стосується фармацевтичної або композиції до лікарського засобу, що містить суміш двох або більш сполук відповідно до винаходу і, необов'язково, фармацевтично прийнятного носія.

Даний винахід стосується фармацевтичної або композиції до лікарського засобу, що містить суміш сполуки формули (I), протисудомного засобу, і, необов'язково, фармацевтично прийнятного носія.

Такі фармацевтичні композиції є особливо придатними для лікування індивідуума, що страждає синдромом, розладом або захворюванням, асоційованим з порушенням метаболізму; синдромом, розладом або захворюванням, асоційованим з порушенням апетиту; синдромом, розладом або захворюванням, асоційованим з діабетом; синдромом, розладом або захворюванням, асоційованим з ожирінням; або синдромом, розладом або захворюванням, асоційованим з порушенням здатності до навчання, пізнавальної здатності або пам'яті.

Протисудомними засобами, що можуть бути використані в способах і композиціях відповідно до винаходу, у комбінації зі сполукою формули (I) або (Ia), є, але не обмежуються ними, топірамат, аналоги топірамату, карбамазепін, вальпроєва кислота, ламотригін, габапентин, фенітоїн і т.п. і їх суміші або фармацевтично прийнятні солі.

Топірамат, сульфамат 2,3:4,5-біс-О-(1-метилетиліден)-β-D-фруктопіранози, є комерційно доступним засобом, що у даний час застосовується в Сполучених Штатах, у Європі й у більшості інших країн світу для лікування нападів у пацієнтів із простий і складну часткову

епілепсію і нападів у пацієнтів з первинною або вторинною генералізованою епілепсією. В даний час топірамат випускається у вигляді круглих таблеток для перорального введення, що містять 25 мг, 100 мг або 200 мг активного агента, і у вигляді що впорскують 15 мг- і 25 мг-капсул для перорального введення, одержаних або у вигляді цільних капсул, або капсул, вміст яких, при їх відкриванні, може бути введене в м'який харчовий продукт. У патенті США № 4513006, що вводиться в даний опис за допомогою посилання, описаний і топірамат і його аналоги, а також спосіб їх одержання і застосування для лікування епілепсії. Крім того, топірамат може бути також одержаний способом, описаним у патентах США №№ 5242942 і 5384327, що вводяться в даний опис за допомогою посилання. Використовуваний тут термін "аналоги топірамату" означає сульфаматні сполуки формули (I), що описані в патенті США № 4513006 (див., наприклад, стовпець 1, рядка 36-65 патенту США 4513006).

При використанні в способах відповідно до винаходу в комбінації зі сполукою формули (I) або (Ia), топірамат (або аналог топірамату) може бути введений щодня в кількості від приблизно 10 до приблизно 1000 мг, переважно, щодня в кількості від приблизно 10 до приблизно 650 мг, більш переважно, від приблизно 15 до приблизно 325 мг один раз або два рази в день.

Карбамазепін, 5Н-дибенз[b,f]азепін-5-карбоксамід, являє собою протисудомний засіб і є специфічним анальгетиком, використовуваним для лікування невралгії тройничного нерва, і цей засіб призначений для перорального введення і випускається у вигляді жувальних таблеток, що містять 100 мг карбамазепіну, таблеток, що містять 200 мг карбамазепіну, таблеток XR (пролонгованого вивільнення), що містять 100, 200 і 400 мг карбамазепіну, і у вигляді суспензії, що містить карбамазепін у концентрації 100 мг/5 мл (чайна ложка); і зазначений карбамазепін і способи його застосування описані в патенті США № 2948718, що у всій своїй повноті вводиться в даний опис за допомогою посилання.

При використанні в способах відповідно до винаходу в комбінації зі сполукою формули (I) або (Ia), карбамазепін може бути введений у кількості від приблизно 200 до приблизно 1200 мг/день, переважно, приблизно 400 мг/день.

Вальпроєва кислота, 2-пропілпентанова кислота або дипропілоцтова кислота, являють собою засіб проти епілепсії, що мається в продажі у вигляді м'яких еластичних капсул, що містять 250 мг вальпроєвої кислоти, і у формі сиропу, що містить еквівалент 250 мг вальпроєвої кислоти у вигляді натрієвої солі на 5 мл. Вальпроєва кислота і її різні фармацевтично прийнятні солі описані в патенті США № 4699927, що у всій своїй повноті вводиться в даний опис за допомогою посилання.

При використанні в способах відповідно до винаходу в комбінації зі сполукою формули (I) або (Ia), вальпроєва кислота може бути введена в кількості приблизно від приблизно 250 до приблизно 2500 мг/день, переважно, приблизно 1000 мг/день.

Ламотригін, 3,5-діаміно-6-(2,3-дихлорфеніл)-1,2,4-триазин, являє собою комерційно доступний лікарський засіб проти епілепсії, що призначено для перорального введення і випускається у вигляді таблеток, що містять 25 мг, 100 мг, 150 мг і 200 мг ламотригіну, і у вигляді жувальних диспергованих таблеток, що містять 2 мг, 5 мг або 25 мг ламотригіну. Ламотригін і його застосування описані в патенті США № 4486354, що у всій своїй повноті вводиться в даний опис за допомогою посилання.

При використанні в способах відповідно до винаходу в комбінації зі сполукою формули (I) або (Ia), ламотригін може бути введений у кількості від приблизно 50 до приблизно 600 мг/день у вигляді одних-двох доз, переважно, від приблизно 200 до приблизно 400 мг/день, найбільше переважно, приблизно 200 мг/день.

Габапентин, 1-(амінометил)циклогексаноцтова кислота, являє собою комерційно доступний лікарський засіб, використовуваний як допоміжний терапевтичний засіб для лікування епілепсії і постгерпетичної невралгії в дорослих і, що випускається у вигляді капсул, що містять 100 мг, 300 мг і 400 мг габапентину, у вигляді покритих плівкою таблеток, що містять 600 мг і 800 мг габапентину, і у вигляді розчину для перорального введення, що містить 250 мг/5 мл габапентину. Габапентин і способи його застосування описані в патентах США №№ 4024175 і 4087544, що у всій своїй повноті вводяться в даний опис за допомогою посилання.

При використанні в способах відповідно до винаходу в комбінації зі сполукою формули (I) або (Ia), габапентин може бути введений у кількості від приблизно 300 до приблизно 3600 мг/день, переважно, від приблизно 300 до приблизно 1800 мг/день, найбільше переважно, приблизно 900 мг/день, у вигляді двох-трьох дробових доз.

Фенітоїн-натрій, натрієва сіль 5,5-дифенілгідантоїну, являє собою протисудомний засіб, що є комерційно доступним засобом для перорального введення і випускається у вигляді капсул, що містять 100 мг, 200 мг або 300 мг фенітоїн-натрію.

При використанні в способах відповідно до винаходу в комбінації зі сполукою формули (I) або (Ia), фенітоїн-натрій може бути введений у кількості від приблизно 100 до приблизно 500 мг/день; переважно від приблизно 300 до приблизно 400 мг/день, найбільше переважно, приблизно 300 мг/день.

5 Даний винахід також стосується фармацевтичної або композиції до лікарського засобу, що містить суміш сполуки формули (I) або (Ia), одного або декількох контрацептивів і, необов'язково, фармацевтично прийнятного носія.

Контрацептивами, що придатні для їх використання у вигляді комбінованого продукту і/або в комбінованій терапії, є, наприклад, препарати ORTHO CYCLEN®, ORTHO TRI-CYCLEN®,  
10 ORTHO TRI-CYCLEN LO® і ORTHO EVRA®, кожний з яких випускається фірмою Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., Raritan, NJ. Слід також зазначити, що контрацептиви, що придатні для їх використання в даному винаході, включають контрацептиви, що містять такий компонент, як фолієва кислота.

Паління і/або ожиріння були ідентифіковані як фактори ризику в жінок, перорально  
15 приймаючих контрацептиви. Було виявлено, що антагоністи і зворотні агоністи рецептора CB1 є придатними терапевтичними засобами для зниження потреби до паління і зменшення ваги в пацієнтів з порушеннями харчування.

Відповідно до цим, даний винахід також стосується способу зниження факторів ризику, асоційованих з палінням і/або ожирінням у жінок, що приймають контрацептиви разом  
20 щонайменше з одним з таких сполук, як антагоніст рецептора CB1 і/або зворотний агоніст рецептора CB1 формули (I) або (Ia).

Зазначені сполуки або фармацевтична композиція або лікарський засіб, одержані на їх основі, дозволяють знизити потребу в палінні і/або зменшити вагу в пацієнтів, що приймають контрацептиви.

25 Фармацевтичні композиції

Термін "композиція" означає продукт, що містить конкретні інгредієнти в конкретних кількостях, а також будь-який продукт, що або прямо опосередкований одержаний з комбінацій конкретних інгредієнтів у конкретних кількостях. Даний винахід також включає змішування  
30 одного або декількох сполук відповідно до винаходу і фармацевтично прийнятного носія і стосується композицій, одержаним таким способом. Розглянуті способи включають як традиційні, так і сучасні фармацевтичні технології.

Фармацевтичні композиції відповідно до винаходу можуть містити, або альтернативно на додаток до сполуки формули (I) або (Ia), фармацевтично прийнятну сіль сполуки формули (I) або (Ia) або проліки або фармацевтично активний метаболіт такої сполуки або солі в суміші з  
35 фармацевтично прийнятним носієм.

Термін "лікарський засіб" означає продукт, застосовуваний для лікування, ослаблення або попередження синдрому, розладу або захворювання, опосередкованого канабіноїдним рецептором.

Термін "фармацевтично прийнятний носій" означає молекули і сполуки, що мають чистоту і  
40 якість, достатні для їх застосування з метою готування композиції відповідно до винаходу, і які, при їх відповідному введенні тварині або людині, не викликають побічних, алергійних або інших небажаних реакцій.

Оскільки в об'єм даного винаходу входить застосування як у медицині, так і ветеринарії, те фармацевтично прийнятний препарат повинний включати або композицію лікарський препарат,  
45 що придатні для їх застосування в медицині або ветеринарії.

Даний винахід також стосується способу одержання композиції або лікарського засобу, що включає змішування кожного зі сполук відповідно до винаходу і фармацевтично прийнятного носія, і композицій або лікарських засобів, одержаним таким способом. Розглянуті способи включають як стандартні, так і нестандартні фармацевтичні технології. Іншими прикладами є  
50 або композиція лікарський засіб, що містять суміш щонайменше двох сполук відповідно до винаходу в комбінації з фармацевтично прийнятним носієм.

Композиція або лікарський засіб можуть бути введені у вигляді одиничних дозованих форм широкого ряду в залежності від способу введення, де такими способами є (але не обмежуються ними): пероральне введення, під'язикове введення, інтраназальне введення (шляхом інгаляції або інсуфляції), черезшкірне введення, ректальне введення, вагінальне введення, місцеве введення (контактне або неконтактне), внутрішньовенне введення (у вигляді болуса або інфузії) або ін'єкція (внутрішньоочеревинна, підшкірна, внутрішньом'язова, внутрішньопухлинна або парентеральна) з використанням придатної дозованої форми, добре відомої фахівцю в галузі введення фармацевтичних засобів. Відповідно до цього, альтернативно використовувані  
60 терміни "одинична дозована форма" або "дозована форма" означають (але не обмежуються

ними) таблетки, драже, капсули, розчини, сиропи, еліксири, емульсії, суспензії, супозиторії, порошки, гранули або стерильні розчини, емульсії або суспензії (для ін'єкції з або ампул за допомогою якого-небудь пристрою, такого як автоматичний інжектор, або для застосування у вигляді аерозолу, спрею або крапель). Крім того, зазначена композиція може бути приготовлена у формі, що підходить для щотижневого або щомісячного введення (наприклад, нерозчинної солі активної сполуки (такого як деканоатна сіль), адаптованої для її застосування у вигляді депо-препарату для внутрішньом'язової ін'єкції.

При одержанні дозованої форми, основний активний інгредієнт (такий як сполука відповідно до винаходу або її фармацевтично прийнятна сіль, рацемат, енантіомер або діастереомер) змішують, але необов'язково, з одним або декількома фармацевтичними носіями (такими як крохмаль, цукор, розріджувач, що гранулює агент, лубрикант, речовина, що поліпшує ковзання, зв'язувальна речовина, дезінтергуючий агент і т.п.), з одним або декількома інертними фармацевтичними ексципієнтами (такими як вода, гліколі, олії, спирти, вітдушки, консерванти, барвники, сироп і т.п.), з одним або декількома стандартними таблетуючими інгредієнтами (такими як кукурудзяний крохмаль, лактоза, сахароза, сорбіт, тальк, стеаринова кислота, стеарат магнію, дифосфат кальцію, будь-які різні камеді і т.п.) і розріджувачами (такими як вода і т.п.) з одержанням гомогенної композиції (у який активний інгредієнт диспергований або суспендований рівномірно по всій суміші), що може бути потім легко розділена на одиничні дозовані форми, що містять рівну кількість сполуки відповідно до винаходу.

Зв'язувальними речовинами є, але не обмежуються ними, крохмаль, желатин, природні цукри (такі як глюкоза, бета-лактоза і т.п.), кукурудзяні підсолоджувачі і природні і синтетичні смоли (такі як аравійська камедь, трагакантова камедь, олеат натрію, стеарат натрію, стеарат магнію, бензоат натрію, ацетат натрію, хлорид натрію і т.п.). Дезінтегруючими агентами є, але не обмежуються ними, крохмаль, метилцелюлоза, агар, бентоніт, ксантанова камедь і т.п.

Таблетки і капсули, через простоту їх введення, наготовляють переважно у вигляді одиничної дозованої форми для перорального введення з використанням твердих фармацевтичних носіїв. При бажанні, на таблетки стандартними методами можуть бути нанесені цукрові або плівкові покриття, ентеросолюбильні або покриття. Для досягнення пролонгованого терапевтичного ефекту, на таблетки може бути нанесене покриття, або вони можуть бути оброблені іншим способом. Так, наприклад, дозована форма може містити внутрішній дозований компонент і зовнішній дозований компонент, де зазначений зовнішній компонент являє собою оболонку, нанесену на внутрішній компонент. Два цих компоненти можуть бути також розділені шаром, що запобігає дезинтеграції в шлунку (таким як ентеросолюбильний шар) і дозволяє внутрішньому компоненту цілком проходити в дванадцятипалу кишку, або шаром, що забезпечує відстрочене або уповільнене вивільнення. У цих цілях можуть бути використані різні ентеросолюбильні і неентеросолюбильні або шари матеріали для покриття (такі як полімерні кислоти, шелаки, ацетиловий спирт, ацетат целюлози і т.п.) або їх комбінації.

Рідкими формами для перорального введення, у які може бути включена сполука відповідно до винаходу, є (але не обмежуються ними) водні розчини, звичайно ароматизовані сиропи, водні або масляні суспензії (одержані з використанням придатних синтетичних або природних смолистих диспергуючих або суспендуєчих агентів, таких як трагакантова камедь, аравійська камедь, альгінат, декстран, натрійвмісна карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, полівінілпіролідон, желатин і т.п.), ароматизовані емульсії (одержані з використанням придатної харчової олії, такої як олія з насіння бавовнику, кунжутна олія, кокосова олія, арахісове масло і т.п.), еліксири й інші аналогічні рідкі форми, що містять різні фармацевтично прийнятні носії.

Як також відомо фахівцям, зазначені сполуки можуть бути альтернативно введені парентерально шляхом ін'єкції. Для парентерального введення стерильними розчинами або суспензіями для ін'єкцій можуть бути препарати, що містять парентеральні носії, і такими носіями можуть бути відповідні рідкі носії, суспендуєчі агенти і т.п. Переважними препаратами, що містять парентеральний носія, є стерильні розчини. При внутрішньовенному введенні бажано використовувати ізотонічні препарати, що звичайно містять придатні консерванти. Парентеральний препарат може складатися з активного інгредієнта, розчиненого у відповідному інертному рідкому або носії змішаного з таким носієм. Прийнятними рідкими носіями є водні розчинники і т.п. і інші необов'язкові інгредієнти, що полегшують або розчинність сприяють збереженню даного препарату. Такими водними розчинниками є стерильна вода, розчин Рінгера або ізотонічний водний фізіологічний розчин. Альтернативно, як розчинник може бути використана стерильна нелетуча олія. Іншими необов'язковими інгредієнтами є рослинні олії (такі як арахісова олія, олія з насіння бавовнику, кунжутна олія і т.п.), органічні розчинники (такі як солькеталь, гліцерин, форміл і т.п.), консерванти, ізотонічні розчини, солюбілізатори,

стабілізатори, анальгетики і т.п. Парентеральний препарат одержують шляхом або розчинення суспендирування активного інгредієнта в рідкому носії, у результаті чого одержують кінцеву одиничну дозовану форму, утримуючу від 0,005 до 10 % мас. активного інгредієнта.

5 Сполуки відповідно до винаходу можуть бути введені інтраназально з використанням придатного інтраназального носія. Сполуки відповідно до винаходу можуть бути введені місцево з використанням придатного носія для місцевого чрезошкірного або застосування черезшкірного пластиру. Уведення з використанням системи для черезшкірної доставки повинна бути здійснена у відповідності зі схемою безупинного, а не періодичного введення лікарського засобу.

10 Сполуки відповідно до винаходу можуть бути також введені у вигляді швидкорозчинної композиції або у вигляді композиції повільного вивільнення, де зазначена композиція включає біорозкладаваний швидкорозчинний носій або носій повільного вивільнення (такий як полімерний носій і т.п.) і сполука відповідно до винаходу. Швидкорозчинні носії або носії повільного вивільнення добре відомі фахівцям і використовуються для одержання комплексів, що охоплюють активну(і) сполуку(и) і швидко або повільно розкладаються/розчиняються в придатному середовищі (наприклад, у водному, кислотному, основному середовищі і т.п.). Такі частинки є особливо придатними, оскільки вони розкладаються/розчиняються у фізіологічних рідинах і вивільняють активну (і) сполуку(и). Розмір частинок сполуки відповідно до винаходу, носія або будь-якого ексципієнта, використовуваного в такій композиції, може бути оптимально скоректований методами, відомими фахівцю в даній галузі.

Даний винахід стосується композиції сполуки відповідно до винаходу або її проліків, що присутні у профілактично або терапевтично ефективній кількості, необхідній для ослаблення симптомів в індивідуума, що потребує цього.

25 Профілактично або терапевтично ефективна кількість сполуки відповідно до або винаходу її проліків може становити від приблизно 0,001 мг до приблизно 1 м, і така або сполука її проліки можуть бути одержані в будь-якій формі, що придатна для її застосування в способах і схемах введення, вибраних для даного індивідуума.

30 У залежності від конкретного індивідуума і захворювання, що піддається лікуванню, профілактично або терапевтично ефективна кількість для індивідуума із середньою масою тіла приблизно 70 кг, може становити від приблизно 0,001 мг/кг до приблизно 300 мг/кг у день; від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 200 мг/кг у день; від приблизно 0,05 мг/кг до приблизно 100 мг/кг у день, або від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 50 мг/кг у день.

35 Оптимальна профілактично або терапевтично ефективна кількість і оптимальні способи і схеми введення можуть бути легко визначені фахівцем у даній галузі і можуть змінюватися в залежності від таких факторів як конкретний пацієнт, що піддається лікуванню (вік, вага, режим харчування і час уведення), важкість стану пацієнта, що піддається лікуванню, використовувана сполука й одинична дозована форма, спосіб введення й ефективність препарату.

40 Одинична(і) дозована(і) форма(и) може (можуть) бути введена(і) у терапевтично або профілактично ефективній кількості за схемою уведення від приблизно одного разу до приблизно 5 разів у день. Кращою одиничною дозованою формою для перорального введення є таблетка, що містить 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 або 500 мг активного інгредієнта.

Репрезентативні сполуки, описані тут, включають сполуки, вибрані з:

Спол.	Назва
1	(1,3,3-триметилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)амід 1-(4-фторфеніл)-8-(4-метилбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
2	[(2S)-1,3,3-триметилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]амід 8-(4-хлорбензил)-1-циклогексил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
3	[(1S)-1-фенілетил]амід(2E)-2-[8-(3-хлорбензил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти,
4	[(2S)-1,3,3-триметилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]амід 8-(3-хлорбензил)-1-циклогексил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
5	[(1S)-1-фенілетил]амід 8-(4-хлорбензил)-1-циклогексил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
6	[(1R)-1-фенілетил]амід 8-(4-хлорбензил)-1-циклогексил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
7	[(1S)-1-фенілетил]амід 8-(3-хлорбензил)-1-циклогексил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,

[illegible]

Спол.	Назва
37	циклобутиламід 8-(4-хлорбензил)-1-циклогексил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
38	циклопропіламід 8-(4-хлорбензил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
39	циклобутиламід 8-(2-хлорбензил)-1-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
40	[(2S)-1,3,3-триметилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]амід 8-(2-хлорбензил)-1-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
41	циклобутиламід 1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
42	[(2S)-1,3,3-триметилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]амід 1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
43	циклобутиламід 1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти
44	[(2S)-1,3,3-триметилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]амід 1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
45	[(1S)-1-фенілетил]амід 1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
46	трет-бутиловий ефір 4-{[1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл] аміно} піперидин-1-карбонової кислоти,
47	[(2S)-1,3,3-триметилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]амід 1-бензил-8-феніл-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
48	[(1S)-1-фенілетил]амід 1-бензил-8-феніл-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
49	циклопропіламід 1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
50	піперидин-1-іламід 1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
51	циклогексиламід 1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
52	циклопентиламід 1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
53	бензиламід 1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
54	[1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]-(4-фенілпіперазин-1-іл)метанон,
55	[(1R)-2-гідрокси-1-фенілетил]амід 1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
56	циклопропіламід 1-циклогексил-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
57	циклобутиламід 1-циклогексил-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
58	[(2S)-1,3,3-триметилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]амід 1-циклогексил-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
59	циклопентиламід 1-циклогексил-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
60	[1-циклогексил-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]-(4-фенілпіперазин-1-іл)метанон,
61	бензиламід 1-циклогексил-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
62	піперидин-1-іламід 1-циклогексил-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
63	метиловий ефір (2S)-2-{[1-циклогексил-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно}-3-(4-фторфеніл)пропіонової кислоти,
64	[(1S)-1-фенілетил]амід 1-циклогексил-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
65	4-трифторметилбензиламід 1-циклогексил-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,

Спол.	Назва
66	[(1R)-2-гідрокси-1-фенілетил]амід (8R)-1-циклогексил-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
67	[(1R)-2-гідрокси-1-фенілетил]амід (8S*)-1-циклогексил-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
68	піперидин-1-іламід 1-бензил-8-феніл-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
69	3-трифторметилбензиламід 1-бензил-8-феніл-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
70	циклобутиламід 1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
71	[(2S)-1,3,3-триметилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]амід 1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
72	метиловий ефір (2S)-2-[[1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно]-3-(4-фторфеніл)пропіонової кислоти,
73	метиловий ефір (2S)-2-[[1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно]-3-(4-фторфеніл)пропіонової кислоти,
74	етилловий ефір (2S, 3R)-3-[[1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно]біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбонової кислоти,
75	[(1S)-1-фенілетил]амід (2E)-2-[1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти,
76	[(1S)-1-фенілетил]амід 8-(4-хлорбензил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
77	метиловий ефір (2R)-2-[[1-(8R)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно]-3-(4-фторфеніл)пропіонової кислоти,
78	метиловий ефір (2R)-2-[[1-(8S)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно]-3-(4-фторфеніл)пропіонової кислоти,
79	Етиловий ефір (2S, 3R)-3-[[1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно]біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбонової кислоти,
80	метиловий ефір (2R)-2-[[1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно]-3-(4-гідроксифеніл)пропіонової кислоти,
81	метиловий ефір (2R)-2-[[1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно]-3-(4-гідроксифеніл)пропіонової кислоти,
82	метиловий ефір (2R)-2-[[1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно]-3-(4-гідроксифеніл)пропіонової кислоти,
83	метиловий ефір (2R)-2-[[1-циклогексил-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно]-3-(4-гідроксифеніл)пропіонової кислоти,
84	піперидин-1-іламід 1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
85	піперидин-1-іламід 1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
86	(2,2,2-трифторетил)амід 1-бензил-8-феніл-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
87	метиловий ефір (2R)-2-[[1-бензил-8-феніл-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно]-3-(4-фторфеніл)пропіонової кислоти,
88	етилловий ефір (2S, 3R)-3-[[1-циклогексил-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно]біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбонової кислоти,
89	морфолін-4-іламід 1-циклогексил-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
90	морфолін-4-іламід 1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
91	морфолін-4-іламід 1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
92	[(2S)-1,3,3-триметилбіцикло[2,2,1]гепт-2-ил]амід 1-(2,4-дифторфеніл)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
93	[(1S)-1-фенілетил]амід(2E)-2-[1-(2,4-дифторфеніл)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти,

