



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **105362** (13) **C2**
(51) МПК
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2010 12717	(72) Винахідник(и): Джованніні Ріккардо (IT), Дорнер-Кіоссек Корнелія (DE), Айкмайєр Крістіан (DE), Фіген Денніс (DE), Фокс Томас (DE), Фукс Клаус (DE), Хайне Ніклас (DE), Розенброк Хольгер (DE), Шенцле Герхард (DE)
(22) Дата подання заявки: 01.04.2009	(73) Власник(и): БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ІНТЕРНАЦІОНАЛЬ ГМБХ, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany (DE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 12.05.2014	(74) Представник: Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 08153987.6	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2004/099210 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; HENDRIX MARTIN [DE]; BAERFACKER LARS [DE]), 18.11.2004 WO 2004/099211 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; HENDRIX MARTIN [DE]; BAERFACKER LARS [DE]), 18.11.2004 WO 2004/018474 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; HENDRIX MARTIN [DE]; BOESS FRANK-GERHARD [DE]), 04.03.2004 WO 2004/096811 A (PFIZER PROD INC [US]; BELL ANDREW SIMON [GB]; DENINNO MICHAEL PAUL [US]), 11.11.2004 WO 2004/026876 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; HENDRIX MARTIN [DE]; BOESS FRANK-GERHARD [DE]), 01.04.2004
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 02.04.2008	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.02.2011, Бюл.№ 3	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 12.05.2014, Бюл.№ 9	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ PCT/EP2009/053907, 01.04.2009	

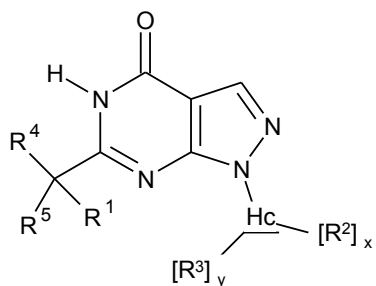
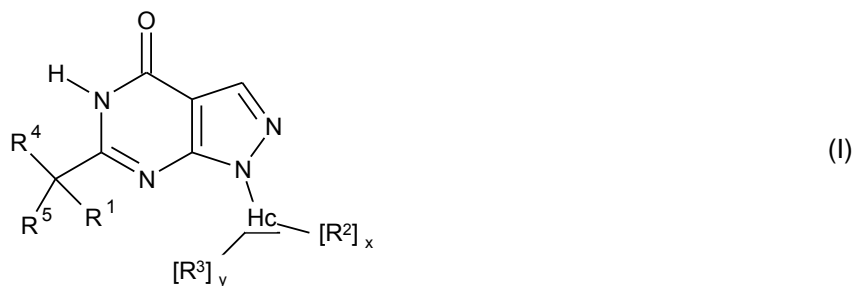
**(54) ПОХІДНІ 1-ГЕТЕРОЦИКЛІЛ-1,5-ДИГІДРОПІРАЗОЛО[3,4-D]ПІРИМІДИН-4-ОНУ ТА ЇХ
ЗАСТОСУВАННЯ ЯК МОДУЛЯТОРИ PDE9A**

(57) Реферат:

У заявці описані нові 1,6-дизаміщені піразолопіримідинони, в яких i) атом азоту піразольної групи, наступний за піримідиною групою, приєднаний до неароматичного, органічного гетероциклу, що містить щонайменше один кільцевий гетероатом, вибраний з групи, що включає O, N і S, і ii) з атомом C, розташованим між двома атомами азоту піримідинового кільця, через необов'язково заміщений метиленовий місток зв'язаний другий замісник.

UA 105362 C2

Відповідно до одного об'єкта даного винаходу ці нові сполуки застосовні для готування лікарських засобів, зокрема лікарських засобів, призначених для лікування патологічних станів, пов'язаних з недостатністю сприйняття, зосередженості, здатності до навчання або пам'яті. Ці нові сполуки також застосовні для готування лікарських засобів, призначених для лікування хвороби Альцгеймера.