Спол.	Назва
94	[(1S-1-циклогексилетил)амід (2E)-2-[1-(2,4-дифторфеніл)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти,
95	метиловий ефір (2R)-2-[[1-(2,4-дифторфеніл)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно}-3-(4-гідроксифеніл)пропіонової кислоти,
96	[(1S)-1-фенілетил]амід(2E)-2-[8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти,
97	[(2S)-1,3,3-триметилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]амід 1-(2,4-дифторфеніл)-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
98	метиловий ефір (2R)-2-[[1-(2,4-дифторфеніл)-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно}-3-(4-гідроксифеніл)пропіонової кислоти,
99	етилловий ефір (2S, 3R)-3-[[1-(2,4-дифторфеніл)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно}біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбонової кислоти,
100	[(1R, 2S)-2-гідроксііндан-1-іл]амід 1-(2,4-дифторфеніл)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
101	[(1S)-1-фенілетил]амід(2E)-2-[8-(4-фторбензил)-1-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти,
102	метиловий ефір (2R)-2-[[8-(3-хлорбензил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно}-3-(4-гідроксифеніл)пропіонової кислоти,
103	метиловий ефір (2R)-2-[[8-(3-хлорбензил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно}-3-(4-фторфеніл)пропіонової кислоти,
104	[(1S)-1-фенілетил] амід (2E)-2-[8-(3-фторбензил)-1-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти,
105	етилловий ефір (2R, 3S)-3-[[1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно}біцикло[2.2.1]гептан-2-карбонової кислоти,
106	етилловий ефір (2R, 3S)-3-[[1-циклогексил-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно}біцикло[2.2.1]гептан-2-карбонової кислоти,
107	[(1S)-1-фенілетил]амід (2E)-2-[1-(2,4-дифторфеніл)-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти,
108	[(1S)-1-фенілетил]амід (2E)-2-[8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти,
109	етилловий ефір (2R, 3S)-3-[[8-(3-хлорбензил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно}біцикло[2.2.1]гептан-2-карбонової кислоти,
110	етилловий ефір (2R, 3S)-3-[[1-(2,4-дифторфеніл)-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно}біцикло[2.2.1]гептан-2-карбонової кислоти,
111	етилловий ефір (2R, 3S)-3-[[1-(2,4-дифторфеніл)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно}біцикло[2.2.1]гептан-2-карбонової кислоти,
112	[(1R, 2S)-2-гідроксііндан-1-іл]амід(8R*)-8-(3-хлорбензил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
113	[(1R, 2S)-2-гідроксііндан-1-іл]амід (8S*)-8-(3-хлорбензил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
114	[(1R, 2S)-2-гідроксііндан-1-іл]амід (8R*)-1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
115	[(1R, 2S)-2-гідроксііндан-1-іл]амід (8S*)-1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
116	морфолін-4-іламід 1-(2,4-дифторфеніл)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
117	морфолін-4-іламід 8-(3-хлорбензил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
118	[1-(2,4-дифторфеніл)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]морфолін-4-ілметанон,
119	[(1R, 2S)-2-гідроксііндан-1-іл]амід 1-(2,4-дифторфеніл)-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
120	[(1R, 2S)-2-гідроксііндан-1-іл]амід(8R)-1-циклогексил-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
121	[(1R, 2S)-2-гідроксііндан-1-іл]амід (8S*)-1-циклогексил-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
122	піперидин-1-іламід (2E)-2-[1-(2,4-дифторфеніл)-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти,

[illegible]

[illegible]

Спол.	Назва
181	[(1S)-1-циклогексилетил]амід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1-піридин-4-іл-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
182	піперидин-1-іламід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1-піридин-4-іл-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
183	морфолін-4-іламід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1-піридин-4-іл-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
184	[(1R)-1-фенілетил]амід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1-(4-сульфамойлфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
185	[(1R)-1-циклогексилетил]амід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1-(4-сульфамойлфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
186	[(1R)-1-бензил-2-гідроксіетил]амід 8-(3-хлорбензил)-1-(4-трифторметилпіримідин-2-іл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
187	[(1R)-1-бензил-2-хлор-етил]амід 8-(3-хлорбензил)-1-(4-трифторметилпіримідин-2-іл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
188	(8E)-[1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-фторбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]-(2-піридин-2-ілпіролідін-1-іл)метанон,
189	[(1R)-1-циклогексилетил]амід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1-(2-хлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
190	[(1R)-1-фенілетил]амід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1-(2-хлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
191	[(1S)-1-фенілетил]амід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1-(2-хлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
192	[(1S)-1-циклогексилетил]амід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1-(2-хлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
193	піперидин-1-іламід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1-(2-хлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
194	морфолін-4-іламід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1-(2-хлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
195	[(1R)-1-фенілетил]амід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1-(2,5-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
196	[(1R)-1-циклогексилетил]амід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1-(2,5-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
197	[(1S)-1-циклогексилетил]амід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1-(2,5-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
198	[(1S)-1-фенілетил]амід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1-(2,5-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
199	піперидин-1-іламід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1-(2,5-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
200	морфолін-4-іламід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1-(2,5-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
201	(8E)-[8-(4-хлорбензиліден)-1-(2,5-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]морфолін-4-ілметанон,
202	[(1R)-1-фенілпропіл]амід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-фторбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
203	[(1R)-2-гідрокси-1-фенілетил]амід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-фторбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
204	[(1S)-2-гідрокси-1-фенілетил]амід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-фторбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
205	(1-метил-1-фенілетил)амід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-фторбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
206	(8E)-[1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-фторбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[2,2']біпіридиніл-1-іл)метанон,
207	(1R)-індан-1-іламід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-фторбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
208	[(1S, 2R)-2-гідроксііндан-1-іл]амід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-фторбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
209	(1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)амід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-фторбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,

Спол.	Назва
210	(піридин-2-ілметил)амід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-метоксибензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
211	(1-метил-1-фенілетил)амід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-метоксибензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
212	[(1R)-1-фенілетил]амід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-метоксибензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
213	[(1S)-1-фенілетил]амід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-метоксибензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
214	[(1R)-1-циклогексилетил]амід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-метоксибензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
215	[(1S)-2-гідрокси-1-фенілетил]амід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-метоксибензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
216	(1R)-індан-1-іламід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-метоксибензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
217	піперидин-1-іламід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-метоксибензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
218	етиловий ефір (2S, 3R)-3-[[1-(4-фторфеніл)-8-(4-метилбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно]біцикло[2.2.1]гептан-2-карбонової кислоти,
219	[(1R)-2-гідрокси-1-фенілетил]амід (8E)-1-циклогексил-8-(4-фторбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
220	[(1S)-гідрокси-1-фенілетил]амід (8E)-8-(4-фторбензиліден)-1-(4-трифторметилпіримідин-2-іл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
221	[(1R, 2R)-2-гідроксициклопентил]амід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-метоксибензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
222	(1-піридин-2-ілетил)амід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-метоксибензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
223	(8E)-[8-(4-хлорбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]піперидин-1-ілметанон,
224	(1-піридин-2-ілетил)амід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-фторбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
225	[(1R)-1-піридин-2-ілетил]амід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-фторбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
226	(гексагідроциклопента[с]пірол-2-іл)амід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-метоксибензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
227	[(1R)-1-піридин-2-ілетил]амід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-метоксибензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
228	[(1R)-2-гідрокси-1-фенілетил]амід (8S*)-8-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
229	[(1R)-2-гідрокси-1-фенілетил]амід (8S*)-8-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
230	[(1S)-2-гідрокси-1-фенілетил]амід (8R*)-8-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
231	[(1S)-2-гідрокси-1-фенілетил]амід (8S*)-8-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
232	[(1S)-1-фенілетил]амід (2E)-2-[(8R*)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти,
233	[(1S)-1-фенілетил]амід (2E)-2-[(8S*)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти,
234	[(1R)-2-гідрокси-1-фенілетил]амід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
235	[(1R)-1-фенілетил]амід 2-[8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти,
236	[(1R)-1-фенілетил]амід (2E, 8E)-2-[8-(4-хлорбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти,
237	[(1S)-1-фенілетил]амід (2E, 8E)-2-[8-(4-хлорбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти,
238	метиловий ефір (8E)-(2S)-2-[[8-(4-хлорбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно]-3-(4-фторфеніл)пропіонової кислоти,

Спол.	Назва
239	[(1R)-2-гідрокси-1-фенілетил]амід (8E)-8-(3-хлорбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
240	метиловий ефір (8E)-(2S)-2-[[8-(3-хлорбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно}-3-(4-фторфеніл)пропіонової кислоти,
241	метиловий ефір (8E)-(2S)-2-[[8-(3-фторбензиліден)-1-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно}-3-(4-фторфеніл)пропіонової кислоти,
242	[(1R)-2-гідрокси-1-фенілетил]амід (8E)-8-(3-фторбензиліден)-1-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
243	(8E)-[8-(3-фторбензиліден)-1-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]імідазол-1-ілметанон,
244	[1-гідроксиметил-2-(4-гідроксифеніл)етил]амід (8E)-(2S)-8-(3-фторбензиліден)-1-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
245	метиловий ефір (8E)-(2R)-2-[[8-(3-хлорбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно}-3-(4-фторфеніл)пропіонової кислоти,
246	[1-гідроксиметил-2-(4-гідроксифеніл)етил]амід (8E)-(2S)-8-(3-хлорбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
247	метиловий ефір (8E)-(2R)-2-[[8-(4-хлорбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно}-3-(4-фторфеніл)пропіонової кислоти,
248	метиловий ефір (8E)-(2R)-2-[[8-(3-фторбензиліден)-1-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно}-3-(4-фторфеніл)пропіонової кислоти,
249	[(1R)-3-гідрокси-1-фенілпропіл]амід (8E)-8-(3-фторбензиліден)-1-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
250	[(1R)-3-гідрокси-1-фенілпропіл]амід (8E)-8-(3-хлорбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
251	[(1S)-2-метокси-1-фенілетил]амід (8R*)-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
252	[(1S)-2-метокси-1-фенілетил]амід (8S*)-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
253	[(1R)-2-метокси-1-фенілетил]амід (8S*)-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
254	[(1R)-2-метокси-1-фенілетил]амід (8R*)-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
255	піперидин-1-іламід (2E)-[8-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти,
256	[(1S)-1-фенілетил]амід 8-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової або кислоти
257	[(1R)-1-фенілетил]амід 8-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти.

Репрезентативні сполуки, описані тут, також включають сполуки, вибрані з:

Спол.	Назва
2	[(2S)-1,3,3-триметилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]амід 8-(4-хлорбензил)-1-циклогексил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
3	[(1S)-1-фенілетил]амід (2E)-2-[8-(3-хлорбензил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти,
4	[(2S)-1,3,3-триметилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]амід 8-(3-хлорбензил)-1-циклогексил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
7	[(1S)-1-фенілетил]амід 8-(3-хлорбензил)-1-циклогексил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
15	[(2S)-1,3,3-триметилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]амід 8-(3-хлорбензил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
16	адамантан-2-іламід 8-(4-хлорбензил)-1-циклогексил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
19	адамантан-1-іламід 8-(3-хлорбензил)-1-циклогексил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
22	адамантан-1-іламід 8-(3-хлорбензил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,

[illegible]

Спол.	Назва
96	[(1S)-1-фенілетил]амід (2E)-2-[8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти,
97	[(2S)-1,3,3-триметилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]амід 1-(2,4-дифторфеніл)-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти
98	метиловий ефір (2K)-2-[[1-(2,4-дифторфеніл)-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно}-3-(4-гідроксифеніл)пропіонової кислоти,
101	[(1S)-1-фенілетил]амід (2E)-2-[8-(4-фторбензил)-1-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти,
102	метиловий ефір (2R)-2-[[8-(3-хлорбензил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно}-3-(4-гідроксифеніл)пропіонової кислоти,
103	метиловий ефір (2R)-2-[[8-(3-хлорбензил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно}-3-(4-фторфеніл)пропіонової кислоти,
104	[(1S)-1-фенілетил]амід (2E)-2-[8-(3-фторбензил)-1-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти,
105	етилловий ефір (2R, 3S)-3-[[1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно}біцикло[2.2.1]гептан-2-карбонової кислоти,
106	етилловий ефір (2R, 3S)-3-[[1-циклогексил-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно}біцикло[2.2.1]гептан-2-карбонової кислоти,
107	[(1S)-1-фенілетил]амід (2E)-2-[1-(2,4-дифторфеніл)-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти,
108	[(1S)-1-фенілетил]амід (2E)-2-[8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти,
109	етилловий ефір (2R, 3S)-3-[[8-(3-хлорбензил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно}біцикло[2.2.1]гептан-2-карбонової кислоти,
110	етилловий ефір (2R, 3S)-3-[[1-(2,4-дифторфеніл)-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно}біцикло[2.2.1]гептан-2-карбонової кислоти,
111	етилловий ефір (2R, 3S)-3-[[1-(2,4-дифторфеніл)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно}біцикло[2.2.1]гептан-2-карбонової кислоти,
112	[(1R, 2S)-2-гідроксіндан-1-іл]амід (8R*)-8-(3-хлорбензил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
113	[(1R, 2S)-2-гідроксіндан-1-іл]амід (8S*)-8-(3-хлорбензил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
114	[(1R, 2S)-2-гідроксіндан-1-іл]амід (8R*)-1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
115	[(1R, 2S)-2-гідроксіндан-1-іл]амід (8S*)-1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
121	[(1R, 2S)-2-гідроксіндан-1-іл]амід (8S*)-1-циклогексил-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
122	піперидин-1-іламід (2E)-2-[1-(2,4-дифторфеніл)-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти,
126	морфолін-4-іламід (2E)-2-[8-(4-фторбензил)-1-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти,
129	бензиламід 8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
130	бензиламід 8-(4-фторбензил)-1-метансульфоніл-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
131	[(1R)-1-фенілетил]амід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
132	[(1R)-1-циклогексилетил]амід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
133	піперидин-1-іламід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
134	морфолін-4-іламід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
135	4-сульфамойлбензиламід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
136	(8E)-N-[8-(4-хлорбензиліден)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-8-карбоніл]бензолсульфонамід,

[illegible]



Спол.	Назва
228	[(1R)-2-гідрокси-1-фенілетил]амід (8S*)-8-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
229	[(1R)-2-гідрокси-1-фенілетил]амід (8R*)-8-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
230	[(1S)-2-гідрокси-1-фенілетил]амід (8R*)-8-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
231	[(1S)-2-гідрокси-1-фенілетил]амід (8S*)-8-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
232	[(1S)-1-фенілетил]амід (2E)-2-[(8R*)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти,
234	[(1R)-2-гідрокси-1-фенілетил]амід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
237	[(1S)-1-фенілетил]амід (2E, 8E)-2-[8-(4-хлорбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти,
238	метиловий ефір (8E)-(2S)-2-[[8-(4-хлорбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно]-3-(4-фторфеніл)пропіонової кислоти,
239	[(1R)-2-гідрокси-1-фенілетил]амід (8E)-8-(3-хлорбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
240	метиловий ефір (8E)-(2S)-2-[[8-(3-хлорбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно]-3-(4-фторфеніл)пропіонової кислоти,
241	метиловий ефір (8E)-(2S)-2-[[8-(3-фторбензиліден)-1-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно]-3-(4-фторфеніл)пропіонової кислоти,
242	[(1R)-2-гідрокси-1-фенілетил]амід (8E)-8-(3-фторбензиліден)-1-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
244	[1-гідроксиметил-2-(4-гідроксифеніл)етил]амід (8E)-(2S)-8-(3-фторбензиліден)-1-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
245	метиловий ефір (8E)-(2R)-2-[[8-(3-хлорбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно]-3-(4-фторфеніл)пропіонової кислоти,
247	метиловий ефір (8E)-(2R)-2-[[8-(4-хлорбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно]-3-(4-фторфеніл)пропіонової кислоти,
248	метиловий ефір (8E)-(2R)-2-[[8-(3-фторбензиліден)-1-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно]-3-(4-фторфеніл)пропіонової кислоти,
249	[(1R)-3-гідрокси-1-фенілпропіл]амід (8E)-8-(3-фторбензиліден)-1-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
250	[(1R)-3-гідрокси-1-фенілпропіл]амід (8E)-8-(3-хлорбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
251	[(1S)-2-метокси-1-фенілетил]амід (8R*)-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
252	[(1S)-2-метокси-1-фенілетил]амід (8S*)-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
253	[(1R)-2-метокси-1-фенілетил]амід (8S*)-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
254	[(1R)-2-метокси-1-фенілетил]амід (8R*)-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
255	піперидин-1-іламід (2E)-[8-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти,
256	[(1S)-1-фенілетил]амід 8-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової або кислоти
257	[(1R)-1-фенілетил]амід 8-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти.

#### Способи синтезу

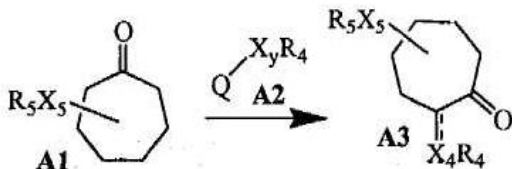
- Репрезентативні сполуки відповідно до винаходу можуть бути синтезовані відповідно до загальних схем синтезу, описаних нижче і більш докладно проілюстрованими в нижчеподаних конкретних прикладах синтезу. Зазначені загальні схеми і конкретні приклади синтезу приводяться лише з метою ілюстрації, і не обмежуються конкретно описаними в них хімічними реакціями й умовами. Способи одержання різних вихідних речовин, використовуваних в описаних схемах і прикладах, добре відомі фахівцям у даній галузі. При цьому, яка-небудь оптимізація виходів, одержаних у будь-яких з описаних реакцій, не проводилася. Фахівцям у

даній галузі добре відомі способи збільшення таких виходів, наприклад, таке збільшення виходів може бути досягнуте шляхом рутинної зміни часу і температури реакцій, а також з використанням різних розчинників і/або реагентів.

- 5 Терміни, використовувані в описі винаходу, мають свої загальноприйняті значення і відомі фахівцям. Нижченаведені аббревіатури і формули, якщо вони використовуються в даному описі, мають значення, зазначені нижче.

Абревіатура Спол.	Значення Сполука
EDCI	1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіїмід
дхм	дихлорметан
DMAP	4-диметиламінопіридин
EtOAc	етилацетат
Et <sub>2</sub> O	безводний простий ефір
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	карбонат калію
LDA	діізопропіламід літію
LiHMDS або LHMDS	біс(триметилсиліл)амід літію
хв/год.	хвилина(и)/година(и)
N <sub>2</sub>	азот
КТ/кт/к.т.	кімнатна температура
SOCl <sub>2</sub>	тіонілхлорид
TEA або Et <sub>3</sub> N	триетиламін
ТГФ	тетрагідрофуран

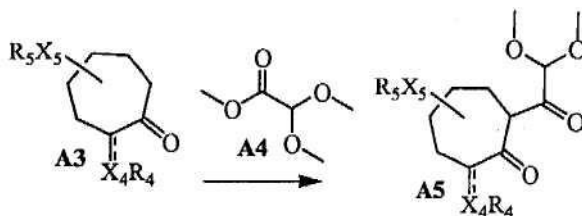
### Схема А



10

Розчин циклогептанонової сполуки A1 (у розчиннику, такому як ТГФ і т.п.) по краплях додають до розчину реагенту (такого як LDA у розчиннику, такому як безводний ТГФ і т.п.) при -78 °С в інертній атмосфері (використовуючи газ, такий як азот і т.п.), і, перемішуючи, піддають реакції при -78 °С протягом 1 години. Потім по краплях додають розчин сполуки A2 (у розчиннику, такому як безводний ТГФ і т.п., де Q-X<sub>y</sub> являє собою придатну реакційноздатну групу і де деякі частини Q-X<sub>y</sub> включені в X<sub>4</sub>R<sub>4</sub> як продукт реакції), і суміш перемішують протягом приблизно 5 годин, нагріваючи до кімнатної температури, у результаті чого одержують після обробки сполуку A3.

15

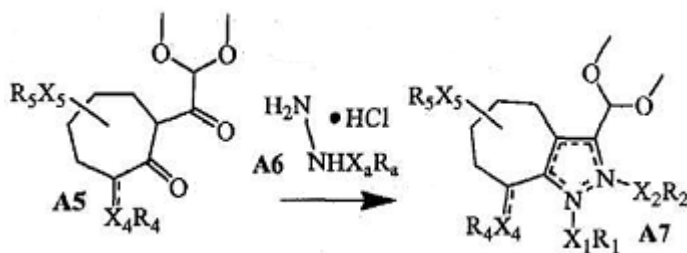


20

Розчин циклогептанонової сполуки A3 (у розчиннику, такому як ТГФ і т.п.) по краплях додають до розчину реагенту (такого як LHMDS у розчиннику, такому як безводний ТГФ і т.п.) при -78 °С в інертній атмосфері, а потім, перемішуючи, піддають реакції при -78 °С протягом приблизно 1 години. Після цього по краплях додають розчин сполуки A4 (у розчиннику, такому

25

як безводний ТГФ і т.п.), і суміш перемішують приблизно 15 годин, нагріваючи до кімнатної температури, у результаті чого одержують після обробки сполуку A5.



5

Реагент (такий як  $K_2C_3$  і т.п.) і сполука A6, а саме, заміщений моно- або дигідрохлорид гідразину, додають до розчину сполуки A5 (у розчиннику, такому як один або декілька MeOH, EtOH,  $CH_2Cl_2$  і т.п.) при температурі приблизно  $0^\circ C$  в інертній атмосфері. Суміш перемішують протягом ночі, нагріваючи до кімнатної температури, у результаті чого одержують після обробки сполуку A7.

10

Група-замісник  $X_aR_a$ , що є присутньою на сполуці A6, указує на можливість того, що після поділу ізомерів, заміщена аміногрупа може бути виявлена в положенні  $N^1$  як  $X_1R_1$  або в положенні  $N^2$  як  $X_2R_2$ . Сполука A7 являє собою суміш ізомерів, у якій є присутнім суміш ізомерів  $X_1R_1$  і  $X_2R_2$ .

15

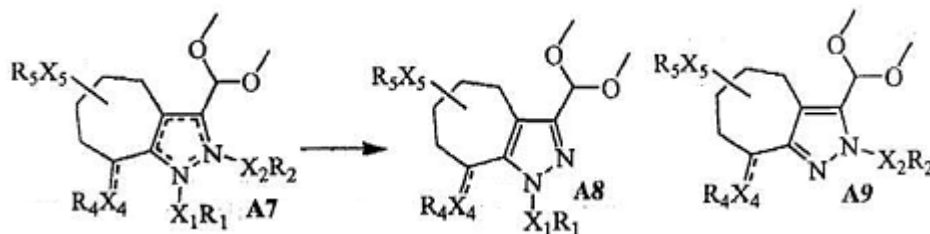
Гідрохлорид або дигідрохлорид гідразину, сполука A6, можуть бути перетворені у вільну основу способами, відомими фахівцям. У прикладах даного винаходу, вільна основа утвориться або *in situ* (як показано на цій схемі з метою ілюстрації), або її одержують окремо (з наступним додаванням до реакційної суміші) у результаті реакції з  $K_2CO_3$ .

20

Як показано на цій схемі, сполука A6 може бути також заміщено різними замісниками  $X_aR_a$  (визначеними вище). У багатьох випадках, заміщена гідразинова сполука A6 є комерційно доступним. Якщо воно не є комерційно доступним, то така конкретно заміщена сполука A6 може бути одержано способами, відомими фахівцям.

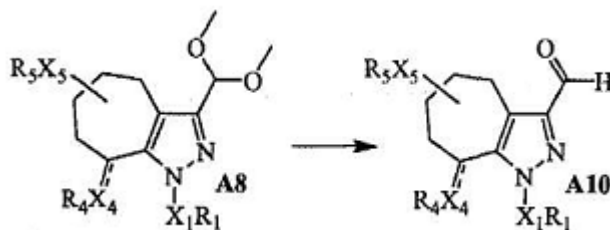
25

Більш конкретно, галогеновану  $X_aR_a$ -групу-замісник піддають реакції з розчином гідрату гідразину при кип'ятінні зі зворотним холодильником і використовують без додаткового очищення замість сполуки A6.



30

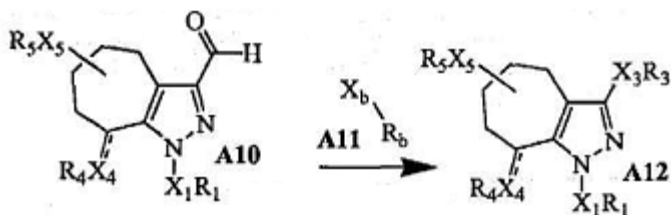
Суміш ізомерів сполуки A7 розділяють флеш-хроматографією (елюючи придатною сумішшю розчинників, таких як приблизно 10 % - 30 % EtOAc і т.п. у гексані і т.п.), у результаті чого одержують очищений основний ізомер сполуки A8 і другорядний ізомер сполуки A9. Основний ізомер сполуки A8 заміщений у положенні  $N^1$  групою  $X_1R_1$  ( $X_2R_2$  завжди відсутній). Другорядний ізомер сполуки A9 заміщений у положенні  $N^2$  групою  $X_2R_2$  (де  $X_1R_1$  відсутній).



35

Кислоту (таку як 3 н HCl і т.п.) додають до розчину сполуки A8 (у розчиннику, такому як ацетон і т.п.) приблизно при  $0^\circ C$  в інертній атмосфері. Потім суміш перемішують протягом

приблизно 4 годин, нагріваючи до кімнатної температури, у результаті чого одержують після обробки сполуку A10.



5

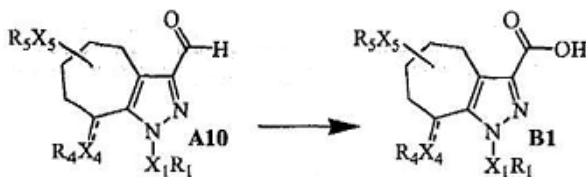
Розчин реагенту (такий як 1М трет-бутоксид калію в розчиннику, такому як ТГФ і т.п.) по краплях додають до розчину сполуки A11 (у розчиннику, такому як безводний ТГФ і т.п.; де  $X_b$  являє собою придатну реакційноздатну групу, і де деякі частини  $X_bR_b$  включені в  $X_3R_3$  як продукт реакції). Приблизно через 45 хвилин по краплях додають розчин сполуки A10 (у розчиннику, такому як ТГФ і т.п.). Суміш піддають реакції протягом приблизно 15 годин, нагріваючи до кімнатної температури, у результаті чого одержують після обробки сполуку A12.

10

Відповідно до цієї схеми,  $X_bR_b$  являє собою алкілсульфоніламіногрупу або алкілкарбамоїльну групу, кожна з яких додатково заміщена на аміно-частині. Загалом, сполука A11 є комерційно доступною. Якщо вона не є комерційно доступною, то така конкретно заміщена сполука A11 може бути одержана способами, відомими фахівцям.

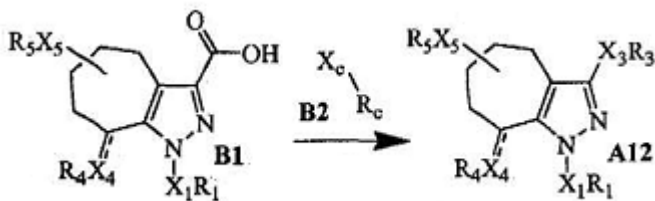
15

#### Схема В



Розчин сполуки A10 (у розчиннику, такому як ацетон і т.п.) по краплях додають до розчину реагенту (такого як реагент Джонса і т.п.) приблизно при 0 °C в інертній атмосфері. Одержану суспензію перемішують протягом ночі, нагріваючи до кімнатної температури, у результаті чого одержують після обробки сполуку B1.

20

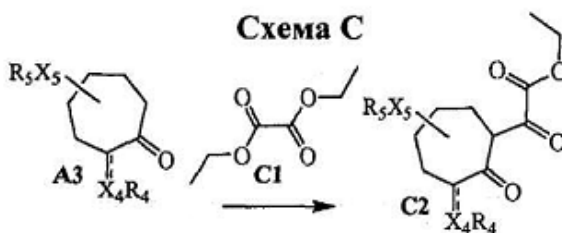


25

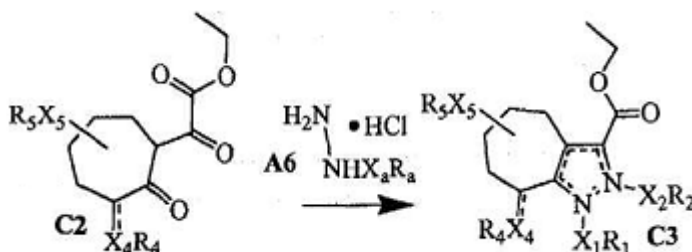
Розчин реагенту (такого як один або декілька EDCI, DMAP і т.п.) і сполуку B2 (де  $X_c$  являє собою придатну реакційноздатну групу, і де деякі частини  $X_cR_c$  включені в  $X_3R_3$  як продукт реакції) додають до розчину сполуки B1 (у розчиннику, такому як  $CH_2Cl_2$  і тлі.) приблизно при 0 °C в інертній атмосфері. Одержану суміш перемішують приблизно протягом 6 годин, нагріваючи до кімнатної температури, у результаті чого одержують після обробки сполуку A12.

30

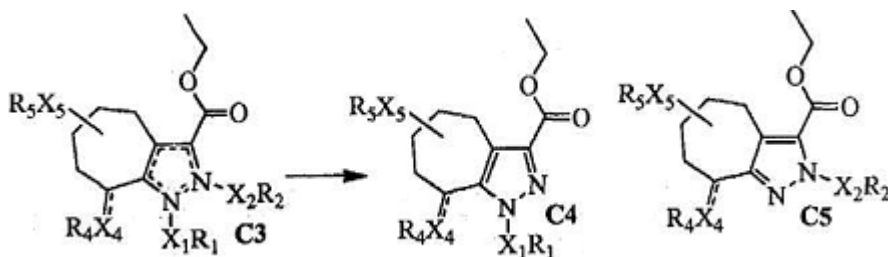
Відповідно до цієї схеми,  $X_c$  являє собою необов'язково заміщену аміногрупу, де група-замісник  $X_3R_3$  сполуки A12 включає C(O)-частину C<sup>3</sup>-замісника сполуки B1 і аміно-частину групи  $X_cR_c$ .



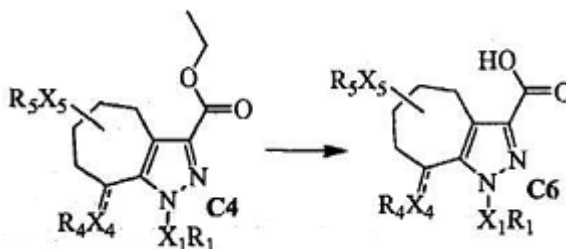
Розчин сполуки А3 (у розчиннику, такому як Et<sub>2</sub>O, ТГФ і т.п. або в їх суміші) по краплях додають до розчину реагенту (такого як LHMDs і т.п. у розчиннику, такому як Et<sub>2</sub>O або ТГФ і т.п. або їх суміші) при -78 °С в інертній атмосфері і перемішують приблизно при -78 °С протягом приблизно 40 хвилин. Після цього по краплях додають розчин сполуки С1 (у розчиннику, такому як Et<sub>2</sub>O і т.п.), і суміш перемішують при приблизно -78 °С протягом приблизно 1 години, а потім нагрівають до кімнатної температури протягом приблизно 2 годин, у результаті чого одержують після обробки сполуку С2 у вигляді неочищеного продукту, що використовують у наступній стадії без додаткового очищення.



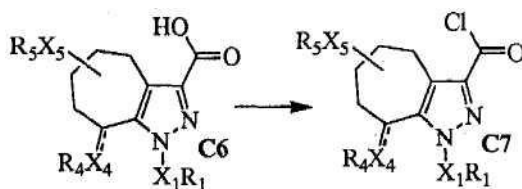
Відповідно до процедури, описаної на схемі А, і з використанням сполуки С2 замість сполуки А5 одержують після обробки сполуку С3.



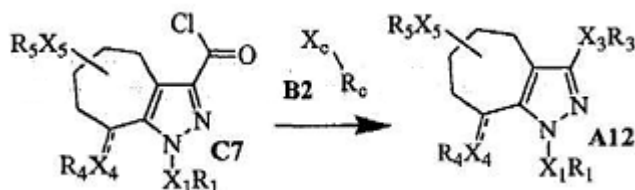
Відповідно до процедури, описаної на схемі А, і з використанням сполуки С3 замість сполуки А7, суміш ізомерів сполуки С3 розділяють флеш-хроматографією (елюючи придатною сумішшю розчинників, таких як 20 % або 30 % EtOAc:гексан і т.п.), у результаті чого одержують основний ізомер сполуки С4 і другорядний ізомер сполуки С5.



Відділений основний ізомер сполуки С4 обробляють розчином реагенту (таким як суміш NaOH або LiOH у розчиннику, такому як вода, MeOH, ТГФ і т.п. або їх суміші) і перемішують протягом ночі, у результаті чого одержують після обробки сполуку С6.



- 5 Розчин реагенту (такий як  $\text{SOCl}_2$  і т.п. у розчиннику, такому як  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і т.п.) додають до сполуки C6 при кімнатній температурі в інертній атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішують при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом приблизно 15 хвилин, у результаті чого одержують після обробки сполуку C7.

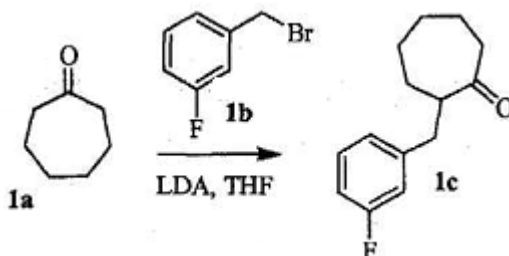


- 10 Розчин сполуки C7 (необов'язково змішаної з TEA і т.п.) додають до розчину сполуки B2 (у розчиннику, такому як  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і т.п.) при кімнатній температурі в інертній атмосфері азоту. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом визначеного періоду часу, у результаті чого одержують після обробки сполуку A12.

- 15 У прикладах синтезу, проілюстрованих нижче, приводиться більш докладний опис способів одержання конкретних сполук, що входять в обсяг даного винаходу.

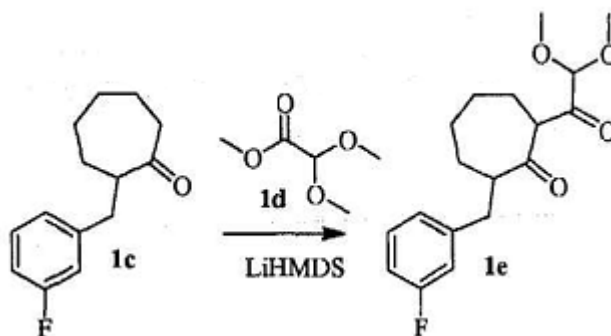
#### Приклад 1

Піперидин-1-іламід (2E)-2-[1-(2,4-дифторфеніл)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти (сполука 123)

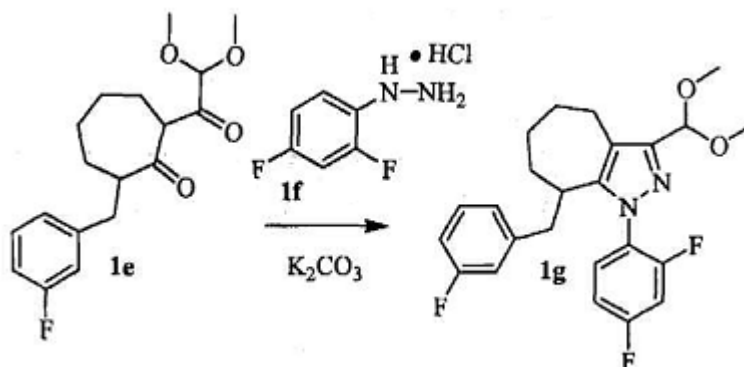


20

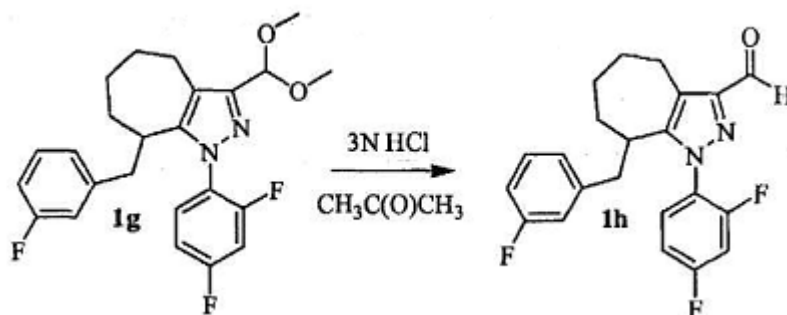
- 25 Циклогептанову сполуку 1a (3,0 м, 26,8 ммоль) у ТГФ (5 мл) по краплях додавали до розчину LDA (17,6 мл, 31,7 ммоль) у безводному ТГФ (50 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфері  $\text{N}_2$ . Суміш перемішували при  $-78^\circ\text{C}$  протягом 60 хвилин, а потім по краплях додавали 1-бромметил-3-фторбензолову сполуку 1b (5,0 м, 26,5 ммоль) у безводному ТГФ (10 мл). Суміш перемішували протягом 5 годин, нагріваючи до кімнатної температури. Реакцію гасили додаванням води (5 мл), і органічний шар розбавляли EtOAc (100 мл), а потім промивали водою і розчином солі. Органічний шар відокремлювали і сушили безводним сульфатом натрію, а потім фільтрували, концентрували у вакуумі й одержували неочищену олію, що очищали флеш-хроматографією з використанням 3 % EtOAc у гексані, у результаті чого одержували 2-(3-фторбензил)циклогептанон, сполуку 1c (4,72 м, 80 %).
- 30



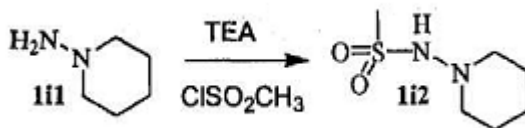
Розчин сполуки 1с (2,94 м, 13,9 ммоль) у ТГФ (5 мл) по краплях додавали в 1М розчин LiHMDS (22,2 мл, 22,2 ммоль) у безводному ТГФ (25 мл) при -78 °С в атмосфері N<sub>2</sub>. Суміш перемішували при -78 °С протягом 60 хвилин, а потім по краплях додавали розчин метилового ефіру диметоксiaoцтової кислоти, сполуку 1d (1,8 м, 13,4 ммоль) у безводному ТГФ (5 мл). Суміш перемішували протягом 15 годин, нагріваючи до кімнатної температури. Реакцію гасили додаванням води (5 мл) і розбавляли EtOAc (100 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали водою і розчином соли і сушили безводним сульфатом натрію, а потім фільтрували, концентрували у вакуумі й одержували неочищену олію, що очищали флеш-хроматографією з використанням 10 % EtOAc у гексані, у результаті чого одержували 2-(2,2-диметоксiaoцетил)-7-(3-фторбензил)циклогептанон, сполуку 1е (2,80 м, 65 %).



K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,65 м, 12,0 ммоль) і гідрохлорид (2,4-дифторфеніл)гідразину, сполуку 1f (1,80 м, 10 ммоль) додавали до розчину сполуки 1е (3,2 м, 10,0 ммоль) у MeOH (50 мл) при 0 °С в атмосфері N<sub>2</sub>. Суміш перемішували протягом ночі, нагріваючи до кімнатної температури. Реакцію гасили додаванням води (20 мл), і органічний шар розбавляли EtOAc (200 мл), а потім промивали водою і розчином соли. Органічний шар відокремлювали і сушили безводним сульфатом натрію, а потім фільтрували, концентрували у вакуумі й одержували неочищену олію, що очищали флеш-хроматографією з використанням 20 % EtOAc у гексані, у результаті чого одержували 1-(2,4-дифторфеніл)-3-диметоксиметил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол, сполуку 1g (3,01 м, 70 %) у вигляді безбарвної олії.



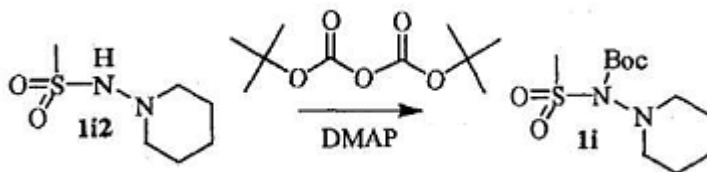
Зн HCl (8 мл) додавали до розчину сполуки 1g (1,66 м, 4,9 ммоль) в ацетон (50 мл) при 0 °С в атмосфері N<sub>2</sub>. Суміш перемішували протягом 4 годин, нагріваючи до кімнатної температури. Реакцію гасили додаванням води (20 мл), нейтралізували до pH 7 додаванням D<sub>2</sub>O<sub>3</sub> і розбавляли ДХМ (100 мл). Органічний шар промивали водою і розчином солі, потім відокремлювали і сушили безводним сульфатом натрію, після чого його фільтрували, концентрували у вакуумі й одержували 1-(2,4-дифторфеніл)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбальдегід, сполуку 1h (1,79 м, 95 %) у вигляді безбарвної олії.



10

TEA (2,43 мл, 17,46 ммоль) і метансульфонілхлорид (2,0 м, 17,46 ммоль) додавали до розчину піперидин-1-іламіну, сполуки 1i1 (1,75 м, 17,46 ммоль) при 0 °С в атмосфері N<sub>2</sub>. Суміш перемішували протягом 3 годин, нагріваючи до кімнатної температури. Реакцію гасили додаванням води (20 мл), і органічний шар розбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 мл), промивали водою і розчином солі, відокремлювали і сушили безводним сульфатом натрію, а потім фільтрували, концентрували у вакуумі й одержували N-піперидин-1-іл-метанесульфонамід, сполуку 1i2, у вигляді олії.

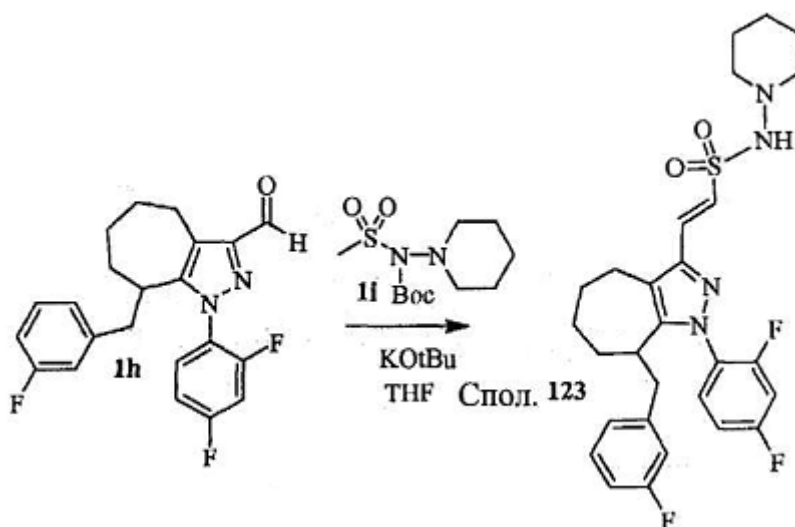
15



20

Дитрет-бутиловий ефір вугільної кислоти (4,57 м, 20,95 ммоль) і DMAP (8 мг) додавали до розчину сполуки 1i2 у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) при 0 °С в атмосфері N<sub>2</sub>. Суміш перемішували протягом ночі, нагріваючи до кімнатної температури. Реакцію гасили насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Органічний шар відокремлювали і сушили безводним сульфатом натрію, потім фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту, що очищали флеш-хроматографією з використанням 10 % EtOAc у гексані, у результаті чого одержували трет-бутиловий ефір (метилсульфоніл)-1-піперидинілкарбамінової кислоти, сполуку 1i (3,89 м, 80 %), у вигляді безбарвної олії.

25



30

1М розчин трет-бутоксиду калію в ТГФ (0,75 мл, 0,75 ммоль) по краплях додавали до розчину сполуки 1i (0,070 м, 0,250 ммоль) у безводному ТГФ (5 мл) при -78 °С в атмосфері N<sub>2</sub>. Через 45 хвилин по краплях додавали розчин сполуки 1h (0,096 м, 0,250 ммоль) у ТГФ (3 мл).

Суміш піддавали реакції протягом 15 годин, нагріваючи до кімнатної температури. Потім реакцію гасили водою (5 мл), і реакційну суміш розбавляли EtOAc (100 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали водою і розчином солі, сушили безводним сульфатом натрію, а потім фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеної олії, що очищали флеш-хроматографією з використанням 20 % EtOAc у гексані, у результаті чого одержували сполука 123 (0,10 м, 75 %) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц) δ 7,53 (д, J=15,3 Гц, 1H), 7,00 (д, J=15,3 Гц, 1H), 6,92-6,62 (м, 7H), 5,26 (с, 1H), 3,01-2,59 (м, 9H), 2,10-1,25 (м, 12H).

Шляхом проведення відповідних стадій відповідно до процедури, описаної в прикладі 1, і інших процедур, описаних тут, і заміни відповідних вихідних речовин, реагентів і розчинників одержували нижченаведені сполуки:

Спол.	Назва	МС
3	[(1S)-1-фенілетил]амід (2E)-2-[8-(3-хлорбензил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти	616,2
75	[(1S)-1-фенілетил]амід (2E)-2-[1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти	534,2
93	[(1S)-1-фенілетил]амід (2E)-2-[1-(2,4-дифторфеніл)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти	566,2
94	[(1S)-1-циклогексилетил]амід (2E)-2-[1-(2,4-дифторфеніл)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти	572,3
96	[(1S)-1-фенілетил]амід (2E)-2-[8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти	454,2
101	[(1S)-1-фенілетил]амід (2E)-2-[8-(4-фторбензил)-1-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти	468,1
104	[(1S)-1-фенілетил]амід (2E)-2-[8-(3-фторбензил)-1-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти	468
107	[(1S)-1-фенілетил]амід (2E)-2-[1-(2,4-дифторфеніл)-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти	566
108	[(1S)-1-фенілетил]амід (2E)-2-[8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти	454
122	піперидин-1-іламід (2E)-2-[1-(2,4-дифторфеніл)-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти	545
124	піперидин-1-іламід (2E)-2-[8-(3-фторбензил)-1-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти	447
125	морфолін-4-іламід (2E)-2-[8-(3-фторбензил)-1-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти	449
126	морфолін-4-іламід (2E)-2-[8-(4-фторбензил)-1-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти	449
127	морфолін-4-іламід (2E)-2-[1-(2,4-дифторфеніл)-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти	547
128	піперидин-1-іламід (2E)-2-[8-(4-фторбензил)-1-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти	447
160	[(1S)-1-фенілетил]амід (2E)-2-[8-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти	470,1
232	[(1S)-1-фенілетил]амід (2E)-2-[(8R*)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти <sup>1</sup> H-ЯМР (CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 400 МГц) δ 7,12-7,29 (м, 7H), 6,79-6,91 (м, 3H), 6,49 (м, 1H), 4,89 (м, 1H), 4,51 (м, 1H), 3,09 (м, 2H), 2,82 (м, 1H), 2,53 (м, 2H), 1,92 (м, 1H), 1,73 (м, 4H), 1,51 (д, 3H).	454
233	[(1S)-1-фенілетил]амід (2E)-2-[(8S*)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти	454
235	[(1R)-1-фенілетил]амід 2-[8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти	454
236	[(1R)-1-фенілетил]амід (2E, 8E)-2-[8-(4-хлорбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти	468

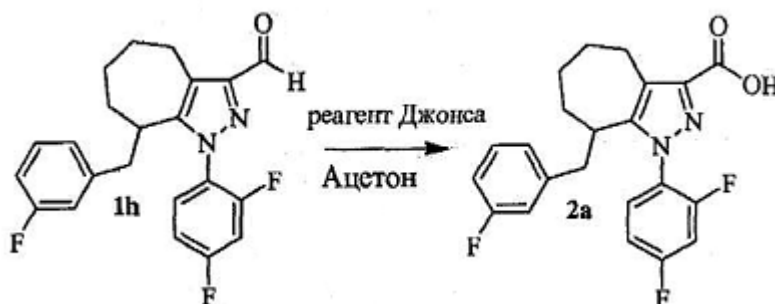
Спол.	Назва	МС
237	[(1S)-1-фенілетил]амід (2E, 8E)-2-[8-(4-хлорбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти <sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц) δ 7,20-7,35 (м, 10H), 6,72 (с, 1H), 6,55 (д, 1H), 4,85 (д, 1H), 4,60 (м, 1H), 2,66 (м, 2H), 2,54 (м, 2H), 1,85 (м, 4H), 1,60 (д, 3H).	468
255	піперидин-1-іламід (2E)-[8-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти	449

## Приклад 2

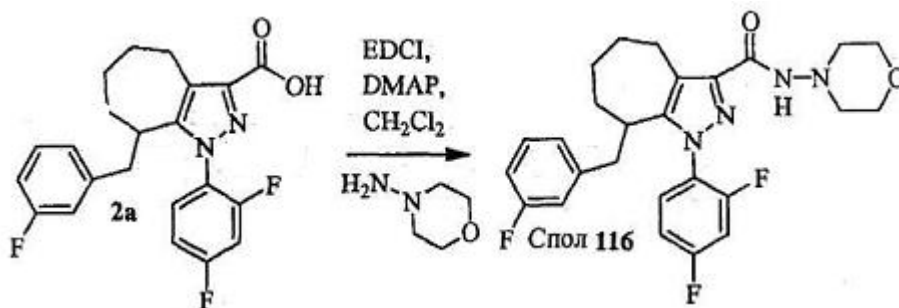
Морфолін-4-іламід

1-(2,4-дифторфеніл)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-

5 гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти (сполука 116)



Реагент Джонса (5,75 мл, 8,6 ммоль) додавали до розчину 1-(2,4-дифторфеніл)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбальдегіду, сполуці 1н (1,65 м, 4,31 ммоль) в ацетоні (20 мл) при 0 °С в атмосфері N<sub>2</sub>. Одержану суспензію перемішували протягом ночі, нагріваючи до кімнатної температури, а потім фільтрували через шар целита й одержували 1-(2,4-дифторфеніл)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонову кислоту, сполуку 2а, у вигляді твердої речовини.



EDCI (0,19 м, 0,99 ммоль), DMAP (8 мг) і морфолін-4-іламін (0,035 м, 0,33 ммоль) додавали до розчину сполуки 2а (0,13 м, 0,33 ммоль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл) при 0 °С в атмосфері N<sub>2</sub>. Суміш перемішували протягом 6 годин, нагріваючи до кімнатної температури. Органічний шар концентрували у вакуумі й очищали флеш-хроматографією з використанням 15 % EtOAc у гексані, у результаті чого одержували сполуку 116 (0,10 м, 65 %) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,6 (с, 1H), 7,09-7,04 (м, 1H), 6,93-6,38 (м, 5H), 3,94-3,90 (м, 1H), 3,85-3,81 (м, 4H), 2,96-2,90 (м, 6H), 2,70-2,58 (м, 2H), 2,09-1,91 (м, 4H), 1,80-1,62 (м, 1H), 1,49-1,36 (м, 1H).

Шляхом проведення відповідних стадій відповідно до процедури, описаної в прикладі 2, і заміни відповідних вихідних речовин, реагентів і розчинників одержували нижченаведені сполуки:

Спол.	Назва	МС
1	(1,33-триметилбіцкло[2.2.1]гепт-2-ил)амід 1-(4-фторфеніл)-8-(4-метилбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	514

Спол.	Назва	МС
2	[(2S)-1,3,3-триметилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]амід 8-(4-хлорбензил)-1-циклогексил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	522,3
4	[(2S)-1,3,3-триметилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]амід 8-(3-хлорбензил)-1-циклогексил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	522,3
5	[(1S)-1-фенілетил]амід 8-(4-хлорбензил)-1-циклогексил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	490
6	[(1R)-1-фенілетил]амід 8-(4-хлорбензил)-1-циклогексил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	492,3
7	[(1S)-1-фенілетил]амід 8-(3-хлорбензил)-1-циклогексил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	490,2
8	[(1R)-1-фенілетил]амід 8-(3-хлорбензил)-1-циклогексил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	490,2
9	(гексагідро-2,5-метанопентален-3a-іл)амід 8-(3-хлорбензил)-1-циклогексил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	506,2
10	(1-адамантан-1-ілетил)амід 8-(3-хлорбензил)-1-циклогексил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	548,3
11	[(2S)-1,3,3-триметилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]амід 8-(2-хлорбензил)-1-циклогексил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	522,3
12	адамантан-2-іламід 8-(3-хлорбензил)-1-циклогексил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	520,4
13	адамантан-2-іламід 8-(2-хлорбензил)-1-циклогексил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	520,3
14	[(2S)-1,3,3-триметилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]амід 8-(4-хлорбензил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	586,2
15	[(2S)-1,3,3-триметилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]амід 8-(3-хлорбензил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	586,2
16	адамантан-2-іламід 8-(4-хлорбензил)-1-циклогексил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	522,3
17	адамантан-2-іламід 8-(3-хлорбензил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	582,2
18	адамантан-2-іламід 8-(4-хлорбензил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	582
19	адамантан-1-іламід 8-(3-хлорбензил)-1-циклогексил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	520,3
20	адамантан-1-іламід 8-(4-хлорбензил)-1-циклогексил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	520,2
21	адамантан-1-іламід 8-(2-хлорбензил)-1-циклогексил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	520,2
22	адамантан-1-іламід 8-(3-хлорбензил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	548,1
23	циклобутиламід 8-(2-хлорбензил)-1-циклогексил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	440,2
24	циклобутиламід 8-(3-хлорбензил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	502
25	циклобутиламід 8-(4-хлорбензил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	502
26	4-трифторметилбензиламід 8-(4-хлорбензил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	609
27	піперидин-1-іламід 8-(4-хлорбензил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	556,2 (M+Na)
28	піперидин-1-іламід 8-(3-хлорбензил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	533
29	циклобутиламід 1-(4-хлорбензил)-8-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	484,2
30	циклобутиламід 1,8-біс-(4-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	483,1

Спол.	Назва	МС
31	циклопропіламід 8-(2-хлорбензил)-1-циклогексил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	426,1
32	циклопропіламід 8-(3-хлорбензил)-1-циклогексил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	426,1
33	циклопропіламід 8-(4-хлорбензил)-1-циклогексил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	426,1
34	циклопропіламід 1,8-біс-(4-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	492,1 (M+Na)
35	циклопропіламід 1-(4-хлорбензил)-8-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	470,1
36	циклобутиламід 8-(3-хлорбензил)-1-циклогексил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	440,2
37	циклобутиламід 8-(4-хлорбензил)-1-циклогексил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	440,2
38	циклопропіламід 8-(4-хлорбензил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	488,1
39	циклобутиламід 8-(2-хлорбензил)-1-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	372,1
40	[(2S)-1,3,3-триметилбіцикло[2.2.1]гепт-2-іл]амід 8-(2-хлорбензил)-1-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	454,2
41	циклобутиламід 1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	486,1
42	[(2S)-1,3,3-триметилбіцикло[2.2.1]гепт-2-іл]амід 1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	568,2
43	циклобутиламід 1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	424,2
44	[(2S)-1,3,3-триметилбіцикло[2.2.1]гепт-2-іл]амід 1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	506,2
45	[(1S)-1-фенілетил]амід 1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	474,3
46	трет-бутиловий ефір 4-{[1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбоніл]аміно}піперидин-1-карбонової кислоти	553,3
47	[(2S)-1,3,3-триметилбіцикло[2.2.1]гепт-2-іл]амід 1-бензил-8-феніл-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	482
48	[(1S)-1-фенілетил]амід 1-бензил-8-феніл-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	450
49	циклопропіламід 1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	410,2
50	піперидин-1-іламід 1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	453,3
51	циклогексиламід 1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	452,2
52	циклопентиламід 1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	438,3
53	бензиламід 1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	460,2
54	[1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-іл]-(4-фенілпіперазин-1-іл)метанон	515,2
55	[(1R)-2-гідрокси-1-фенілетил]амід 1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	490,2
56	циклопропіламід 1-циклогексил-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	410,2
57	циклобутиламід 1-циклогексил-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	424,2
58	[(2S)-1,3,3-триметилбіцикло[2.2.1]гепт-2-іл]амід 1-циклогексил-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	506,2

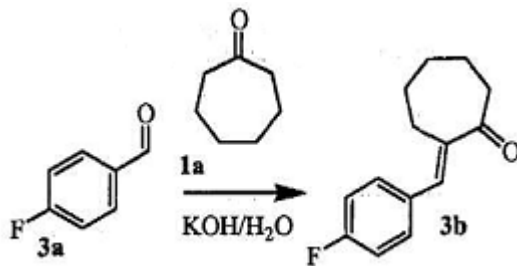
Спол.	Назва	МС
59	циклопентиламід 1-циклогексил-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	438,3
60	[1-циклогексил-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]-(4-фенілпіперазин-1-іл)метанон	515,2
61	бензиламід 1-циклогексил-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	460,2
62	піперидин-1-іламід 1-циклогексил-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	453,1
63	метиловий ефір (2S)-2-[[1-циклогексил-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно]-3-(4-фторфеніл)пропіонової кислоти	550,3
64	[(1S)-1-фенілетил]амід 1-циклогексил-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	474,2
65	4-трифторметилбензиламід 1-циклогексил-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	528,2
66	[(1R)-2-гідрокси-1-фенілетил]амід (8R)-1-циклогексил-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	490,4
67	[(1R)-2-гідрокси-1-фенілетил]амід (8S)-1-циклогексил-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	490,2
68	піперидин-1-іламід 1-бензил-8-феніл-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	429
69	3-трифторметилбензиламід 1-бензил-8-феніл-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	504
70	циклобутиламід 1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	486,1
71	[(2S)-1,3,3-триметилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]амід 1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	568,2
72	метиловий ефір (2S)-2-[[1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно]-3-(4-фторфеніл)пропіонової кислоти	612,2
73	метиловий ефір (2S)-2-[[1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно]-3-(4-фторфеніл)пропіонової кислоти	550,2
74	етиловий ефір (2S, 3R)-3-[[1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно]біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбонової кислоти	534,3
76	[(1S)-1-фенілетил]амід 8-(4-хлорбензил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	554
77	метиловий ефір (2R)-2-[[1-(8R)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно]-3-(4-фторфеніл)пропіонової кислоти	613,2
78	метиловий ефір (2R)-2-[[1-(8S)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно]-3-(4-фторфеніл)пропіонової кислоти	613,2
79	етиловий ефір (2S, 3R)-3-[[1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно]біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбонової кислоти	596,2
80	метиловий ефір (2R)-2-[[1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно]-3-(4-гідроксифеніл)пропіонової кислоти	611,2
81	метиловий ефір (2R)-2-[[1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно]-3-(4-гідроксифеніл)пропіонової кислоти	632,1 (M+Na)
82	метиловий ефір (2R)-2-[[1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно]-3-(4-гідроксифеніл)пропіонової кислоти	548,3

Спол.	Назва	МС
83	метиловий ефір (2R)-2-[[1-циклогексил-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно]-3-(4-гідроксифеніл)пропіонової кислоти	548,3
84	піперидин-1-іламід 1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	516,3
85	піперидин-1-іламід 1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	516,2
86	(2,2,2-трифторетил)амід 1-бензил-8-феніл-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	428
87	метиловий ефір (2R)-2-[[1-бензил-8-феніл-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно]-3-(4-фторфеніл)пропіонової кислоти	526
88	етилловий ефір (2S, 3R)-3-[[1-циклогексил-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно}біцикло[2,2,1]гепт-5-ен-2-карбонової кислоти	534,1
89	морфолін-4-іламід 1-циклогексил-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	455
90	морфолін-4-іламід 1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	455,1
91	морфолін-4-іламід 1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	517,9
92	[(2S)-1,3,3-триметилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]амід 1-(2,4-дифторфеніл)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	536,2
95	метиловий ефір (2R)-2-[[1-(2,4-дифторфеніл)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно]-3-(4-гідроксифеніл)пропіонової кислоти	578,3
97	[(2S)-1,3,3-триметилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]амід 1-(2,4-дифторфеніл)-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	536,2
98	метиловий ефір (2R)-2-[[1-(2,4-дифторфеніл)-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно]-3-(4-гідроксифеніл)пропіонової кислоти	578,2
99	етилловий ефір (2S, 3R)-3-[[1-(2,4-дифторфеніл)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно}біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбонової кислоти	564
100	[(1S, 2R)-2-гідроксіндан-1-іл]амід 1-(2,4-дифторфеніл)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	532,5
102	метиловий ефір (2R)-2-[[8-(3-хлорбензил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно]-3-(4-гідроксифеніл)пропіонової кислоти	626
103	метиловий ефір (2R)-2-[[8-(3-хлорбензил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно]-3-(4-фторфеніл)пропіонової кислоти	628
105	етилловий ефір (2R, 3S)-3-[[1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно}біцикло[2.2.1]гептан-2-карбонової кислоти	536
106	етилловий ефір (2R, 3S)-3-[[1-циклогексил-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно}біцикло[2.2.1]гептан-2-карбонової кислоти	536
109	етилловий ефір (2R, 3S)-3-[[8-(3-хлорбензил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно}біцикло[2.2.1]гептан-2-карбонової кислоти	614
110	етилловий ефір (2R, 3S)-3-[[1-(2,4-дифторфеніл)-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно}біцикло[2.2.1]гептан-2-карбонової кислоти	566
111	етилловий ефір (2R, 3S)-3-[[1-(2,4-дифторфеніл)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно}біцикло[2.2.1]гептан-2-карбонової кислоти	566

Спол.	Назва	МС
112	[(1R, 2S)-2-гідроксііндан-1-іл]амід (8R)-8-(3-хлорбензил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	580
113	[(1R, 2S)-2-гідроксііндан-1-іл]амід (8S)-8-(3-хлорбензил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	580
114	[(1R, 2S)-2-гідроксііндан-1-іл]амід (8R)-1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	502
115	[(1R, 2S)-2-гідроксііндан-1-іл]амід (8S)-1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	502
117	морфолін-4-іламід 8-(3-хлорбензил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	533
118	[1-(2,4-дифторфеніл)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]морфолін-4-ілметанон	470
119	[(1R, 2S)-2-гідроксііндан-1-іл]амід 1-(2,4-дифторфеніл)-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	532
120	[(1,2S)-2-гідроксііндан-1-іл]амід (8R)-1-циклогексил-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	502
121	[(1R, 2S)-2-гідроксііндан-1-іл]амід (8S)-1-циклогексил-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	502
129	бензиламід 8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	378
130	бензиламід 8-(4-фторбензил)-1-метансульфоніл-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	456
158	[(1S)-1-гідроксиметил-2-метилпропіл]амід (8R)-8-(3-хлорбензил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	556 (M+Na)
159	[(1S)-1-гідроксиметил-2-метилпропіл]амід (8S)-8-(3-хлорбензил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	556 (M+Na)
161	[(1S)-2-гідрокси-1-фенілетил]амід (8R)-8-(3-хлорбензил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	570
162	[(1S)-2-гідрокси-1-фенілетил]амід (8S)-8-(3-хлорбензил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	570
163	[(1R)-1-бензил-2-гідроксіетил]амід 8-(3-хлорбензил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	582
164	[(1S)-2-гідрокси-1-фенілетил]амід 8-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	424
165	[(1R)-2-гідрокси-1-фенілетил]амід 8-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	424
166	[(1S)-1-бензил-2-гідроксіетил]амід 8-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	438,1
167	[(1R)-1-бензил-2-гідроксіетил]амід 8-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	438,1
168	[(1S)-2-гідрокси-1-фенілетил]амід 1-(2,4-дифторфеніл)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	520,2
169	[(1S)-2-хлор-1-фенілетил]амід 1-(2,4-дифторфеніл)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	538
172	[(1S)-2-хлор-1-фенілетил]амід 1-(2,4-дифторфеніл)-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	538
173	[(1R)-1-фенілетил]амід 1-(2,4-дифторфеніл)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	504,1
174	[(1R)-фенілетил]амід 1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	474,1
175	[(1R)-1-фенілетил]амід 8-(3-хлорбензил)-1-(4-трифторметилпіримідин-2-іл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	554,1

Спол.	Назва	МС
176	[(1R)-2-гідрокси-1-фенілетил]амід 8-(3-хлорбензил)-1-(4-трифторметилпіримідин-2-іл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	570
177	[(1R)-1-фенілетил]амід 8-(3-хлорбензил)-1-(7-хлорхінолін-4-іл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	569
178	[(1R)-2-хлор-1-фенілетил]амід 8-(3-хлорбензил)-1-(4-трифторметилпіримідин-2-іл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	588,2
179	[(1S)-2-хлор-1-фенілетил]амід 8-(3-хлорбензил)-1-(4-трифторметилпіримідин-2-іл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	590,1
186	[(1R)-1-бензил-2-гідроксіетил]амід 8-(3-хлорбензил)-1-(4-трифторметилпіримідин-2-іл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	584,1
187	[(1R)-1-бензил-2-хлоретил]амід 8-(3-хлорбензил)-1-(4-трифторметилпіримідин-2-іл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	602
218	етиловий ефір (2S, 3R)-3-[1-(4-фторфеніл)-8-(4-метилбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбоніл]амінобіцикло[2.2.1]гептан-2-карбонової кислоти	544
228	[(1R)-2-гідрокси-1-фенілетил]амід (8S)-8-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	424
229	[(1R)-2-гідрокси-1-фенілетил]амід (8R)-8-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	424
230	[(1S)-2-гідрокси-1-фенілетил]амід (8R)-8-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти <sup>1</sup> H-ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 400 МГц) δ 7,12-7,38 (м, 8H), 6,93 (м, 1H), 5,09 (м, 1H), 3,81 (м, 2H), 3,41 (м, 1H), 3,21 (м, 1H), 3,05 (м, 1H), 2,81 (м, 1H), 2,67 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 1,81 (м, 3H), 1,65 (м, 1H), 1,39 (м, 1H).	424
231	[(1S)-2-гідрокси-1-фенілетил]амід (8S)-8-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	424
251	[(1S)-2-метокси-1-фенілетил]амід (8R*)-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти <sup>1</sup> H-ЯМР (CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 400 МГц) δ 7,65 (м, 1H), 7,19-7,39 (м, 7H), 7,12 (м, 1H), 6,93 (м, 1H), 5,21 (м, 1H), 3,69 (м, 2H), 3,43 (м, 1H), 3,33 (с, 3H), 3,19 (м, 1H), 3,01 (м, 1H), 2,69-2,86 (м, 2H), 1,72 (м, 5H), 1,49 (м, 1H).	438
252	[(1S)-2-метокси-1-фенілетил]амід (8S*)-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	438
253	[(1R)-2-метокси-1-фенілетил]амід (8S*)-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	438
254	[(1R)-2-метокси-1-фенілетил]амід (8R*)-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти <sup>1</sup> H-ЯМР (CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 400 МГц) δ 7,63 (м, 1H), 7,30 (м, 5H), 7,17 (м, 1H), 7,08 (м, 1H), 6,89 (м, 1H), 5,22 (м, 1H), 3,64 (м, 2H), 3,41 (м, 1H), 3,32 (с, 3H), 3,12 (м, 1H), 2,98 (м, 1H), 2,77 (м, 2H), 1,80 (м, 5H), 1,48 (м, 1H).	438
256	[(1S)-1-фенілетил]амід 8-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти <sup>1</sup> H-ЯМР (GDCI <sub>3</sub> , 400 МГц) δ 7,32 (м, 4H), 7,19 (м, 2H), 7,10 (м, 2H), 6,85 (м, 1H), 5,23 (м, 1H), 3,49 (м, 1H), 3,12 (м, 1H), 2,95 (м, 1H), 2,78 (м, 2H), 1,85 (м, 5H), 1,55 (м, 4H).	408
257	[(1R)-1-фенілетил]амід 8-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти <sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц) δ 7,32 (м, 4H), 7,17 (м, 2H), 7,09 (м, 2H), 6,82 (м, 1H), 5,22 (м, 1H), 3,48 (м, 1H), 3,09 (м, 1H), 2,95 (м, 1H), 2,79 (м, 2H), 1,84 (м, 5H), 1,56 (м, 4H).	408

Приклад 3  
 [(1R)-1-фенілетил]амід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-фторбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти (сполука 146)

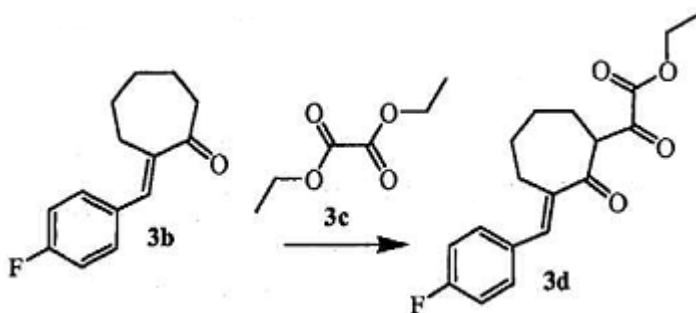


5

Розчин КОН (0,25 м, 4,46 ммоль) у воді (4,4 мл) додавали до 4-фторбензальдегіду, сполуки 3a (1,07 мл, 10 ммоль), і одержану суспензію нагрівали до 65 °С. Потім по краплях протягом 15 хвилин додавали циклогептанову сполуку 1a (1,18 мл, 10 ммоль). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 5 годин, а потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш підкисляли 1н HCl (26 мл) і екстрагували EtOAc (100 мл). Органічний шар промивали розчином солі, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, а потім фільтрували і концентрували. Одержаний жовтий залишок очищали на колонку із силікагелем (з використанням 6 % EtOAc/гексану), у результаті чого одержували 2-(4-фторбензиліден)-циклопептанон, сполуку 3b (1,1 м, 50,4 %).

10

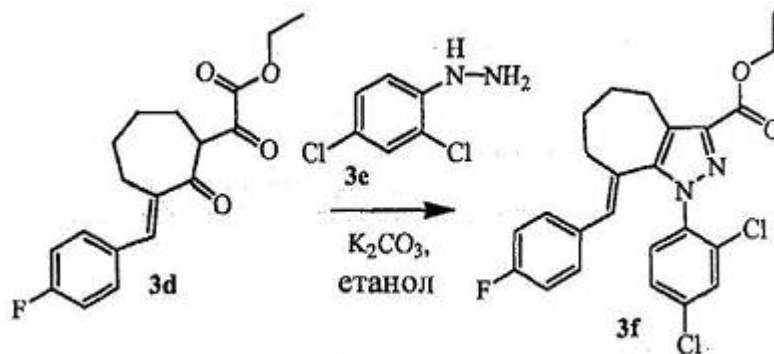
15



20

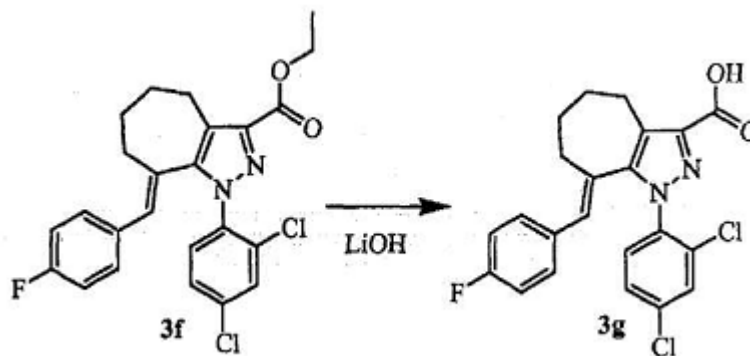
25

Розчин сполуки 3b (1,1 м, 5,04 ммоль) у ТГФ (5 мл) по краплях додавали до розчину LHMDS (5,04 мл, 1М розчин у ТГФ) при -78 °С, і одержану суміш перемішували при -78 °С протягом 1 години. Потім по краплях додавали диетиловий ефір щавлевої кислоти сполука 3c (0,68 мл, 5,04 ммоль), і одержану суміш перемішували при -78 °С протягом 1 години. Суміш залишали для поступового нагрівання до кімнатної температури і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш підкисляли 1н HCl і екстрагували EtOAc (150 мл). Органічний шар промивали 1н HCl (1×) і водою (2×), сушили над сульфатом натрію, а потім фільтрували і концентрували з одержанням етилового ефіру [3-(4-фторбензиліден)-2-оксоциклопентил]оксооцтової кислоти сполуки 3d, у вигляді жовтої олії, що використовували в наступній стадії без додаткового очищення.



30

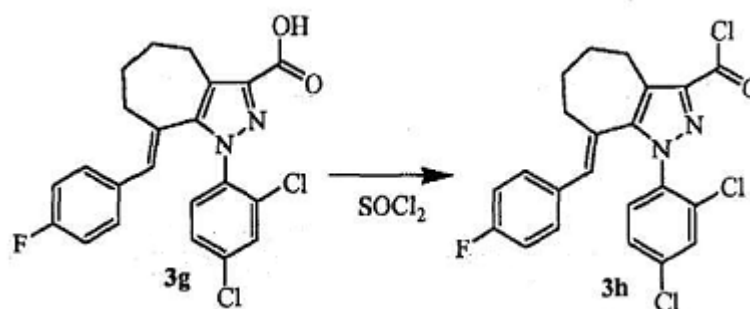
$K_2C_3$  (1,39 м, 10,08 ммоль) і (2,4-дихлорфеніл)гідрозин, сполуку 3e (0,89 м, 5,04 ммоль), додавали до суспензії сполуки 3d (5,04 ммоль) у етанолі (30 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім фільтрували і промивали етанолом (20 мл). Фільтрат концентрували й очищали на колонку із силікагелем (з використанням 20 % EtOAc/гексану), у результаті чого одержували етиловий ефір 1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-фторбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопептапіразол-3-карбонової кислоти (0,8 м, 34,5 % для останніх 2 стадій).



10

Сполуку 3f (0,8 м, 1,74 ммоль) розчиняли в суміші ТГФ (18 мл) і етанолу (2 мл), а потім додавали водний LiOH (0,25 м, 10,4 ммоль у 6 мл води). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім концентрували і підкисляли 1н HCl (50 мл). Водний розчин екстрагували EtOAc (100 мл), і органічний шар промивали розчином солі і сушили над сульфатом магнію, а потім фільтрували і концентрували з одержанням 1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-фторбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопептапіразол-3-карбонової кислоти, сполуку 3g (0,73 м, 98 %), у вигляді жовтої твердої речовини.

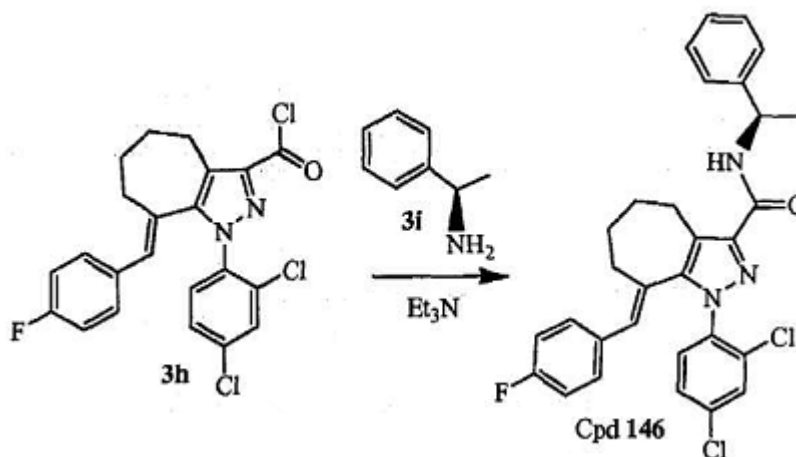
15



20

$SOCl_2$  (0,99 мл, 13,5 ммоль) додавали до розчину сполуки 3g (0,73 м, 1,69 ммоль) у ДХМ (5 мл). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 годин, а потім концентрували в умовах високого вакууму, у результаті чого одержували 1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-фторбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопептапіразол-3-карбонілхлорид, сполуку 3h (0,70 м, 92 %), у вигляді жовтої твердої речовини.

25



Суміш (R)-(+)- $\alpha$ -метилбензиламіну, сполуку 3i, (0,065 м, 0,54 ммоль) і  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,15 мл, 1,08 ммоль) додавали до розчину сполуки 3h (0,12 м, 0,27 ммоль), розчиненого в ДХМ (5 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, а потім розбавляли ДХМ і промивали 1н  $\text{HCl}$ . Органічний шар промивали водою і сушили над сульфатом натрію, а потім фільтрували і концентрували. Одержаний жовтий залишок очищали на колонку із силікагелем (з використанням 20 %  $\text{EtOAc}$ /гексану) і одержували сполука 146 (0,12 м, 84 %) у вигляді блідо-жовтого порошку. МС  $m/z$  534 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Шляхом проведення відповідних стадій, описаних у процедурі прикладу 3, і заміни відповідних вихідних речовин, реагентів і розчинників одержували нижченаведені сполуки:

Спол.	Назва	МС
131	[(1R)-1-фенілетил]амід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	550
132	[(1R)-1-циклогексилетил]амід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	556
133	піперидин-1-іламід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	529
134	морфолін-4-іламід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	531
135	4-сульфамойлбензиламід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	615
136	(8E)-N-[8-(4-хлорбензиліден)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбоніл]бензолсульфонамід,	586
137	[1-(4-хлорфеніл)етил]амід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	584
138	[(1S)-1-циклогексилетил]амід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	556
139	[(1S)-1-фенілетил]амід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	550
140	[(1R)-1-циклогексилетил]амід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	412
141	[(1S)-1-фенілетил]амід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	406
142	[(1R)-1-фенілетил]амід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	406
143	[(1S)-1-циклогексилетил]амід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	412
144	піперидин-1-іламід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	385
145	морфолін-4-іламід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	387
147	[(1R)-1-циклогексилетил]амід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-фторбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	540

[illegible]

Спол.	Назва	МС
198	[(1S)-1-фенілетил]амід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1-(2,5-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	550
199	піперидин-1-іламід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1-(2,5-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	529
200	морфолін-4-іламід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1-(2,5-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	531
201	(8E)-[8-(4-хлорбензиліден)-1-(2,5-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]морфолін-4-ілметанон	516
202	[(1R)-1-фенілпропіл]амід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-фторбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	548
203	[(1R)-2-гідрокси-1-фенілетил]амід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-фторбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	550
204	[(1S)-2-гідрокси-1-фенілетил]амід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-фторбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	550
205	(1-метил-1-фенілетил)амід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-фторбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	548
206	(8E)-[1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-фторбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[2,2']біпіридиніл-1-іл)метанон	575
207	(1R)-індан-1-іламід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-фторбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	546
208	[(1S, 2R)-2-гідроксііндан-1-іл]амід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-фторбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	562
209	(1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)амід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-фторбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	560
210	(піридин-2-ілметил)амід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-метоксибензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	533
211	(1-метил-1-фенілетил)амід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-метоксибензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	560
212	[(1R)-1-фенілетил]амід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-метоксибензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	546
213	[1S)-1-фенілетил]амід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-метоксибензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	546
214	[(1R)-1-циклогексилетил]амід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-метоксибензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	552
215	[(1S)-2-гідрокси-1-фенілетил]амід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-метоксибензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	562
216	(1R)-індан-1-іламід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-метоксибензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	558
217	піперидин-1-іламід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-метоксибензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	525
219	[(1R)-2-гідрокси-1-фенілетил]амід (8E)-1-циклогексил-8-(4-фторбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	488
220	[(1S)-гідрокси-1-фенілетил]амід (8E)-8-(4-фторбензиліден)-1-(4-трифторметилпіримідин-2-іл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	552
221	[(1R, 2R)-2-гідроксициклопентил]амід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-метоксибензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	526
222	(1-піридин-2-ілетил)амід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-метоксибензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	547
223	(8E)-[8-(4-хлорбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]піперидин-1-ілметанон	370
224	(1-піридин-2-ілетил)амід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-фторбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти	535

Спол.	Назва	МС
225	[(1R)-1-піридин-2-ілетил]амід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-фторбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	535
226	(гексагідроциклопента[с]пірол-2-іл)амід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-метоксибензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	551
227	[(1R)-1-піридин-2-ілетил]амід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-метоксибензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	547
234	[(1R)-2-гідрокси-1-фенілетил]амід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	422
238	метиловий ефір (8E)-(2S)-2-[[8-(4-хлорбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбоніл]аміно]-3-(4-фторфеніл)пропіонової кислоти	482
239	[(1R)-2-гідрокси-1-фенілетил]амід (8E)-8-(3-хлорбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	422
240	метиловий ефір (8E)-(2S)-2-[[8-(3-хлорбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбоніл]аміно]-3-(4-фторфеніл)пропіонової кислоти	482
241	метиловий ефір (8E)-(2S)-2-[[8-(3-фторбензиліден)-1-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбоніл]аміно]-3-(4-фторфеніл)пропіонової кислоти	480
242	[(1R)-2-гідрокси-1-фенілетил]амід (8E)-8-(3-фторбензиліден)-1-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	420
243	(8E)-[8-(3-фторбензиліден)-1-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-іл]імідазол-1-ілметанон	351
244	[1-гідроксиметил-2-(4-гідроксифеніл)етил]амід (8E)-(2S)-8-(3-фторбензиліден)-1-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	450
245	метиловий ефір (8E)-(2R)-2-[[8-(3-хлорбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбоніл]аміно]-3-(4-фторфеніл)пропіонової кислоти	482
246	[1-гідроксиметил-2-(4-гідроксифеніл)етил]амід (8E)-(2S)-8-(3-хлорбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	452
247	метиловий ефір (8E)-(2R)-2-[[8-(4-хлорбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбоніл]аміно]-3-(4-фторфеніл)пропіонової кислоти	482
248	метиловий ефір (8E)-(2R)-2-[[8-(3-фторбензиліден)-1-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбоніл]аміно]-3-(4-фторфеніл)пропіонової кислоти	480
249	[(1R)-3-гідрокси-1-фенілпропіл]амід (8E)-8-(3-фторбензиліден)-1-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	434
250	[(1R)-3-гідрокси-1-фенілпропіл]амід (8E)-8-(3-хлорбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти	436

Інші сполуки можуть бути одержані фахівцями у відповідності зі способами синтезу, описаними в даному винаході й відрізняються тільки тим, що в них можуть бути використані інші вихідні речовини, реагенти й умови.

#### Біологічні приклади

У нижченаведених прикладах показано, що сполуки відповідно до винаходу являють собою модулятори рецепторів СВ, що корисні для лікування, ослаблення або запобігання опосередковуваних канабіноїдним рецептором синдрому, розладу або захворювання в індивідуума, що потребує цього.

#### Приклад 1

Аналіз на зв'язування агоністів або зворотних агоністів з СВ1 або СВ2

Людські рецептори СВ 1 і СВ2 були стабільно експресовані в клітинах SK-N-MC, трансфекованих плазмідом pcDNA3 СВ-1 (людини) або pcDNA3 СВ-2 (людини). Клітини культивували в колбах для культивування клітин T-180 у стандартних умовах культивування клітин при 37 °C в атмосфері 5 % CO<sub>2</sub>. Клітини збирали шляхом трипсинізації і гомогенізували в гомогенізуючому буфері (10 мМ Трис, 0,2 мМ MgCl<sub>2</sub>, 5 мМ KCl, з інгібіторами протеази, такими як

апротинін, лейпептін, пепстатин А і бацитрацін), і центрифугували (2000 × g). Після цього, супернатант центрифугували в 2М сахарозі (31300 × g), у результаті чого одержували напівочищений мембранний осад. Цей осад ресуспендували в гомогенізуючому буфері і зберігали при -80 °С.

- 5 У день проведення аналізу, осад відтавали на льоді і розводили в аналітичному буфері (50 мМ трис-НСІ, 5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 2,5 мМ EDTA, 0,5 мг/мл альбуміни бичачої сироватки, не утримуючих жирних кислот, рН 7,5). Розведений мембранний осад додавали разом з буфером, або разом з сполукою або стандартним носієм і радіоактивним лігандом [H]<sup>3+</sup>-CP-55940 (0,2 нМ) у ямки 96-ямкового поліпропіленового планшета. Рівень неспецифічного зв'язування вимірювали в ямках, що містять WIN 55212 (10 мкм). Потім планшет закривали і інкубували протягом 90 хвилин при 10 30 °С. Після цього, вміст аспірували на дно фільтруючого планшета Packard Unifilter GF/C, попередньо змоченого 0,5 % поліетиленіміном. Ямки поліпропіленового планшета обполіскували й аспірували сім разів з використанням 0,9 % фізіологічного розчину-0,5 % твіну-20. Планшет Unifilter сушили, а потім у кожну ямку додавали сцинтиляційну суміш і рівень 15 зв'язування кількісно оцінювали на сцинтиляційному лічильнику TopCount.

Результати для зв'язування з рецептором CB1 і CB2

Для тестованих сполук величину зв'язування IC<sub>50</sub> обчислювали як відсоток інгібування в дослідженнях, у яких використовували різні концентрації тестованих сполук. Величину зв'язування обчислювали методом лінійної регресії.

- 20 Для сполук, для яких не були одержані величини IC<sub>50</sub> зв'язування, відсоток інгібування (%) одержували при тестованій концентрації <sup>(1)</sup>1 мкМ, <sup>(2)</sup>0,2 мкМ, <sup>(3)</sup>0,0001 мкМ, <sup>(4)</sup>0,0003 мкМ, <sup>(5)</sup>величини, що являє собою середній відсоток інгібування, <sup>(6)</sup>2 мкМ, <sup>(7)</sup>0,015 мкМ, <sup>(8)</sup>0,25 мкМ, <sup>(9)</sup>0,003 мкМ, <sup>(10)</sup>0,5 мкМ, <sup>(11)</sup>0,002 мкМ, <sup>(12)</sup>0,008 мкМ або <sup>(13)</sup>0,0125 мкМ.

Таблиця 1

IC<sub>50</sub> зв'язування для канабіноїдного рецептора CB1 (мкМ)

Спол.	IC <sub>50</sub>	Спол.	IC <sub>50</sub>	Спол.	IC <sub>50</sub>
1	0.2	83	0.1, <sup>(5)</sup> 90 %	165	<sup>(2)</sup> 79 %
2	<sup>(1)</sup> 21 %	84	0.7, <sup>(5)</sup> 67 %	166	<sup>(2)</sup> 24 %
3	1.3, <sup>(1)</sup> 60 %	85	<sup>(5)</sup> 39 %	167	<sup>(2)</sup> 57 %
4	<sup>(1)</sup> 51 %	86	<sup>(8)</sup> 0 %	168	<sup>(2)</sup> 18 %
5	<sup>(1)</sup> 22 %	87	<sup>(8)</sup> 4 %	169	<sup>(2)</sup> 24 %
6	<sup>(1)</sup> 26 %	88	<sup>(1)</sup> 2 %	170	<sup>(2)</sup> 29 %
7	1.1, <sup>(1)</sup> 68 %	89	<sup>(1)</sup> 11 %	171	<sup>(2)</sup> 2 %
8	<sup>(1)</sup> 30 %	90	<sup>(1)</sup> 1 %	172	<sup>(2)</sup> 64 %
9	<sup>(1)</sup> 18 %	91	0.3, <sup>(1)</sup> 68 %	173	<sup>(2)</sup> 32 %
10	<sup>(1)</sup> 0 %	92	0.1, <sup>(1)</sup> 86 %	174	<sup>(2)</sup> 0 %
11	<sup>(1)</sup> 17 %	93	0.4, <sup>(1)</sup> 70 %	175	<sup>(2)</sup> 30 %
12	<sup>(1)</sup> 36 %	94	<sup>(1)</sup> 38 %	176	<sup>(2)</sup> 4 %
13	<sup>(1)</sup> 0 %	95	<sup>(1)</sup> 36 %	177	<sup>(2)</sup> 4 %
14	<sup>(1)</sup> 29 %	96	<sup>(1)</sup> 0 %	178	<sup>(2)</sup> 29 %
15	<sup>(1)</sup> 58 %	97	<sup>(1)</sup> 38 %	179	<sup>(2)</sup> 0 %
16	<sup>(1)</sup> 21 %	98	<sup>(1)</sup> 51 %	180	<sup>(2)</sup> 40 %
17	<sup>(1)</sup> 37 %	99	<sup>(1)</sup> 17 %	181	<sup>(2)</sup> 32 %
18	<sup>(1)</sup> 3 %	100	<sup>(1)</sup> 31 %	182	<sup>(2)</sup> 21 %
19	<sup>(1)</sup> 18 %	101	<sup>(1)</sup> 28 %	183	<sup>(2)</sup> 0 %
20	<sup>(1)</sup> 4 %	102	0.6, <sup>(1)</sup> 77 %, <sup>(10)</sup> 55 %	184	0.05, <sup>(2)</sup> 78 %
21	<sup>(1)</sup> 32 %	103	0.3, <sup>(1)</sup> 76 %, <sup>(10)</sup> 56 %	185	0.03, <sup>(2)</sup> 75 %
22	<sup>(1)</sup> 58 %	104	<sup>(1)</sup> 19 %	186	<sup>(2)</sup> 12 %
23	<sup>(1)</sup> 0 %	105	<sup>(1)</sup> 2 %	187	<sup>(2)</sup> 12 %
24	<sup>(1)</sup> 28 %	106	<sup>(1)</sup> 45 %	188	0.1, <sup>(2)</sup> 64 %
25	51 %, <sup>(1)</sup> 71 %, <sup>(10)</sup> 30 %	107	0.3, <sup>(1)</sup> 72 %, <sup>(10)</sup> 59 %	189	0.05, <sup>(2)</sup> 78 %
26	63 %, <sup>(1)</sup> 70 %, <sup>(6)</sup> 55 %	108	44 %, <sup>(1)</sup> 55 %, <sup>(10)</sup> 33 %	190	0.08, <sup>(2)</sup> 76 %

## Продовження таблиці 1

Спол. IC <sub>50</sub>	Спол. IC <sub>50</sub>	Спол. IC <sub>50</sub>
27 (1)0 %	109 0.3, (1)72 %, (10)60 %	191 (2)47 %
28 0.1, (1)65 %	110 56 %, (1)63 %, (10)48 %	192 (2)45 %
29 (1)13 %	111 54 %, (1)62 %, (10)45 %	193 (2)43 %
30 (1)28 %	112 (1)49 %	194 (2)19 %
31 (1)0 %	113 53 %, (1)62 %, (10)44 %	195 (2)63 %
32 (1)0 %	114 (1)17 %	196 (2)67 %
33 (1)0 %	115 0.5, (1)79 %, (10)67 %	197 0.03, (2)83 %
34 (1)0 %	116 (1)14 %	198 0.02, (2)87 %
35 (1)22 %	117 (1)44 %	199 (2)30 %
36 (1)25 %	118 (1)4 %	200 (2)15 %
37 (1)15 %	119 (1)39 %	201 (2)11 %
38 (1)39 %	120 (1)9 %	202 0.01, (2)91 %
39 (1)0 %	121 0.4, (1)80 %, (10)70 %	203 (2)37 %
40 0.07, (1)84 %	122 (1)0 %	204 0.03, (2)88 %
41 0.5, (1)68 %	123 (1)47 %	205 0.02, (2)93 %
42 0.3, (1)65 %	124 (1)14 %	206 0.08, (2)73 %
43 (1)14 %	125 (1)0 %	207 0.02, (2)90 %
44 0.2, (1)82 %	126 (1)0 %	208 0.07, (2)76 %
45 0.7, (1)54 %	127 (1)36 %	209 0.03, (2)88 %
46 (1)45 %	128 (1)0 %	210 0.04, (2)76 %
47 0.1, (1)91 %	129 94 %, (8)100 %, (12)90 %, (11)92 %	211 0.007, (2)92 %
48 0.3, (1)63 %	130 0.06, (8)84 %	212 0.006, (2)94 %
49 (1)33 %	131 0.006, (8)93 %, (7)53 %	213 0.06, (2)71 %
50 (1)32 %	132 0.005, (8)94 %, (7)64 %	214 0.007, (2)95 %
51 (1)36 %	133 0.1, (8)66 %	215 0.01, (2)88 %
52 (1)26 % Y	134 (8)58 %	216 0.009, (2)91 %
53 (1)33 %	135 0.05, (8)65 %	217 0.06, (2)75 %
54 (1)18 %	136 (8)39 %	222 0.03, (2)48 %
55 (1)50 %	137 0.01, (8)77 %, (7)57 %	223 (2)40 %
56 (1)0 %	138 0.03, (2)71 %	224 0.008, (2)87 %
57 (1)35 %	139 0.05, (2)72 %	225 0.005, 0.006, 0.007, (2)90 %, (2)89 %, (5)96 %
58 0.2, (1)75 %	140 0.006, (2)97 %	226 0.04, (2)72 %
59 (1)27 %	141 0.006, (2)95 %	227 0.009, (2)90 %
60 (1)38 %	142 0.01, (2)83 %	228 (2)0 %
61 (1)36 %	143 0.002, 77 %, (2)99 %, (11)55 %	229 0.06, (2)73 %
62 (1)5 %	144 0.03, (2)69 %	230 0.3
63 (1)29 %	145 (2)54 %	231 0.3
64 (1)51 %	146 0.008, 0.01, (2)93 %, (2)94 %	232 0.3, (2)0 %
65 (1)29 %	147 0.007, (2)94 %	233 (2)0 %
66 (1)16 %	148 0.08, (2)69 %	234 0.02, (2)87 %
67 (1)44 %	149 0.1, (2)66 %	235 (2)0 %
68 (8)0 %	150 0.1, (2)65 %	236 (2)0 %
69 (8)23 %	151 (2)51 %	237 0.3, (2)0 %

Продовження таблиці 1

Спол. IC <sub>50</sub>		Спол. IC <sub>50</sub>		Спол. IC <sub>50</sub>	
70	(5) 37 %	152	47 %, (2) 66 %, (13) 28 %	238	0.03, (2) 85 %
71	(5) 43 %	153	(2) 44 %	239	0.03, (2) 80 %
72	(5) 38 %	154	(2) 33 %	240	0.2, (2) 35 %
73	(5) 24 %	155	0.07, (2) 72 %	241	0.2, (2) 33 %
74	(5) 1 %	156	(2) 50 %	242	0.02, (2) 80 %
75	0.2, (5) 77 %	157	0.1, (2) 68 %	243	(2) 0 %
76	(5) 44 %	158	(2) 14 %	244	0.1, (2) 68 %
77	51 %, (5) 57 %, (1) 44 %	159	(2) 40 %	245	0.006, (2) 68 %
78	0.4, (5) 59 %	160	(2) 2 %	246	(2) 0 %
79	(5) 37 %	161	(2) 35 %	247	0.002, (2) 91 %
80	0.7, (5) 51 %	162	(2) 16 %	248	0.007, (2) 89 %
81	(5) 42 %	163	(2) 44 %		
82	1, (5) 46 %	164	(2) 26 %		

Таблиця 2

IC<sub>50</sub> зв'язування для канабіноїдного рецептора CB2 (мкМ)

Спол. IC <sub>50</sub>		Спол. IC <sub>50</sub>		Спол. IC <sub>50</sub>	
1	0.3	83	0.01, (5) 98 %	165	(2) 98 %
2	53 %	84	11 %	166	(2) 75 %
3	26 %	85	5 %	167	(2) 97 %
4	36 %	86	(8) 22 %	168	(2) 11 %
5	34 %	87	(8) 0 %	169	(2) 14 %
6	4 %	88	32 %	170	(2) 27 %
7	12 %	89	0 %	171	(2) 38 %
8	5 %	90	2 %	172	(2) 41 %
9	4 %	91	0 %	173	(2) 19 %
10	8 %	92	0.2, (1) 82 %	174	(2) 33 %
11	21 %	93	58 %	175	(2) 36 %
12	31 %	94	1 %	176	(2) 43 %
13	14 %	95	35 %	177	(2) 27 %
14	7 %	96	72 %, (1) 94 %, (7) 50 %	178	(2) 29 %
15	54 %	97	0.3, (1) 71 %	179	(2) 29 %
16	68 %	98	43 %	180	(2) 86 %
17	11 %	99	24 %	181	(2) 57 %
18	23 %	100	9 %	182	(2) 31 %
19	51 %	101	0.04, (1) 97 %	183	(2) 14 %
20	28 %	102	59 %	184	(2) 27 %
21	26 %	103	57 %	185	(2) 56 %
22	25 %	104	93 %	186	(2) 58 %
23	24 %	105	82 %	187	(2) 23 %
24	0 %	106	95 %	188	(2) 36 %
25	19 %	107	64 %	189	(2) 17 %
26	29 %, (1) 35 %, (6) 22 %	108	100 %	190	(2) 12 %
27	0 %	109	48 %	191	(2) 7 %
28	11 %	110	59 %	192	(2) 7 %
29	18 %	111	65 %	193	(2) 16 %
30	0.6, (1) 65 %	112	16 %	194	(2) 10 %
31	35 %	113	28 %	195	(2) 37 %
32	0 %	114	47 %	196	(2) 49 %
33	0 %	115	99 %	197	(2) 67 %
34	0 %	116	24 %	198	(2) 68 %

## Продовження таблиці 2

Спол. IC <sub>50</sub>		Спол. IC <sub>50</sub>		Спол. IC <sub>50</sub>	
35	36 %	117	22 %	199	<sup>(2)</sup> 30 %
36	0 %	118	31 %	200	<sup>(2)</sup> 6 %
37	10 %	119	38 %	201	<sup>(2)</sup> 0 %
38	0 %	120	16 %	202	<sup>(2)</sup> 9 %
39	30 %	121	95 %	203	<sup>(2)</sup> 30 %
40	75 %, <sup>(1)</sup> 84 %, <sup>(7)</sup> 65 %	122	0 %	204	<sup>(2)</sup> 34 %
41	46 %	123	14 %	205	<sup>(2)</sup> 27 %
42	0.3, <sup>(1)</sup> 52 %	124	47 %	206	<sup>(2)</sup> 22 %
43	42 %	125	30 %	207	<sup>(2)</sup> 1 %
44	0.6, <sup>(1)</sup> 75 %	126	65 %	208	<sup>(2)</sup> 31 %
45	42 %	127	0 %	209	<sup>(2)</sup> 8 %
46	0 %	128	0 %	210	<sup>(2)</sup> 49 %
47	0.03, <sup>(1)</sup> 94 %	129	<sup>(8)</sup> 86 %	211	<sup>(2)</sup> 37 %
48	42 %	130	<sup>(8)</sup> 98 %	212	<sup>(2)</sup> 42 %
49	9 %	131	<sup>(8)</sup> 34 %	213	<sup>(2)</sup> 19 %
50	31 %	132	<sup>(8)</sup> 42 %	214	<sup>(2)</sup> 43 %
51	30 %	133	<sup>(8)</sup> 29 %	215	<sup>(2)</sup> 24 %
52	21 %	134	<sup>(8)</sup> 28 %	216	<sup>(2)</sup> 33 %
53	52 %	135	<sup>(8)</sup> 25 %	217	<sup>(2)</sup> 52 %
54	41 %	136	<sup>(8)</sup> 18 %	221	<sup>(2)</sup> 24 %
55	18 %	137	<sup>(8)</sup> 0 %	222	<sup>(2)</sup> 41 %
56	42 %	138	<sup>(2)</sup> 22 %	223	<sup>(2)</sup> 58 %
57	29 %	139	<sup>(2)</sup> 30 %	224	<sup>(2)</sup> 4 %
58	74 %, <sup>(1)</sup> 98 %, <sup>(7)</sup> 65 %	140	<sup>(2)</sup> 100 %	225	<sup>(1)</sup> 16 %, <sup>(2)</sup> 6 %, <sup>(2)</sup> 9 %
59	60 %	141	<sup>(2)</sup> 97 %	226	<sup>(2)</sup> 48 %
60	38 %	142	<sup>(2)</sup> 98 %	227	<sup>(2)</sup> 19 %
61	71 %	143	<sup>(2)</sup> 100 %	228	<sup>(2)</sup> 45 %
62	5 %	144	<sup>(2)</sup> 90 %	229	0.02, <sup>(2)</sup> 95 %
63	69 %	145	<sup>(2)</sup> 68 %	230	0.04
64	0.6, <sup>(1)</sup> 70 %	146	2.3, 3 %, <sup>(2)</sup> 10 %	231	0.2
65	52 %	147	<sup>(2)</sup> 23 %	232	0.06, <sup>(2)</sup> 81 %
66	33 %	148	<sup>(2)</sup> 39 %	233	<sup>(2)</sup> 20 %
67	55 %	149	<sup>(2)</sup> 4 %	234	0.06, <sup>(2)</sup> 93 %
68	<sup>(8)</sup> 27 %	150	<sup>(2)</sup> 3 %	235	<sup>(2)</sup> 41 %
69	<sup>(8)</sup> 12 %	151	<sup>(2)</sup> 15 %	236	<sup>(2)</sup> 41 %
70	3 %	152	<sup>(2)</sup> 21 %	237	0.1, <sup>(2)</sup> 64 %
71	32 %	153	<sup>(2)</sup> 0 %	238	0.01, <sup>(2)</sup> 93 %
72	10 %	154	<sup>(2)</sup> 7 %	239	0.02, <sup>(2)</sup> 91 %
73	8 %	155	<sup>(2)</sup> 8 %	240	0.04, <sup>(2)</sup> 78 %
74	10 %	156	<sup>(2)</sup> 36 %	241	0.1, <sup>(2)</sup> 62 %
75	27 %	157	<sup>(2)</sup> 5 %	242	0.1, <sup>(2)</sup> 50 %
76	38 %	158	<sup>(2)</sup> 0 %	243	<sup>(2)</sup> 0 %
77	28 %	159	<sup>(2)</sup> 3 %	244	0.02, <sup>(2)</sup> 78 %
78	23 %	160	<sup>(2)</sup> 75 %	245	0.002, <sup>(2)</sup> 93 %
79	29 %	161	<sup>(2)</sup> 3 %	246	<sup>(2)</sup> 15 %
80	23 %	162	<sup>(2)</sup> 5 %	247	0.001, <sup>(2)</sup> 96 %
81	28 %	163	<sup>(2)</sup> 7 %	248	0.003, <sup>(2)</sup> 96 %
82	0.06, <sup>(5)</sup> 88 %	164	<sup>(2)</sup> 94 %		

Модифікований аналіз на зв'язування з агоністами або зворотними агоністами CB1 або CB2  
 Дослідження зі зв'язування інших рецепторів проводили з невеликими модифікаціями,  
 5 описаними нижче.

Людські рецептори CB1 і CB2 були стабільно експресовані в клітинах CHO, як описано в роботах Rinaldi-Carmona, M., Calandra, B., Shire, D., Bouaboula, M., Oustric, D., Barth, F., Casellas, P., Ferrara, P. i Le Fur, G. (1996) J. Pharmacol. Exp. Ther., 278: 871-878 і Munro, S., Thomas, K.L.

and Abu-Shaar, M. (1993) Nature, 365: 61-65, відповідно. В аналізі на зв'язування рецептора CB1, як радіоактивний ліганд використовували [<sup>3</sup>H]CP 55940 (0,5 нМ). В аналізі на зв'язування рецептора CB2 як радіоактивний ліганд використовували [<sup>3</sup>H]WIN 55212 (0,8 нМ). Інкубування проводили протягом 120 хвилин при 37 °C.

5 Специфічне зв'язування ліганда з рецепторами оцінювали як різницю між загальним зв'язуванням і неспецифічним зв'язуванням, обумовленим у присутності надлишкової кількості неміченого ліганда. Результати виражали як відсоток від специфічного зв'язування контролю ((обмірювана величина специфічного зв'язування/величина специфічного зв'язування для контролю)×100), що був обчислений у присутності тестованих сполук.

10 Величини IC<sub>50</sub> (концентрації, що викликають напівмаксимальне інгібування специфічного зв'язування для контролю) визначали в аналізі методом нелінійної регресії на конкурентне зв'язування за допомогою кривої, побудованої з використанням середніх величин, одержаних із двома повторами, по рівнянню Хілла (де Y = специфічне зв'язування, D = мінімальне специфічне зв'язування, A = максимальне специфічне зв'язування, C = концентрація сполуки,

15 C<sub>50</sub> = IC<sub>50</sub> і n = коефіцієнт нахилу кривої):

$$(Y=D+[(A-D)/(1+(C/C_{50})^n)])$$

Результати аналізу на зв'язування з рецепторами CB1 і CB2

Для тестованих сполук, величину зв'язування IC<sub>50</sub> одержували як відсоток інгібування в дослідженнях, у яких були використані різні концентрації тестованих сполук. Результати представлені в таблиці 3.

Таблиця 3

IC<sub>50</sub> для зв'язування з рецепторами CB1/CB2  
(мкМ)

Спол.	IC <sub>50</sub> для CB1	IC <sub>50</sub> для CB2
164	0,87	0,23
230	0,37	0,092
231	>3	1,8
237	>3	0,69

#### Приклад 2

25 Функціональний клітинний аналіз на вплив агоністів і зворотних агоністів рецепторів CB1 або CB2 на внутрішньоклітинну аденілатциклазну активність

Рецептори CB1 і CB2 являють собою сполучені з G-білком рецептори (GPCR), що впливають на клітинну функцію за допомогою Gi-білка. Ці рецептори модулюють активність внутрішньоклітинної аденілатциклази, що, у свою чергу, продукує сигнал внутрішньоклітинного посередника циклічного AMP (сAMP).

30 На фоновому рівні або в умовах неспецифічного зв'язування, ці рецептори є конститутивно активними й інтенсивно інгібують аденілатциклазну активність. Зв'язування з агоністом приводить до посилення активації рецептора і до посилення інгібування аденілатциклазної активності. Зв'язування зі зворотним агоністом приводить до інгібування конститутивної активності рецепторів і до підвищення аденілатциклазної активності.

35 Здатність сполук діяти як агоніст або зворотній агоніст може бути визначена шляхом моніторингу внутрішньоклітинної аденілатциклазної активності.

#### Аналіз

40 Тестовані сполуки оцінювали в клітинах SK-N-MC, що у відповідності зі стандартними процедурами трансфекції, стабільно трансфекували людську кДНК для β-gal рсDNA3-CRE і рецептора CB1 рсDNA3 (людини) або рецептора CB2 рсDNA3 (людини). При експресії β-gal CRE, клітини продукували β-галактозидазу у відповідь на активацію промотору CRE під дією сAMP. Клітини, що експресують β-gal CRE і або людський рецептор CB1, або CB2, продукували меншу кількість β-галактозидази при їх обробці агоністом CB1/CB2, і більшу кількість β-галактозидази при їх обробці зворотним агоністом CB1/CB2.

45 Культивування клітин

Клітини культивували в 96-ямкових планшетах у стандартних умовах культивування клітин при 37 °C в атмосфері 5 % CO<sub>2</sub> і в культуральному середовищі (де в середовище були додані 2 мМ L-глутамін, 1М піруват натрію, 10 % FBS (фетальна теляча сироватка) і антибіотики). Через 3 дні, культуральне середовище видаляли, і в клітини додавали тестовані сполука в аналітичному середовищі (середовищі MEM, що містить 0,1 % BSA (альбуміну бичачої

сироватки) з низьким вмістом жирних кислот). Планшети інкубували протягом 30 хвилин при 37°З, а потім клітини в планшеті обробляли форсколіном протягом 4-6 годин, після чого промивали і піддавали лізису,  $\beta$ -галактозидазну активність кількісно оцінювали з використанням комерційно доступного набору реагентів (Promega Corp. Madison, WI), і на планшет-рідері Vmax Plate Reader (Molecular Devices, Inc).

5 Зміна рівня експресії  $\beta$ -gal CRE, опосередковувана рецептором CB1

Для клітин, що експресують  $\beta$ -gal CRE і рецептор CB1, агоністи CB1 стимулювали дозозалежне зниження  $\beta$ -галактозидазної активності, а зворотні агоністи CB1 стимулювали дозозалежне збільшення  $\beta$ -галактозидазної активності.

10 При визначенні рівня форсколін-індукованої  $\beta$ -галактозидазної активності, величину активності оброблених носієм клітин приймали за 100 %, а  $\beta$ -галактозидазну активність, обмірювану в клітинах, оброблених відповідним сполукою, виражали як відсоток від активності в клітинах, оброблених носієм.

Дані, одержані для рецептора CB1

15 Величину  $EC_{50}$  функціональної активності тестованих сполук оцінювали методом лінійної регресії й обчислювали в дослідженнях, у яких були використані різні концентрації тестованих сполук.

20 Якщо величина  $EC_{50}$  не була одержана для даної тестованої сполуки, то зазначена величина (у %) представляє зміну функціональної активності і була одержана в дослідженнях, у яких була використана лише одна концентрація даної сполуки.

Таблиця 4

$EC_{50}$  (мкМ) для функціонального зворотного агоніста рецептор

		CB1			
Спол. $EC_{50}$		Спол. $EC_{50}$		Спол. $EC_{50}$	
3	0.07	113	0.1	184	0.003
8	0.4	114	0.04	185	<0.003
25	1.2	117	0.3	188	0.01
26	0.6	118	0.1	189	0.01
28	0.05	120	0.1	190	0.009
41	0.1	122	0.06	197	0.003
42	0.3	123	2.9	202	0.009
45	1.1	124	3.4	204	0.003
48	0.3	128	2.7	205	0.009
55	0.4	131	<0.03	206	0.01
75	0.07	132	0.01	207	0.007
77	0.1	133	0.03	208	0.01
78	0.2	134	0.01	209	0.01
79	0.5	135	<0.03	210	0.02
80	0.06	136	0.03	211	0.02
81	0.3	137	0.03	212	0.02
84	0.1	138	0.1	213	0.01
85	0.3	146	0.02	214	0.03
91	0.07	147	0.03	215	0.01
92	0.09	148	0.2	216	0.05
93	0.05	149	0.06	217	0.02
94	0.2	150	0.02	222	0.03
99	0.2	151	0.06	224	0.004
102	0.07	152	0.2	225	0.001
104	0.1	155	0.03	226	0.003
110	0.1	156	0.09	227	0.002
111	0.09	157	0.04		
112	0.06	172	0.1		

Таблиця 5

EC<sub>50</sub> (мкМ) для функціонального агоніста рецептора CB1

Спол. EC <sub>50</sub>		Спол. EC <sub>50</sub>		Спол. EC <sub>50</sub>	
40	0.1	230	1.0	244	0.6
58	1.4	231	>5	245	0.08
83	1.7	232	>5	247	0.008
107	19.8	234	0.008	249	>5
116	0.3	237	1.7	250	>5
130	<0.03	238	0.15	251	0.41
165	0.03	239	0.02	252	>5
167	0.05	240	1.6	253	>5
198	0.02	241	2.8	254	0.08
229	0.06	242	0.03		

Таблиця 6

## Функціональна активність рецептора CB 1

Спол. Активність		Спол. Активність		Спол. Активність	
4	22 %	27	11 %	87	40 %
7	32 %	44	26 %	105	25 %
12	11 %	47	11 %	109	10 %
14	8 %	64	24 %	115	25 %
15	18 %	68	35 %	121	35 %
17	22 %	69	30 %	126	2 %
21	7 %	82	20 %	127	3 %
22	24 %	86	30 %		

Опосередковувана рецептором CB2 зміна рівня експресії  $\beta$ -gal CRE

- 5 У клітинах, що експресують  $\beta$ -gal CRE і рецептор CB2, агоністи рецептори CB2 сприяли дозозалежному зниженню  $\beta$ -галактозидазної активності, а зворотні агоністи рецептора CB2 сприяли дозозалежному збільшенню  $\beta$ -галактозидазної активності.

- 10 При визначенні рівня форсколін-індукованої  $\beta$ -галактозидазної активності, величину активності оброблених носієм клітин приймали за 100 %, а  $\beta$ -галактозидазну активність, вимірювану в клітинах, оброблених відповідною сполукою, виражали як відсоток від активності в клітинах, оброблених носієм.

Результати визначення функціональної активності рецептора CB2

- 15 Величину EC<sub>50</sub> для функціональної активності тестованих сполук обчислювали методом лінійної регресії й одержували в дослідженнях, у яких використовувалися різні концентрації тестованих сполук.

Величина 1 % для сполуки 142 представляє зміну функціональної активності, і була обчислена в дослідженнях, у яких використовувалася одна концентрація тестованої сполуки.

Таблиця 7

EC<sub>50</sub> (мкМ) для функціонального агоніста рецептора CB2

Спол. EC <sub>50</sub>		Спол. EC <sub>50</sub>		Спол. EC <sub>50</sub>	
229	0.002	239	0.0006	249	0.047
230	0.002	240	0.013	250	0.13
231	0.012	241	0.018	251	0.003
232	0.009	242	0.011	252	0.019
234	0.005	244	0.005	253	0.20
237	0.009	245	0.001	254	0.002
238	0.001	247	0.004		

Модифікований функціональний клітинний аналіз на дію агоністів CB1 або CB2 на внутрішньоклітинну аденілатциклазну активність

Додаткові дослідження на функціональну активність здійснювали з невеликими модифікаціями.  $\beta$ -галактозидазну активність оцінювали з використанням люмінесцентної аналітичної системи Beta-Glo (Promega Corp. Madison, WI) на люменометрі Orion Microplate (Berthold Detection Systems, Oak Ridge, TN). Величини  $EC_{50}$  обчислювали з використанням аналізатора GraphPad Prism і по чотирипараметричному логістичному рівнянню.

Результати для рецепторів CB1/CB2

Величини  $EC_{50}$  для функціональної активності тестованих сполук (зазначені в таблиці 8) були одержані в випробуваннях, у яких використовувалися різні концентрації сполук. За винятком сполуки 237 ( $n=3$ ), для кожної сполуки був протестований тільки один зразок.

Таблиця 8

 $EC_{50}$  (мкМ) для функціональної активності рецепторів CB1/CB2

Сполука	$EC_{50}$ для CB1	$EC_{50}$ для CB2
164	>1,0	0,025
230	>1, 0	0,011
231	>1, 0	0,082
232	~3,2	0,15
233	~4,4	~3,2
237	>3	3,2

Приклад 3

Гостра обробка (Миші Ob/Ob)

Ефект гострого однократного введення сполуки відповідно до винаходу оцінювали на мишах ob/ob з аліментарним ожирінням. Тварині перорально вводили (через зонд) або тестовану сполуку, або носій. Потім проводили моніторинг маси тіла, рівнів тригліцеридів у плазмі і рівнів глюкози в плазмі.

Як і передбачалося, у тварин, яким вводили тестовану сполуку, спостерігалось відносно дозозалежне зниження маси тіла, рівнів тригліцеридів у плазмі і рівнів глюкози в плазмі в порівнянні з тваринами, яким вводили носій.

Приклад 4

Модель коліту, індукованого гірчиною олією

У дистальному відділі товстої кишки, модель коліту, індукованого гірчиною олією, характеризується хронічними порушеннями, такими як ураження епітелію слизуватої, набряк у підслизуватій основі, інфільтрація запальних клітин (включаючи макрофаги, нейтрофіли і лімфоцити) у слизувату і підслизувату основу, збільшення сиров'язистої маси в товстій кишці, зменшення довжини товстої кишки, діарея і видиме запалення (див., Kimball E.S., Palmer J.M., D'Andrea M.R., Hornby P.J. and Wade P.R., Acute colitis induction by oil of mustard results in later development of an IBS-like accelerated upper GI transit у mice, Am. J. Physiol Gastrointest. Liver Physiol, 2005, 288: G1266-1273).

Індукування коліту

Були використані самці мишей CD-1 (Charles River Laboratories, Kingston, NC) (9-11-тижневих) і свіжа гірчична олія (ОМ) (алілізотіоціанат, 98 %-на чистота, Sigma-Aldrich St. Louis, MO).

Мишей (9 на групу обробки) швидко анестезували кетаміном/ксилазином (Sigma, St. Louis, MO) і усередину товстої кишки шприцом (постаченим голкою 22G з балончиком на кінці) вводили (на глибину 4 див) розчин 0,5 % ОМ у 30 %-ному етанолі (50 мкл).

Тестовану сполуку перорально вводили за один день до індукування коліту для оцінки профілактичного ефекту або через один день після індукування для оцінки терапевтичного ефекту. Потім щодня перорально вводили тестовану сполуку. Через два дні після введення ОМ вводили останню дозу тестованої сполуки.

Через три дні після введення ОМ, тварин умертвляли. Потім робили резекцію товстої кишки, після чого її оцінювали на ознаки запалення, зважували після узяття умісту фекалій і вимірювали довжину від каудального кінця сліпої кишки до заднього проходу. Вміст фекалій оцінювали на ознаки діареї. Потім витягали дистальний відділ товстої кишки розміром від 1-го до 4-х сантиметрів і поміщали в 10 %-ний нейтрально забуферений формалін для гістологічного аналізу.

## Макроскопічні спостереження і критерії

Макроскопічні спостереження запалення товстої кишки (міри ураження товстої кишки), маси і довжини товстої кишки і консистенції і зовнішнього вигляду стільця проводили з присвоєнням номера по шкалі оцінок, і по цих номерах здійснювали оцінку важкості коліту.

- 5 Чотири оцінки спостереження для кожної товстої кишки поєднували, де сумарна оцінка 0 стосується нормальної товстої кишки, а сумарна оцінка 15 стосується максимально ураженої товстої кишки. Статистичні аналізи здійснювали на аналізаторі Graphpad Prism 4.0 за допомогою дисперсійного аналізу ANOVA.

	Оцінка маси				
	0	1	2	3	4
Приріст маси	<5 %	5-14 %	15-24 %	25-35 %	>35 %
	Оцінка довжини				
	0	1	2	3	4
Укорочення	<5 %	5-14 %	15-24 %	25-35 %	>35 %
	Оцінка фекалій				
	0	1	2	3	
Утворення фекалій	нормальні (виразної форми)	рідкоподібні, вологі	аморфні, вологі, липкі	діарея	
	Оцінка ураження				
	0	1	2	3	4
Запалення	не спостерігалось	Легка, локалізована еритема	Помірна, розподілена еритема	Важка, еритема	проникні великі виразки, виразки кровотечією

10

## Мікроскопічна (гістологічна) оцінка

Гістологічний аналіз тканин включає фарбування залитих у парафін зрізів тканин гематоксиліновим-еозиновим барвником. Ці тканини оцінювалися під оптичним мікроскопом дослідником, що не знав до якої групи належить той або інший зразок.

- 15 Дослідження гістологічних зрізів і критерії оцінки

При спостереженні під мікроскопом оцінювали епітеліальні ушкодження, інфільтрацію й ушкодження клітин або зміни мікроструктури гладких м'язів (ступінь ушкодження м'язів) і по цим даним привласнювали оцінку ваги коліту.

- 20 Оцінки для кожної товстої кишки поєднували, при цьому сумарна оцінка 0 відносилася до нормальної товстої кишки, а сумарна оцінка 9 відносилася до товстої кишки з максимальним ушкодженням. Статистичний аналіз здійснювали на аналізаторі Graphpad Prism 4.0 за допомогою дисперсійного аналізу ANOVA.

## Критерії і спостереження

	Оцінка епітеліальних ушкоджень				
	0	1	2	3	
Втрата епітелію	ушкодження відсутні	утрата $\leq 1/3$	утрата $> 1/3-2/3$	утрата $> 2/3$	
	Оцінка інфільтрації клітин				
	0	1	2	3	
Локальні зони інфільтрації	немає	1-2 локальні зони	$> 2$ локальних зон	не оцінювали	
Присутні інфільтровані клітини	немає	$\leq 1/3$ від довжини кишки	усієї товстої кишки $> 1/3-2/3$ від довжини кишки	усієї товстої кишки $\geq 2/3$ від довжини кишки	усієї товстої кишки
	Оцінка мікроструктури				
	0	1	2	3	
Ушкодження м'язів (будь-яке спостереження набряку, або гіперплазії втрати мікроструктури)	ушкодження відсутні	$\leq 1/3$ від довжини кишки	усієї товстої кишки $\leq 2/3$ від довжини кишки	усієї товстої кишки $\geq 2/3$ від довжини кишки	усієї товстої кишки

- Результати застосування схеми профілактичного і терапевтичного лікування коліту
- Результати макроскопічної і мікроскопічної оцінки для кожної групи обробки по профілактичній або терапевтичній схемі лікування поєднували з одержанням середньої оцінки і виражали як % ослаблення ваги коліту (% інгіб.). Тест (#) являє собою число експериментів для кожного рівня доз.

Таблиця 9

Схема профілактичного лікування

Спол.	Доза (мг/кг)	Тест (#)	% інгіб. (макро)	% інгіб. (мікро)
96	2,5	1	8,0±16,7	ND (н.о.)
96	5	2	10,8±13,4	ND
108	2,5	1	51,2±19,1	ND
108	5	2	13,4±13,3	ND

Таблиця 10

Схема терапевтичного лікування

Спол.	Доза (мг/кг)	Тест (#)	% інгіб. (макро)	% інгіб. (мікро)
96	5	1	7,6±11,5	ND
199	5	1	41,0±17	ND
228	5	1	51,7±13,2	ND
229	5	1	56,9±11,6	ND
230	5	1	25,9±24,7	ND
231	5	1	-19±20,7	ND

#### 10 Приклад 5

Модель коліту, індукованого сульфатом декстрану натрію (DSS)

- У дистальному відділі товстої кишки, модель DSS-коліту характеризується картиною суцільного ушкодження епітелію слизуватої, інфільтрацією запальних клітин (включаючи макрофаги, нейтрофіли і лімфоцити) у слизувату і підслизувату, зниженою вологою масою товстої кишки, зморщуванням товстої кишки по всій її довжині і діареєю (див., Blumberg R.S., Saubermann L.J. and Strober W., Animal models of mucosal inflammation and their relation to human inflammatory bowel disease, Current Opinion in Immunology, 1999, Vol. 11: 648-656; Egger B., Bajaj-Elliott M, MacDonald T.T., Inglin R., Eysselein, V.E. and Buchler M.W., Characterization of acute murine dextran sodium sulphate colitis: Cytokine profile and dose dependency, Digestion, 2000, Vol. 62: 240-248; Stevceva L., Pavli P., Husband A.J. and Doe, W.F., The inflammatory infiltrate y the acute stage of the dextran sulphate sodium induced colitis: B cell response differs depending on the percentage of DSS used to induce it, BMC Clinical Pathology, 2001, Vol 1: 3-13; and Diaz-Granados, Howe K., Lu J. and McKay D.M., Dextran sulfate sodium-induced colonic histopathology, but not altered epithelial ion transport, is reduced by inhibition of phosphodiesterase activity, Amer. J. Pathology, 2000, Vol. 156: 2169-2177).

Індукування коліту

Самкам мишей Balb/c давали розчин 5 % DSS (молекулярна маса 45 кД) у водопровідній воді ad libitum протягом 7 днів. DSS-розчин щодня поповнювали і вимірювали кількість споживаного розчину.

- 30 Мишам перорально вводили тестовану сполуку в день індукування коліту, а потім щодня. Через шість днів після першого введення DSS вводили останню дозу тестованої сполуки.

- Через сім днів після першого введення DSS, тварин умертвляли. Потім робили резекцію товстої кишки, після чого неї оцінювали на ознаки запалення, зважували після узяття умісту фекалій і вимірювали довжину від каудального кінця сліпої кишки до заднього проходу. Вміст фекалій оцінювали на ознаки діареї. Потім витягали дистальний відділ товстої кишки розміром від 1-го до 4-х сантиметрів і поміщали в 10 %-ний нейтрально забуферений формалін для гістологічного аналізу.

Макроскопічні спостереження і критерії

Макроскопічні спостереження запалення товстої кишки (міри ураження товстої кишки), довжини товстої кишки і консистенції і зовнішнього вигляду фекалій проводили з присвоєнням номера по шкалі оцінок, і по цих номерах здійснювали оцінку важкості коліту.

- 5 Три оцінки спостереження для кожної товстої кишки поєднували, де сумарна оцінка 0 стосується нормальної товстої кишки, а сумарна оцінка 11 стосується максимально ураженої товстої кишки. Статистичні аналізи здійснювали на аналізаторі Graphpad Prism 4.0 за допомогою дисперсійного аналізу ANOVA.

		Оцінка маси				
	0	1	2	3	4	
Приріст маси	<5 %	5-14 %	15-24 %	25-35 %	>35 %	
		Оцінка довжини				
	0	1	2	3	4	
Укорочення	<5 %	5-14 %	15-24 %	25-35 %	>35 %	
		Оцінка фекалій				
	0	1	2	3		
Утворення фекалій	нормальні (виразної форми)	рідкоподібні, вологий	аморфні, вологі, липкі	сильна діарея		
		Оцінка поразки				
	0	1	2	3	4	
Запалення	не спостерігалось	Легке почервоніння	Помірне, розподілене почервоніння	Сильне, велике почервоніння	проникні виразки, виразки кровотечею	

- 10 Мікроскопічна (гістологічна) оцінка

Гістологічний аналіз тканин включає фарбування залитих у парафін зрізів тканин гематоксиліновим-еозиновим барвником. Ці тканини оцінювали під оптичним мікроскопом дослідником, що не знав до якої групи належить той або інший зразок.

Дослідження гістологічних зрізів і критерії оцінки

- 15 При спостереженні під мікроскопом оцінювали епітеліальні ушкодження, інфільтрацію й ушкодження клітин або зміна мікроструктури гладких м'язів (ступінь ушкодження м'язів), і привласнювали оцінку важкості коліту.

- 20 Оцінки для кожної товстої кишки поєднували, при цьому сумарна оцінка 0 відносилася до нормальної товстої кишки, а сумарна оцінка 9 відносилася до товстої кишки з максимальним ушкодженням. Статистичний аналіз здійснювали на аналізаторі Graphpad Prism 4.0 за допомогою дисперсійного аналізу ANOVA.

Критерії і спостереження

	Оцінка епітеліальних ушкоджень			
	0	1	2	3
Втрата епітелію	ушкодження відсутні	втрата ≤1/3	втрата >1/3-2/3	втрата >2/3
	Оцінка інфільтрації клітин			
	0	1	2	3
Локальні зони інфільтрації	немає	1-2 локальні зони	>2 локальних зон	не оцінювали
Присутні інфільтровані клітини	немає	≤1/3 довжини кишки	від усієї товстої кишки	>1/3-2/3 довжини товстої кишки
			від усієї довжини кишки	≥2/3 довжини товстої кишки
	Оцінка мікроструктури			
	0	1	2	3
Ушкодження м'язів (будь-яке спостереження ушкодження набряку, гіперплазії або відсутні втрати мікроструктури)		≤1/3 довжини кишки	від усієї товстої кишки	≤2/3 довжини товстої кишки
			від усієї довжини кишки	≥2/3 довжини товстої кишки
				від усієї довжини товстої кишки

- 25 Результати застосування схеми лікування коліту

Результати макроскопічної і мікроскопічної оцінки для кожної групи обробки поєднували з одержанням середньої оцінки і виражали як % ослаблення важкості коліту (% інгіб.).

## Приклад 6

## Післяопераційна запальна непрохідність кишечника

Гостре запалення шлунково-кишкового тракту може виникати в результаті прямого ушкодження кишечника в процесі хірургічної операції або в результаті важких травматичних ушкоджень тканини. Запалення звичайно приводять до розвитку кишкового стазу або непрохідності кишечника, обумовлених як тимчасове погіршення координованої перистальтики шлунково-кишкового тракту. Непрохідність кишечника може виникати в будь-якій зоні шлунково-кишкового тракту, наприклад, у шлунку, у тонкому кишечнику і/або в товстій кишці. Непрохідність кишечника може бути наслідком будь-яких факторів, що приводять до розвитку непрохідності кишечника, наприклад, він може виникати в результаті хірургічної операції, а саме, хірургічної операції на черевній порожнині, такої як хірургічна операція по трансплантації або хірургічна операція на черевній порожнині, що не є хірургічною операцією по трансплантації, ортопедичної хірургічної операції; травматичних ушкоджень, таких як падіння, дорожньо-транспортні пригоди, злочину проти особи або будь-яких наслідків травматичних ушкоджень, таких як, наприклад, переломи кінцівок, переломи ребер, переломи хребта, ушкодження грудної клітини, ішемія або заочеревинна гекатомба; внутрішньоочеревинних запалень, наприклад, інтраабдомінального сепсису, гострого апендициту, холециститу, панкреатиту, спастичних болів в зоні сечоводу, базальної пневмонії, інфаркту міокарда, метаболічних розладів або будь-яких їх комбінацій.

Однією з найбільш розповсюджених причин, що викликають гостре запалення шлунково-кишкового тракту, а отже, і кишкову непрохідність, є його ушкодження під час операції на черевній порожнині. Пальпація і хірургічна операція на кишечнику викликає запалення стінки кишечника, що приводить до придушення функції нейром'язового апарату і до порушення координованої перистальтики шлунково-кишкового тракту. "Післяопераційна непрохідність кишечника" характеризується уповільненням спорожнювання шлунка, дилатацією тонкого і товстого кишечника, здуттям живота, утратою нормальної швидкої скорочувальної здатності кишечника і нездатністю до виділення газів або спорожнюванню кишечника. Holte, K. and H. Kehlet (2000). "Postoperative ileus: a preventable event". Br. J. Surg. 87(11): 1480-93. У клінічних дослідженнях було встановлено, що післяопераційна непрохідність кишечника приводить до посилення почуття дискомфорту в пацієнта (здуття живота, нудоти і блюванню), і є головним чинником, що визначає тривалість терміну госпіталізації.

Механізми, відповідальні за розвиток непрохідності кишечника, є дуже складними і включають активацію симпатичних рефлексів, вивільнення гуморальних агентів, інгібуючих центральну нервову систему, з осі гіпоталамус-гіпофіз, вивільнення норепінефрину зі стінки кишечника, а також прийом анестетиків і анальгетиків (Livingston, E.H. and E.P. Passaro (1990) "Postoperative ileus". Digestive Diseases and Sciences 35(1): 121-132; and Bauer, A.J., N.T. Schwarz, et al. (2002) "Ileus y critical illness: mechanisms and management". Curr. Opin. Crit Care 8(2): 152-7).

Головним фактором, що лежить в основі цього процесу, є ініціація гострої запальної відповіді в стінці шлунково-кишкового тракту. Дослідження на гризунах з моделлю післяопераційної непрохідності кишечника показали, що зовнішній м'яз (muscularis externa) є у високій мірі імунологічно активним органом. Звичайно в зовнішньому м'язі присутня різке висока кількість осілих макрофагів, що утворюють велику клітинну мережу від стравоходу до товстої кишки (Mikkelsen, H.B. (1995) "Macrophages in the external muscle layers of mammalian intestines". Histology and Histopathology 10: 719-736; and, Kalff, J.C, W.H. Schraut, et al. (1998) "Surgical manipulation of the gut elicits an intestinal muscularis inflammatory response resulting in paralytic ileus". Annals of Surgery 228: 652-663), і які забезпечують захист шлунково-кишкового тракту від ушкодження. Ушкодження кишечника під час хірургічної операції на черевній порожнині активують таку мережу макрофагів, що приводить до ініціації локальної молекулярної запальної відповіді. Активовані макрофаги вивільняють протизапальні цитокіни і хемокіни, що придушують нейром'язовий апарат і індукують експресію адгезивних молекул на судинному ендотелії (Kalff, Schraut, et al. (1998); Kalff, J.C, N.T. Schwarz, et al. (1998) "Leukocytes of the intestinal muscularis: their phenotype and isolation". J Leukoc Biol 63(6): 683-91; Josephs, M.D., G. Cheng, et al. (1999) "Products of cyclooxygenase-2 catalysis regulate postoperative bowel motility". J Surg Res 86(1): 50-4; Kalff, J.C, T.M. Carlos, et al. (1999) "Surgically induced leukocytic infiltrates within the rat intestinal muscularis mediate postoperative ileus". Gastroenterology 117: 378-387; Kalff, J.C, W.H. Schraut, et al. (2000) "Role of inducible nitric oxide synthase in postoperative intestinal smooth muscle dysfunction in rodents". Gastroenterology 118(2): 316-27; i, Wehner, S., N.T. Schwarz, et al. (2005) "Induction of IL-6 within the rodent intestinal muscularis after intestinal surgical stress". Surgery 137(4): 436-46).

Це, у свою чергу, приводить до продукування клітинної запальної відповіді, що характеризується рекрутингом лейкоцитів (моноцитів, нейтрофілів, Т-клітин, гладких клітин) із системи кровообігу (Kaff, J.C, N.T. Schwarz, et al. (1997) "Phagocyte activation and infiltration of the intestinal muscularis with impairment of small bowel motility after surgical manipulation". Langenbecks Archiv fur Chirurgie Suppl: 425-428; i, Kaff, J.C, B.M. Buchholz, et al. (1999) "Biphasic response to gut manipulation and temporal correlation of cellular infiltrates and muscle dysfunction in rat". Surgery 126(3): 498-509). Інфільтруючі лейкоцити вивільняють додаткові цитокіни, а також простагландини, оксид азоту, протеази і молекули реакційноздатного кисню, що також беруть участь у розвитку нейром'язової дисфункції (von Ritter, C, R. Be, et al. (1989) "Neutrophilic proteases: mediators of formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine-induced ileitis in rats". Gastroenterology 97(3): 605-9; and, Bielefeldt, K. and J.L. Conklin (1997) "Intestinal motility during hypoxia and reoxygenation in vitro". Dig. Dis. Sci. 42(5): 878-84).

Сполуки відповідно до винаходу попереджають або лікують непрохідності кишечника по механізми інгібування припливу імунологічно активованих циркулюючих лейкоцитів у м'язову стінку шлунково-кишкового тракту або по механізми інгібування їх активності. Сполуки відповідно до винаходу також попереджають або лікують непрохідності кишечника по механізми запобігання запальних ускладнень, що приводять до порушення скорочувальної функції шлунково-кишкового тракту.

Індукування післяопераційної непрохідності кишечника

Самців мишей CD-1 анестезували шляхом інгаляції ізофлурану і готували для хірургічної операції. Волосяний покрив черевної порожнини збривали й обробляли розчином антисептика. Потім тварині накладали хірургічну пов'язку, залишаючи черевну порожнину відкритою. Потім проводили лапаротомію серединної лінії, після чого весь тонкий кишечник витягали і поміщали на стерильну пов'язку. Потім, з використанням двох зволжених стерильних аплікаторів з ватними кінчиками, тонку кишку злегка здавлювали по всій її довжині від зв'язки Трейтца до клубово-ободового зчленування. Потім тонку кишку повертали в черевну порожнину і розріз закривали двома шарами швів.

Уведення сполук

Мишей одного віку довільно розподіляли по групах (6 тварин на групу) і за 1 годину до лапаротомії внутрішньочеревинно (i.p.) ін'єктували "носії" (суміш 5 % етанолу/5 % твіну-80/90 % 5 %-го декстрану у воді, мас/об.), що містить різні дози тестованої сполуки. Другій групі внутрішньочеревинно вводили носій. Третій групі внутрішньошлунково (1 мг/кг) вводили суміш (1 мг/мл) дексаметазону в 20 % гідроксипропілметилдекстрані у воді, один раз у день за два дні до хірургічної операції і через 5 годин після лапаротомії. Четверту групу не піддавали обробці, і ця група служила як "неопрацьований" контроль.

Метод оцінки перистальтики шлунково-кишкового тракту проходження вмісту через верхній відділ шлунково-кишкового тракту - метод обробки флуоресцеїн-ізотіоціанатом (ФІТЦ)-декстраном:

Проходження вмісту через верхній відділ шлунково-кишкового тракту вимірювали через 24 години після лапаротомії. Мишам внутрішньошлунково через шлунковий зонд для годування 18-го калібру вводили тест-корм, що складається з 150 мкл розчину ФІТЦ-декстрану (5 мг/мл декстрану, що має молекулярну масу 70000 і кон'югованого з флуоресцеїн-ізотіоціанатом у 0,5 % гідроксипропілметилцелюлозі/деіонізованній воді). Після перорального введення тест-корму, що містить ФІТЦ-декстран, тварин повертали в клітки для їх звичайного вмісту. Після проведення 45-хвилинного тесту, мишей піддавали евтаназії шляхом введення надлишкової дози ізофлурану і знекровлювання. Потім витягали весь шлунково-кишковий тракт від нижнього езофагального сфінктера до термінального відділу товстої кишки. Сегменти кишечника відкривали уздовж мезентриального краю. Вміст тканини і просвітів шлунка, 10 рівних сегментів тонкого кишечника, сліпу кишки і 3 рівних сегменти товстої кишки поміщали в окремі пробірки Епандорфа, що містять 1 мл PBS. Тканину інтенсивно перемішували в настільному міксері, і тверді речовини осаджували центрифугуванням. Аліквоти просвітленого супернатанта зчитували в дублікаті на 96-ямковому флуоресцентному планшет-рідері для кількісної оцінки величини флуоресцентного сигналу в кожному сегменті кишечника.

Ці величини використовували для обчислення "геометричного центра" (REF), що визначається як середньозважений розподіл флуоресцентного сигналу по шлунково-кишковому тракту:

$$GC = \sum (\% \text{ від загального флуоресцентного сигналу на сегмент} \times \text{число сегментів}) / 100.$$

Чим вище величини GC, тим вища швидкість проходження вмісту через кишечник, що оцінювали по шкалі балів 1-15. Після 45-хвилинного проведення тесту, нормальні миші мали GC=8.

Гістологічний аналіз під мікроскопом з використанням мієлопероксидази

Гістологічний аналіз під мікроскопом проводили на зібраних тканинах через 24 години після лапаротомії. Активовані імунні клітини, такі нейтрофіли і моноцити, мають мієлопероксидазну активність. Додавання реагенту Хенкера-Ятса (Polysciences Inc.) приводить до утворення нерозчинного темно-синього полімеру в присутності пероксиду водню і пероксидазної активності. Сегменти серединної лінії тонкого кишечника збирали з центрифужних пробірок, описаних у попередньому розділі. Усі гістологічні зрізи м'язового шару одержували шляхом вскривання кишки уздовж мезентриального краю і штифтування плоскої ділянки тканини в чашки Петрі, футеровані Sylgard™, зі слизуватою, поверненою лицьовою поверхнею нагору. Довжину тканини збільшували в 1,5 разів, а ширину збільшували в 2,5 разів, після чого слизувату видаляли шляхом обережного витягування. Всі інші гістологічні зрізи м'язів фіксували в 100 % етанолі протягом 45 хвилин, 3 рази промивали PBS, і інкубували протягом 20 хвилин у PBS, що містить 0,1 % пероксид водню і 1 мг/мл реагенту Хенкера-Ятса (Polysciences, Inc). Цей реагент полімеризується в присутності пероксиду водню і пероксидазної активності з утворенням темно-синього осаду. Після другого промивання PBS, усі гістологічні препарати поміщали на предметні стекла, покривали покривними стеклами і спостерігали під оптичним мікроскопом. Лейкоцити, що містять мієлопероксидазу, підраховували в 6-8 суміжних оптичних полях зі збільшенням 200X, а потім обчислювали середнє число клітин, і ці клітини реєстрували.

Результати оцінки післяопераційної непрохідності кишечника

У нормальних тварин, у м'язах тонкої кишки рідко спостерігалася присутність імунних клітин, позитивних по мієлопероксидазі (МРО). Після хірургічної операції на тонкому кишечнику число інфільтрованих лейкоцитів значно збільшувалося. Інтенсивність такої інфільтрації значно знижувалася після обробки дексаметазоном або тестованою сполукою відповідно до винаходу, представленому у таблиці 11.

Таблиця 11

Обробка	Сполука	Доза (мг/кг)	МРО-позитивні клітини (на оптичне поле, 200X)
До обробки	не використовували	-	0,23±0,08
Хірургічна операція	Носій	0	254,3±8,9
	Дексаметазон	1	29,8±3,9*
	Спол.237	1	57,8±17,0*
	Спол.237	3	41,3±9,4*
	Спол.237	10	77,7±25,7*
	Спол.237	30	60,3±20,9*
	Спол.232	10	127,6±25,7*
	Спол.232	30	60,2±20,8*

Дані представлені як середнє  $\pm$  SE. Статистичну значимість визначали за допомогою дисперсійного аналізу ANOVA із застосуванням критерію post-hoc Бонфероні. \*Проводили порівняння тварин, оброблених лікарським засобом і носієм,  $p < 0,001$ .

Перистальтика шлунково-кишкового тракту, асоційована з післяопераційною запальною непрохідністю кишечника

Хірургічна операція на тонкому кишечнику приводить до значного уповільнення проходження вмісту шлунково-кишкового тракту, що просувається від геометричного центра, що у нормальних мишей дорівнює 8,4, а в мишей, оброблених носієм, дорівнює 3,3. Обробка дексаметазоном приводила до часткового відновлення. Результати, представлені в таблиці 12 для тестованих сполук відповідно до винаходу, указують на дозозалежне прискорення проходження вмісту шлунково-кишкового тракту до рівня, порівнянного з рівнем, що досягається шляхом обробки дексаметазоном.

Відповідно до цього, сполуки відповідно до винаходу сприяють ослабленню порушень перистальтики шлунково-кишкового тракту, асоційованих з кишковою непрохідністю, викликаною післяопераційним запаленням.

Таблиця 12

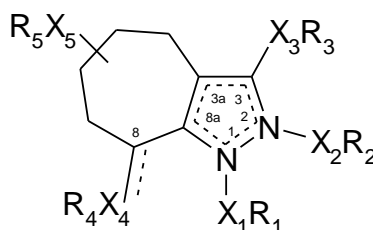
Обробка	Сполука	Доза (мг/кг)	Геометричний центр
До обробки	не використовували	-	8,4±0,25
Хірургічна операція	Носій	0	3,3±0,15
	Дексаметазон	1	6,0±0,14*
	Спол.237	1	3,8±0,40
	Спол.237	3	3,6±0,53
	Спол.237	10	4,7±0,40
	Спол.237	30	5,6±0,76*
	Спол.232	10	4,0±0,59*
	Спол.232	30	5,6±0,16*

Дані представлені як середнє  $\pm$  SE. Статистичну значимість визначали за допомогою дисперсійного аналізу ANOVA із застосуванням критерію post-hoc Бонфероні. \*Проводили порівняння тварин, оброблених лікарським засобом і носієм,  $p < 0,001$ .

Очевидно, що попередній опис даного винаходу і різні приклади його здійснення дозволяють проілюструвати деякі його аспекти. Проте, багато інших еквівалентів, що конкретно не розглядаються або не обговорюються в описі винаходу, можуть входити в обсяг даного винаходу і відбивати його суть, і при цьому передбачається, що вони входять в обсяг даного винаходу або формули винаходу, представленої нижче.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука, що має структурну формулу (I):



або її сіль, ізомер, проліки, метаболіт або поліморф, де:

пунктирні лінії між положеннями 2-3 і 3a-8a у формулі (I) означають положення для кожного з

двох подвійних зв'язків, що присутні в тих випадках, коли є присутнім  $X_1R_1$ ;

пунктирні лінії між положеннями 3-3a і 8a-1 у формулі (I) означають положення для кожного з

двох подвійних зв'язків, що присутні в тих випадках, коли є присутнім  $X_2R_2$ ;

пунктирна лінія між положеннями 8 і  $X_4R_4$  у формулі (I) означає положення для подвійного зв'язку;

$X_1$  відсутній або являє собою нижчий алкілен;

$X_2$  відсутній або являє собою нижчий алкілен;

де є присутнім тільки один з  $X_1R_1$  і  $X_2R_2$ ;

$X_3$  відсутній або являє собою нижчий алкілен, нижчий алкіліден або -NH-;

якщо пунктирна лінія між положенням 8 і  $X_4R_4$  відсутня, то  $X_4$  відсутній або являє собою нижчий алкілен;

якщо пунктирна лінія між положенням 8 і  $X_4R_4$  присутня, то  $X_4$  відсутній;

$X_5$  відсутній або являє собою нижчий алкілен;

$R_1$  вибраний з водню, алкілу (необов'язково заміщеного в одному або декількох положеннях галогеном, гідрокси або нижчим алкокси), нижчого алкілсульфонілу, арилу,  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкілу або гетероциклілу, де арил,  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкіл або гетероцикліл, кожний, необов'язково заміщені в одному або декількох положеннях галогеном, аміносульфонілом, нижчим алкіламіносульфонілом, алкілом (необов'язково заміщеним в одному або декількох положеннях галогеном, гідрокси або нижчим алкокси), гідрокси або нижчим алкокси (необов'язково заміщеним в одному або декількох положеннях галогеном або гідрокси);

- $R_2$  вибраний з водню, алкілу (необов'язково заміщеного в одному або декількох положеннях галогеном, гідрокси або нижчим алкокси), нижчого алкілсульфонілу, арилу,  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкілу або гетероциклілу, де арил,  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкіл або гетероцикліл, кожний, необов'язково заміщені в одному або декількох положеннях галогеном, аміносульфонілом, нижчим алкіламіносульфонілом, алкілом (необов'язково заміщеним в одному або декількох положеннях галогеном, гідрокси або нижчим алкокси), гідрокси або нижчим алкокси (необов'язково заміщеним в одному або декількох положеннях галогеном або гідрокси);
- $R_3$  являє собою  $-C(O)-Z_1(R_6)$ ,  $-SO_2-NR_7-Z_2(R_8)$  або  $-C(O)-NR_9-Z_3(R_{10})$ ;
- якщо пунктирна лінія між положенням 8 і  $X_4R_4$  відсутня, то  $X_4$  відсутній або являє собою нижчий алкілен, і  $R_4$  являє собою гідрокси, нижчий алкіл, нижчий алкокси, галоген, арил,  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкіл або гетероцикліл, де арил,  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкіл або гетероцикліл, кожний, необов'язково заміщені в одному або декількох положеннях гідрокси, оксо, нижчим алкілом (необов'язково заміщеним в одному або декількох положеннях галогеном, гідрокси або нижчим алкокси), нижчим алкокси (необов'язково заміщеним в одному або декількох положеннях галогеном або гідрокси) або галогеном;
- якщо пунктирна лінія між положенням 8 і  $X_4R_4$  присутня, то  $X_4$  відсутній, і  $R_4$  являє собою  $CH$ -арил або  $CH$ -гетероцикліл, де арил або гетероцикліл, кожний, необов'язково заміщені в одному або декількох положеннях гідрокси, оксо, нижчим алкілом (необов'язково заміщеним в одному або декількох положеннях галогеном, гідрокси або нижчим алкокси), нижчим алкокси (необов'язково заміщеним в одному або декількох положеннях галогеном або гідрокси) або галогеном;
- $R_5$  являє собою водень, гідрокси, оксо, галоген, аміно, нижчий алкіламіно, алкіл (необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях галогеном, гідрокси або нижчим алкокси), нижчий алкокси (необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях галогеном або гідрокси), карбокси, карбонілалкокси, карбамоїл, карбамоїлалкіл, арил, арилокси, арилалкокси або гетероцикліл;
- $R_6$  являє собою арил,  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкіл або гетероцикліл, кожний з яких необов'язково заміщений однією або декількома групами, такими як гідрокси, оксо, галоген, аміно, нижчий алкіламіно, алкіл (необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях галогеном, гідрокси або нижчим алкокси), нижчий алкокси (необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях галогеном або гідрокси), карбокси, карбонілалкокси, карбамоїл, карбамоїлалкіл, арил, арилокси, арилалкокси або гетероцикліл;
- $R_7$  являє собою водень або нижчий алкіл;
- $R_8$  являє собою водень, арил,  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкіл або гетероцикліл, де арил,  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкіл або гетероцикліл, кожний, необов'язково заміщені однією або декількома групами, такими як гідрокси, оксо, галоген, аміно, нижчий алкіламіно, алкіл (необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях галогеном, гідрокси або нижчим алкокси), нижчий алкокси (необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях галогеном або гідрокси), карбокси, карбонілалкокси, карбамоїл, карбамоїлалкіл, арил, арилокси, арилалкокси або гетероцикліл;
- $R_9$  являє собою водень або нижчий алкіл;
- $R_{10}$  являє собою водень, арил,  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкіл або гетероцикліл, де арил,  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкіл або гетероцикліл, кожний, необов'язково заміщені однією або декількома групами, такими як гідрокси, оксо, галоген, аміно, нижчий алкіламіно, алкіл (необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях галогеном, гідрокси або нижчим алкокси), нижчий алкокси (необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях галогеном або гідрокси), карбокси, карбонілалкокси, карбамоїл, карбамоїлалкіл, аміносульфоніл, нижчий алкіламіносульфоніл, арил, арилокси, арилалкокси або гетероцикліл;
- кожний з  $Z_1$  і  $Z_2$  відсутній або являє собою алкіл; і
- $Z_3$  відсутній або являє собою  $-NH-$ ,  $-SO_2-$  або алкіл (де алкіл необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях галогеном, гідрокси, нижчим алкілом, нижчим алкокси, карбокси або карбонілалкокси).
2. Сполука за п. 1 або її сіль, ізомер, проліки, метаболіт або поліморф, де  $X_1$  відсутній, і  $R_1$  вибраний з водню, алкілу, нижчого алкілсульфонілу, арилу,  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкілу або гетероциклілу, де арил або гетероцикліл, кожний, необов'язково заміщені в одному або декількох положеннях галогеном, аміносульфонілом або алкілом (необов'язково заміщеним в одному або декількох положеннях галогеном).
3. Сполука за п. 1 або її сіль, ізомер, проліки, метаболіт або поліморф, де  $R_3$  являє собою  $-C(O)-Z_1(R_6)$ ;  $X_3$  відсутній або являє собою нижчий алкіліден;  $Z_1$  відсутній або являє собою алкіл; і  $R_6$  являє собою гетероцикліл, необов'язково заміщений однією або декількома групами, такими як гідрокси, галоген, аміно, нижчий алкіламіно, алкіл (необов'язково заміщений в одному або

декількох положеннях галогеном, гідрокси або нижчим алкокси), нижчий алкокси (необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях галогеном або гідрокси), карбокси, карбоніалкокси, карбамоїл, карбамоїлалкіл, арил, арилокси, арилалкокси або гетероцикліл.

4. Сполука за п. 1 або її сіль, ізомер, проліки, метаболіт або поліморф, де  $R_3$  являє собою  $-C(O)-R_6$ ;  $X_3$  відсутній; і  $R_6$  являє собою гетероцикліл, необов'язково заміщений однією або декількома групами, такими як арил або гетероцикліл.

5. Сполука за п. 1 або її сіль, ізомер, проліки, метаболіт або поліморф, де  $R_3$  являє собою  $-SO_2-NR_7-Z_2(R_8)$ ;  $X_3$  відсутній або являє собою нижчий алкіліден;  $R_7$  являє собою водень або нижчий алкіл;  $Z_2$  відсутній або являє собою алкіл; і  $R_8$  являє собою арил,  $C_3-C_{12}$ циклоалкіл або гетероцикліл.

6. Сполука за п. 1 або її сіль, ізомер, проліки, метаболіт або поліморф, де  $R_3$  являє собою  $-SO_2-NH-Z_2(R_8)$ ;  $X_3$  відсутній або являє собою нижчий алкіліден;  $Z_2$  відсутній або являє собою алкіл; і  $R_8$  являє собою арил,  $C_3-C_{12}$ циклоалкіл або гетероцикліл.

7. Сполука за п. 1 або її сіль, ізомер, проліки, метаболіт або поліморф, де  $R_3$  являє собою  $-C(O)-NR_9-Z_3(R_{10})$ ;  $X_3$  відсутній або являє собою нижчий алкіліден;  $R_9$  являє собою водень або нижчий алкіл;  $Z_3$  відсутній або являє собою  $-SO_2-$  або алкіл (де алкіл необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях галогеном, гідрокси або карбоніалкокси); і  $R_{10}$  являє собою водень, арил,  $C_3-C_{12}$ циклоалкіл або гетероцикліл, де арил,  $C_3-C_{12}$ циклоалкіл або гетероцикліл, кожний, необов'язково заміщені однією або декількома групами, такими як гідрокси, галоген, алкіл (необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях галогеном), алкокси, карбокси, карбоніалкокси, карбамоїлалкіл або аміносультфоніл.

8. Сполука за п. 1 або її сіль, ізомер, проліки, метаболіт або поліморф, де  $R_3$  являє собою  $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$ ;  $X_3$  відсутній або являє собою нижчий алкіліден;  $Z_3$  відсутній або являє собою  $-SO_2-$  або алкіл (де алкіл необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях галогеном, гідрокси або карбоніалкокси); і  $R_{10}$  являє собою водень, арил,  $C_3-C_{12}$ циклоалкіл або гетероцикліл, де арил,  $C_3-C_{12}$ циклоалкіл або гетероцикліл, кожний, необов'язково заміщені однією або декількома групами, такими як гідрокси, галоген, алкіл (необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях галогеном), алкокси, карбокси, карбоніалкокси, карбамоїлалкіл або аміносультфоніл.

9. Сполука за п. 1 або її сіль, ізомер, проліки, метаболіт або поліморф, де  $R_3$  являє собою  $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$ ;  $X_3$  відсутній або являє собою нижчий алкіліден;  $Z_3$  відсутній або являє собою  $-SO_2-$  або алкіл (де алкіл необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях галогеном, гідрокси або карбоніалкокси); і  $R_{10}$  являє собою арил, необов'язково заміщений однією або декількома групами, такими як гідрокси, галоген, алкіл (необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях галогеном), алкокси або аміносультфоніл.

10. Сполука за п. 1 або її сіль, ізомер, проліки, метаболіт або поліморф, де  $R_3$  являє собою  $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$ ;  $X_3$  відсутній або являє собою нижчий алкіліден;  $Z_3$  відсутній або являє собою  $-SO_2-$  або алкіл (де алкіл необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях галогеном, гідрокси або карбоніалкокси); і  $R_{10}$  являє собою водень або  $C_3-C_{12}$ циклоалкіл, де  $C_3-C_{12}$ циклоалкіл необов'язково заміщений однією або декількома групами, такими як гідрокси, алкіл, алкокси, карбокси, карбоніалкокси або карбамоїлалкіл.

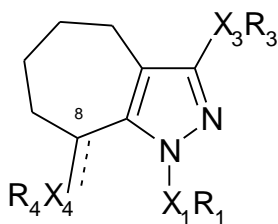
11. Сполука за п. 1 або її сіль, ізомер, проліки, метаболіт або поліморф, де  $R_3$  являє собою  $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$ ;  $X_3$  відсутній або являє собою нижчий алкіліден;  $Z_3$  відсутній або являє собою  $-SO_2-$  або алкіл (де алкіл необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях галогеном, гідрокси або карбоніалкокси); і  $R_{10}$  являє собою водень або гетероцикліл, де зазначений гетероцикліл необов'язково заміщений однією або декількома групами, такими як карбоніалкокси.

12. Сполука за п. 1 або її сіль, ізомер, проліки, метаболіт або поліморф, де пунктирна лінія між положенням 8 і  $X_4R_4$  відсутня,  $X_4$  відсутній або являє собою нижчий алкілен, і  $R_4$  являє собою арил, необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях нижчим алкілом або галогеном.

13. Сполука за п. 1 або її сіль, ізомер, проліки, метаболіт або поліморф, де пунктирна лінія між положенням 8 і  $X_4R_4$  присутня,  $X_4$  відсутній, і  $R_4$  являє собою  $CH$ -арил або  $CH$ -гетероцикліл, де арил або гетероцикліл, кожний, необов'язково заміщені в одному або декількох положеннях нижчим алкокси або галогеном.

14. Сполука за п. 1 або її сіль, ізомер, проліки, метаболіт або поліморф, де  $X_5$  відсутній, і  $R_5$  являє собою водень.

15. Сполука за п. 1 або її сіль, ізомер, проліки, метаболіт або поліморф, що також включає сполуку формули (Ia):



(Ia)

або її сіль, ізомер, проліки, метаболіт або поліморф, де  $X_1$  відсутній або являє собою нижчий алкілен;  $X_3$  відсутній або являє собою нижчий алкіліден;  $X_4$  відсутній або являє собою нижчий алкілен, якщо пунктирна лінія між положенням 8 і  $X_4R_4$  відсутня;  $X_4$  відсутній, якщо присутня пунктирна лінія між положенням 8 і  $X_4R_4$ ;

$R_1$  вибраний з водню, алкілу, нижчого алкілсульфонілу, арилу,  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкілу або гетероциклілу, де арил або гетероцикліл, кожний, необов'язково заміщені в одному або декількох положеннях галогеном, аміноссульфонілом або алкілом (необов'язково заміщеним в одному або декількох положеннях галогеном);  $R_3$  являє собою  $-C(O)-(R_6)$ ,  $-SO_2-NH-Z_2(R_8)$  або  $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$ ; якщо пунктирна лінія між положенням 8 і  $X_4R_4$  відсутня,  $R_4$  являє собою арил, де зазначений арил необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях нижчим алкілом або галогеном; якщо присутня пунктирна лінія між положенням 8 і  $X_4R_4$ ,  $R_4$  являє собою  $CH$ -арил або  $CH$ -гетероцикліл, де арил або гетероцикліл, кожний, необов'язково заміщені в одному або декількох положеннях нижчим алкокси або галогеном;  $R_4$  являє собою гетероцикліл, необов'язково заміщений однією або декількома групами, такими як арил або гетероцикліл;  $Z_2$  відсутній або являє собою алкіл;  $R_8$  являє собою арил,  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкіл або гетероцикліл;  $Z_3$  відсутній або являє собою  $-SO_2-$  або алкіл (де зазначений алкіл необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях галогеном, гідрокси або карбоніалкокси); і  $R_{10}$  являє собою водень, арил,  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкіл або гетероцикліл, де арил,  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкіл або гетероцикліл, кожний, необов'язково заміщені однією або декількома групами, такими як гідрокс, галоген, алкіл (необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях галогеном), карбокси, карбоніалкокси, карбамоїлалкіл або аміноссульфоніл.

16. Сполука за п. 15 або її сіль, ізомер, проліки, метаболіт або поліморф, де  $X_1$  відсутній або являє собою нижчий алкілен;  $X_3$  відсутній або являє собою нижчий алкіліден;  $X_4$  відсутній або являє собою нижчий алкілен, якщо відсутня пунктирна лінія між положеннями 8 і  $X_4R_4$ ;  $X_4$  відсутній, якщо присутня пунктирна лінія між положеннями 8 і  $X_4R_4$ ;  $R_1$  вибраний з водню або алкілу;  $R_3$  являє собою  $SO_2-NH-Z_2(R_8)$  або  $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$ ; якщо пунктирна лінія між положеннями 8 і  $X_4R_4$  відсутня,  $R_4$  являє собою арил, де арил необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях нижчим алкілом або галогеном; якщо пунктирна лінія між положеннями 8 і  $X_4R_4$  присутня,  $R_4$  являє собою  $CH$ -арил або  $CH$ -гетероцикліл, де арил або гетероцикліл, кожний, необов'язково заміщені в одному або декількох положеннях нижчим алкокси або галогеном;  $Z_2$  відсутній або являє собою алкіл;  $R_8$  являє собою арил або гетероцикліл;  $Z_3$  відсутній або являє собою алкіл (де алкіл необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях галогеном, гідрокси або карбоніалкокси); і  $R_{10}$  являє собою арил або гетероцикліл, де арил або гетероцикліл, кожний, необов'язково заміщені однією або декількома групами, такими як гідрокс, галоген, алкіл (необов'язково заміщений в одному або декількох положеннях галогеном), алкокси або карбоніалкокси.

17. Сполука за п. 1 або її сіль, ізомер, проліки, метаболіт або поліморф, вибрані з:

(1,3,3-триметилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)аміду 1-(4-фторфеніл)-8-(4-метилбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,  
 [(2S)-1,3,3-триметилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)аміду 8-(4-хлорбензил)-1-циклогексил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,  
 [(1S)-1-фенілетил)аміду (2E)-2-[8-(3-хлорбензил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]-етенсульфонові кислоти,  
 [(2S)-1,3,3-триметилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)аміду 8-(3-хлорбензил)-1-циклогексил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,  
 [(1S)-1-фенілетил)аміду 8-(4-хлорбензил)-1-циклогексил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,  
 [(1R)-1-фенілетил)аміду 8-(4-хлорбензил)-1-циклогексил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,  
 [(1S)-1-фенілетил)аміду 8-(3-хлорбензил)-1-циклогексил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,

[illegible]

	циклопропіламід	8-(4-хлорбензил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-
	гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти,	
	циклобутиламід	8-(2-хлорбензил)-1-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-
	карбонової кислоти,	
5	[(2S)-1,3,3-триметилбіцкло[2.2.1]гепт-2-ил]амід	8-(2-хлорбензил)-1-метил-1,4,5,6,7,8-
	гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти,	
	циклобутиламід	1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-
	3-карбонової кислоти,	
10	[(2S)-1,3,3-триметилбіцкло[2.2.1]гепт-2-ил]амід	1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(3-фторбензил)-
	1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти,	
	циклобутиламід	1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-
	карбонової кислоти,	
	[(2S)-1,3,3-триметилбіцкло[2.2.1]гепт-2-ил]амід	1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-
	гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти,	
15	[(1S)-1-фенілетил]амід	1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-
	гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти,	
	трет-бутилового ефіру	4-{[1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-
	гексагідроциклопентапіразол-3-карбоніл]аміно}піперидин-1-карбонової кислоти,	
	[(2S)-1,3,3-триметилбіцкло[2.2.1]гепт-2-ил]амід	1-бензил-8-феніл-1,4,5,6,7,8-
20	гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти,	
	[(1S)-1-фенілетил]амід	1-бензил-8-феніл-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової
	кислоти,	
	циклопропіламід	1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-
	карбонової кислоти,	
25	піперидин-1-іламід	1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-
	карбонової кислоти,	
	циклогексиламід	1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-
	карбонової кислоти,	
	циклопентиламід	1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-
30	карбонової кислоти,	
	бензиламід	1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-
	карбонової кислоти,	
	[1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-іл]-(4-	
	феніл)піперазин-1-іл)метанону,	
35	[(1R)-2-гідрокси-1-фенілетил]амід	1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-
	гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти,	
	циклопропіламід	1-циклогексил-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-
	карбонової кислоти,	
	циклобутиламід	1-циклогексил-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-
40	карбонової кислоти,	
	[(2S)-1,3,3-триметилбіцкло[2.2.1]гепт-2-ил]амід	1-циклогексил-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-
	гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти,	
	циклопентиламід	1-циклогексил-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-
	карбонової кислоти,	
45	[1-циклогексил-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-іл]-(4-	
	феніл)піперазин-1-іл)метанону,	
	бензиламід	1-циклогексил-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-
	карбонової кислоти,	
	піперидин-1-іламід	1-циклогексил-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-
50	карбонової кислоти,	
	метилового ефіру	(2S)-2-{[1-циклогексил-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-
	гексагідроциклопентапіразол-3-карбоніл]аміно}-3-(4-фторфеніл)пропіонової кислоти,	
	[(1S)-1-фенілетил]амід	1-циклогексил-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-
	гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти,	
55	4-триформетилбензиламід	1-циклогексил-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-
	гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти,	
	[(1R)-2-гідрокси-1-фенілетил]амід	(8R)-1-циклогексил-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-
	гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти,	
	[(1R)-2-гідрокси-1-фенілетил]амід	(8S*)-1-циклогексил-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-
60	гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти.	

[illegible]

- [illegible]

- [illegible]

- [illegible]

- [illegible]

- етилового ефіру (2S,3R)-3-[[1-(4-фторфеніл)-8-(4-метилбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно]біцикло[2.2.1]гептан-2-карбонової кислоти, [(1R)-2-гідрокси-1-фенілетил]аміду (8E)-1-циклогексил-8-(4-фторбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
- 5 [(1S)-гідрокси-1-фенілетил]аміду (8E)-8-(4-фторбензиліден)-1-(4-трифторметилпіримідин-2-іл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти, [(1R,2S)-2-гідроксициклопентил]аміду (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-метоксибензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти, (1-піридин-2-ілетил)аміду (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-метоксибензиліден)-1,4,5,6,7,8-
- 10 гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти, (8E)-[8-(4-хлорбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]піперидин-1-ілметанону, (1-піридин-2-ілетил)аміду (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-фторбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти, [(1R)-1-піридин-2-ілетил]аміду (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-фторбензиліден)-1,4,5,6,7,8-
- 15 гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти, (гексагідроциклопента[с]пірол-2-іл)аміду (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-метоксибензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти, [(1R)-1-піридин-2-ілетил]аміду (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-метоксибензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
- 20 [(1R)-2-гідрокси-1-фенілетил]аміду (8S\*)-8-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти, [(1R)-2-гідрокси-1-фенілетил]аміду (8R\*)-8-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти, [(1S)-2-гідрокси-1-фенілетил]аміду (8R\*)-8-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-
- 25 гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти, [(1S)-2-гідрокси-1-фенілетил]аміду (8S\*)-8-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти, [(1S)-1-фенілетил]аміду (2E)-2-[(8R\*)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти,
- 30 [(1S)-1-фенілетил]аміду (2E)-2-[(8S\*)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти, [(1R)-2-гідрокси-1-фенілетил]аміду (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти, [(1R)-1-фенілетил]аміду 2-[8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти,
- 35 [(1R)-1-фенілетил]аміду (2E,8E)-2-[8-(4-хлорбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти, [(1S)-1-фенілетил]аміду (2E,8E)-2-[8-(4-хлорбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти,
- 40 метилового ефіру (8E)-(2S)-2-[[8-(4-хлорбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно]-3-(4-фторфеніл)пропіонової кислоти, [(1R)-2-гідрокси-1-фенілетил]аміду (8E)-8-(3-хлорбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
- 45 метилового ефіру (8E)-(2S)-2-[[8-(3-хлорбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно]-3-(4-фторфеніл)пропіонової кислоти, метилового ефіру (8E)-(2S)-2-[[8-(3-фторбензиліден)-1-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно]-3-(4-фторфеніл)пропіонової кислоти, [(1R)-2-гідрокси-1-фенілетил]аміду (8E)-8-(3-фторбензиліден)-1-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
- 50 (8E)-[8-(3-фторбензиліден)-1-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]-імідазол-1-ілметанону, [1-гідроксиметил-2-(4-гідроксифеніл)етил]аміду (8E)-(2S)-8-(3-фторбензиліден)-1-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
- метилового ефіру (8E)-(2R)-2-[[8-(3-хлорбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно]-3-(4-фторфеніл)пропіонової кислоти,
- 55 [1-гідроксиметил-2-(4-гідроксифеніл)етил]аміду (8E)-(2S)-8-(3-хлорбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти, метилового ефіру (8E)-(2R)-2-[[8-(4-хлорбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно]-3-(4-фторфеніл)пропіонової кислоти,

- метилового ефіру (8E)-(2R)-2-[[8-(3-фторбензиліден)-1-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбоніл]аміно]-3-(4-фторфеніл)пропіонової кислоти, [(1R)-3-гідрокси-1-фенілпропіл]аміду (8E)-8-(3-фторбензиліден)-1-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
- 5 [(1R)-3-гідрокси-1-фенілпропіл]аміду (8E)-8-(3-хлорбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти, [(1S)-2-метокси-1-фенілетил]аміду (8R\*)-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти, [(1S)-2-метокси-1-фенілетил]аміду (8S\*)-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
- 10 [(1R)-2-метокси-1-фенілетил]аміду (8S\*)-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти, [(1R)-2-метокси-1-фенілетил]аміду (8R\*)-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
- 15 піперидин-1-іламід (2E)-[8-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти, [(1S)-1-фенілетил]аміду 8-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти або [(1S)-1-фенілетил]аміду 8-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти.
- 20 18. Сполука за п. 1 або її сіль, ізомер, проліки, метаболіт або поліморф, вибрані з: [(2S)-1,3,3-триметилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]аміду 8-(4-хлорбензил)-1-циклогексил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти, [(1S)-1-фенілетил]аміду (2E)-2-[8-(3-хлорбензил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти,
- 25 [(2S)-1,3,3-триметилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]аміду 8-(3-хлорбензил)-1-циклогексил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти, [(1S)-1-фенілетил]аміду 8-(3-хлорбензил)-1-циклогексил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти, [(2S)-1,3,3-триметилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]аміду 8-(3-хлорбензил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
- 30 адамантан-2-іламід 8-(4-хлорбензил)-1-циклогексил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти, адамантан-1-іламід 8-(3-хлорбензил)-1-циклогексил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
- 35 адамантан-1-іламід 8-(3-хлорбензил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти, циклобутиламід 8-(4-хлорбензил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
- 40 4-трифторметилбензиламід 8-(4-хлорбензил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти, піперидин-1-іламід 8-(3-хлорбензил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти, циклобутиламід 1,8-біс-(4-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
- 45 [(2S)-1,3,3-триметилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]аміду 8-(2-хлорбензил)-1-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти, циклобутиламід 1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
- 50 [(2S)-1,3,3-триметилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]аміду 1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти, [(2S)-1,3,3-триметилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]аміду 1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти, [(1S)-1-фенілетил]аміду 1-циклогексил-8-(3-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,
- 55 [(2S)-1,3,3-триметилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]аміду 1-бензил-8-феніл-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти, [(1S)-1-фенілетил]аміду 1-бензил-8-феніл-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогептапіразол-3-карбонової кислоти,

[illegible]

- [illegible]

- піперидин-1-іламід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-фторбензиліден)-1,4,5,6,7,8-  
гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти,  
морфолін-4-іламід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-фторбензиліден)-1,4,5,6,7,8-  
гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти,
- 5 піридин-2-іламід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-  
гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти,  
(піридин-2-ілметил)амід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-  
гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти,  
(піридин-4-ілметил)амід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-
- 10 гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти,  
(2-піридин-2-ілетил)амід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-  
гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти,  
[(1S)-1-фенілетил]амід (2E)-2-[8-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-  
іл]етенсульфонової кислоти,
- 15 [(1S)-2-гідрокси-1-фенілетил]амід 8-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-  
карбонової кислоти,  
[(1R)-2-гідрокси-1-фенілетил]амід 8-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-  
карбонової кислоти,  
[(1S)-1-бензил-2-гідроксіетил]амід 8-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-
- 20 карбонової кислоти,  
[(1R)-1-бензил-2-гідроксіетил]амід 8-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-  
карбонової кислоти,  
[(1S)-2-хлор-1-фенілетил]амід 1-(2,4-дифторфеніл)-8-(4-фторбензил)-1,4,5,6,7,8-  
гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти,
- 25 [(1R)-1-циклогексилетил]амід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1-піридин-4-іл-1,4,5,6,7,8-  
гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти,  
[(1S)-1-циклогексилетил]амід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1-піридин-4-іл-1,4,5,6,7,8-  
гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти,  
[(1R)-1-фенілетил]амід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1-(4-сульфамойлфеніл)-1,4,5,6,7,8-
- 30 гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти,  
[(1R)-1-циклогексилетил]амід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1-(4-сульфамойлфеніл)-1,4,5,6,7,8-  
гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти,  
[(1R)-1-бензил-2-гідроксіетил]амід 8-(3-хлорбензил)-1-(4-трифторметилпіримідин-2-іл)-  
1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти,
- 35 (8E)-[1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-фторбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-іл]-(2-  
піридин-2-ілпіролідин-1-іл)метанону,  
[(1R)-1-циклогексилетил]амід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1-(2-хлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-  
гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти,  
[(1R)-1-фенілетил]амід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1-(2-хлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-
- 40 гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти,  
[(1R)-1-фенілетил]амід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1-(2,5-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-  
гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти,  
[(1R)-1-циклогексилетил]амід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1-(2,5-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-  
гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти,
- 45 [(1S)-1-циклогексилетил]амід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1-(2,5-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-  
гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти,  
[(1S)-1-фенілетил]амід (8E)-8-(4-хлорбензиліден)-1-(2,5-дихлорфеніл)-1,4,5,6,7,8-  
гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти,  
[(1R)-1-фенілпропіл]амід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-фторбензиліден)-1,4,5,6,7,8-
- 50 гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти,  
[(1S)-2-гідрокси-1-фенілетил]амід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-фторбензиліден)-1,4,5,6,7,8-  
гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти,  
(1-метил-1-фенілетил)амід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-фторбензиліден)-1,4,5,6,7,8-  
гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти,
- 55 (8E)-[1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-фторбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-іл]-  
(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[2,2']біпіридиніл-1-іл)метанону,  
(1R)-індан-1-іламід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-фторбензиліден)-1,4,5,6,7,8-  
гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти,  
[(1R,2S)-2-гідроксііндан-1-іл]амід (8E)-1-(2,4-дихлорфеніл)-8-(4-фторбензиліден)-1,4,5,6,7,8-
- 60 гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти,

- [illegible]

- метилового ефіру (8E)-(2R)-2-[[8-(3-фторбензиліден)-1-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбоніл]аміно]-3-(4-фторфеніл)пропіонової кислоти, [(1R)-3-гідрокси-1-фенілпропіл]аміду (8E)-8-(3-фторбензиліден)-1-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти,
- 5 [(1R)-3-гідрокси-1-фенілпропіл]аміду (8E)-8-(3-хлорбензиліден)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти, [(1S)-2-метокси-1-фенілетил]аміду (8R\*)-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти,
- 10 [(1S)-2-метокси-1-фенілетил]аміду (8S\*)-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти, [(1R)-2-метокси-1-фенілетил]аміду (8S\*)-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти,
- 15 [(1R)-2-метокси-1-фенілетил]аміду (8R\*)-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти, піперидин-1-іламід (2E)-[8-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-іл]етенсульфонової кислоти, [(1S)-1-фенілетил]аміду 8-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти або
- 20 [(1R)-1-фенілетил]аміду 8-(3-хлорбензил)-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклопентапіразол-3-карбонової кислоти.
19. Спосіб лікування, ослаблення або попередження синдрому, розладу або захворювання, опосередкованого канабіноїдним рецептором, в індивідуума, що потребує цього, де зазначений спосіб включає стадію введення зазначеному індивідууму ефективної кількості сполуки за п. 1.
- 25 20. Спосіб за п. 19, де зазначеним канабіноїдним рецептором є рецептор CB1 або CB2, і сполука за п. 1 являє собою агоніст, антагоніст або зворотний агоніст зазначеного рецептора.
21. Спосіб за п. 20, де зазначеною сполукою є зворотний агоніст рецептора CB1.
22. Спосіб за п. 20, де зазначеною сполукою є агоніст рецептора CB2.
- 30 23. Спосіб за п. 19, де зазначеним синдромом, розладом або захворюванням є порушення апетиту, порушення метаболізму, діабет, внутрішньоочний тиск, асоційований із глаукомою, порушення соціальної адаптації і розлад настрою, напади, розлади, які викликаються зловживанням речовинами, порушення здатності до навчання, пізнавальної здатності або пам'яті, порушення скорочення органів або м'язові спазми, кишкові розлади, респіраторні захворювання, розлади, асоційовані з порушенням рухової активності, або розлади рухового апарату, імунні і запальні розлади, нерегульований ріст клітин, болі або порушення нейропротекції.
- 35 24. Спосіб за п. 23, де зазначені синдроми, розлади або захворювання, асоційовані з запаленням кишечника, яке супроводжується або не супроводжується болями, вибрані з запального захворювання кишечника, порушення перистальтики кишечника, асоційованого з запаленням, що виникає після хірургічної операції, травматичного ушкодження або будь-якого ускладнення після травматичного ушкодження, внутрішньоочеревинного запалення, базальної пневмонії, інфаркту міокарда, метаболічних розладів або будь-яких їх комбінацій.
- 40 25. Спосіб за п. 24, де зазначене запальне захворювання кишечника вибрано з виразкового коліту, хвороби Крона або глютенкової хвороби.
- 45 26. Спосіб за п. 24, де зазначена хірургічна операція вибрана з хірургічної операції на черевній порожнині, хірургічної операції по трансплантації, резекції кишечника, ортопедичної хірургічної операції, серцево-судинної хірургічної операції або гінекологічної операції.
27. Спосіб за п. 24, де зазначені травматичні ушкодження вибрані з випадкових падінь, ушкоджень, викликаних дорожньо-транспортними випадками або злочинами проти особи.
- 50 28. Спосіб за п. 24, де наслідки травматичних ушкоджень вибрані з переломів кінцівок, переломів ребер, переломів хребта, ушкоджень грудної клітки, ішемії або заочеревинної гекатомби.
29. Спосіб за п. 24, де внутрішньоочеревинні запалення вибрані з інтраабдомінального сепсису, гострого апендициту, холециститу, панкреатиту або спастичних болів в області сечоводу.
- 55 30. Спосіб за п. 19, де зазначена ефективна кількість сполуки за п. 1 становить від приблизно 0,001 мг/кг/день до приблизно 300 мг/кг/день.
31. Спосіб за п. 19, де зазначеним синдромом, розладом або захворюванням є порушення апетиту, ожиріння або порушення метаболізму, опосередковані зворотним агоністом рецептора CB1.

32. Спосіб за п. 19, де зазначеним синдромом, розладом або захворюванням є синдром, розлад або захворювання, опосередковане агоністом рецептора CB2 і асоційоване з запаленням кишечника, яке супроводжується або не супроводжується болями, де зазначене запалення кишечника вибране з запального захворювання кишечника, порушення перистальтики кишечника, асоційованого з запаленням, що виникає після хірургічної операції, травматичного ушкодження або будь-якого ускладнення після травматичного ушкодження, внутрішньоочеревинного запалення, базальної пневмонії, інфаркту міокарда, метаболічних розладів або будь-яких їх комбінацій.
33. Спосіб за п. 19, що також включає стадію введення індивідууму комбінованого продукту, що включає ефективну кількість сполуки за п. 1 і терапевтичного засобу, і/або проведення комбінованої терапії з використанням ефективної кількості сполуки за п. 1 і терапевтичного засобу.
34. Спосіб за п. 33, де зазначеним терапевтичним засобом є протисудомний засіб або контрацептив.
35. Спосіб за п. 34, де зазначеним протисудомним засобом є топірамат, аналоги топірамату, карбамазепін, вальпроєва кислота, ламотригін, габапентин, фенітоїн і т. п., і їх суміші або фармацевтично прийнятні солі.
36. Спосіб за п. 34, де зазначеним контрацептивом є контрацептив, що містить тільки прогестин; контрацептив, що містить прогестиновий і естрогеновий компонент, або контрацептив для перорального введення, що включає, але необов'язково, компонент фолієвої кислоти.
37. Застосування сполуки за п. 1 при одержанні лікарського засобу для лікування, ослаблення або попередження синдрому, розладу або захворювання, опосередкованого канабіноїдним рецептором.
38. Застосування за п. 37, де зазначеним синдромом, розладом або захворюванням є порушення апетиту, ожиріння або порушення метаболізму, опосередковані зворотним агоністом рецептора CB1.
39. Застосування за п. 37, де зазначеним синдромом, розладом або захворюванням є синдром, розлад або захворювання, опосередковане агоністом рецептора CB2 і асоційоване з запаленням кишечника, яке супроводжується або не супроводжується болями, де зазначене запалення кишечника вибране з запального захворювання кишечника, порушення перистальтики кишечника, асоційованого з запаленням, що виникає після хірургічної операції, травматичного ушкодження або будь-якого ускладнення після травматичного ушкодження, внутрішньоочеревинного запалення, базальної пневмонії, інфаркту міокарда, метаболічних розладів або будь-яких їх комбінацій.

---

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

---

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

---

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