Даний винахід відноситься до нових 1,6-дизаміщених піразолопіримідинонів, в яких i.) атом азоту піразольної групи, наступний за піримідиноювою групою, приєднаний до неароматичного, органічного гетероциклу, що містить щонайменше один кільцевий гетероатом, вибраний з групи, що включає O, N і S, і ii.) з атомом C, розташованим між двома атомами азоту піримідинового кільця, через необов'язково заміщений метиленовий місток зв'язаний другий замісник. Відповідно до одного об'єкта даного винаходу ці нові сполуки призначені для готування лікарських засобів, переважно лікарських засобів, призначених для лікування патологічних станів, пов'язаних з недостатністю сприйняття, зосередженості, здатності до навчання або пам'яті. Ці нові сполуки також застосовні для готування лікарських засобів, призначених для лікування хвороби Альцгеймера. Іншими об'єктами даного винаходу є спосіб одержання сполук і їхнє застосування для готування лікарських засобів.

Рівень техніки

Інгібування фосфодіестерази 9A (PDE9A) є одним із сучасних підходів до пошуку нових шляхів лікування порушень пізнавальної здатності, викликаних порушеннями ЦНС (центрально-нервова система), такими як хвороба Альцгеймера, або викликаних будь-яким іншим нейродегенеративним процесом у головному мозку. У даному винаході запропоновані нові сполуки, які цьому підходять.

Фосфодіестераза 9A є одним представником великого сімейства фосфодіестераз. Ці типи ферментів модулюють вміст циклічних нуклеотидів - циклічного 5'-3'-аденозинмонофосфату (сAMP) і циклічного 5'-3'-гуанозинмонофосфату (сGMP). Ці циклічні нуклеотиди (сAMP і сGMP) є важливими другими месенджерами й тому відіграють головну роль у каскадах передачі сигналів клітин. Кожний з них активує, зокрема, але не винятково, протеїнкінази. Протеїнкіназа, активована за допомогою сAMP, називається протеїнкіназою A (PKA), і протеїнкіназа, активована за допомогою сGMP, називається протеїнкіназою G (PKG). У свою чергу, активовані PKA і PKG здатні фосфорилувати цілий ряд ефекторних клітинних білків (наприклад, іонні канали, пов'язані з білком G рецептори, структурні білки, фактори транскрипції). Таким шляхом другі месенджери сAMP і сGMP можуть регулювати безліч фізіологічних процесів у багатьох органах. Однак циклічні нуклеотиди також можуть безпосередньо впливати на ефекторні молекули. Так, наприклад, відомо, що сGMP може безпосередньо впливати на іонні канали й тим самим може впливати на концентрацію іона у клітці (див. огляд: Wei et al., Prog. Neurobiol., 1998, 56, 37-64). Фосфодіестерази (PDE) є засобом регулювання активності сAMP і сGMP і у такий спосіб регулюють відповідні фізіологічні процеси. PDE гідролізують циклічні монофосфати з утворенням неактивних монофосфатів AMP і GMP. У цей час на підставі гомології послідовностей відповідних генів ідентифіковані 11 сімейств PDE. Окремі гени PDE у сімействі позначають буквами (наприклад, PDE1A і PDE1B). Якщо у гені також виникають різні варіанти сплайсингу, то їх указують додатковими цифрами після букв (наприклад, PDE1A1).

PDE9A людини клонували й секвенували у 1998 р. Збіг амінокислотних послідовностей з послідовностями в інших PDE не перевищує 34 % (PDE8A) і ніколи не менше 28 % (PDE5A). При константі Міхаеліса-Ментена (K_m), рівній 170 нМ, PDE9A має високу спорідненість до сGMP. Крім того, PDE9A селективна стосовно сGMP (K_m для сAMP=230 мкМ). PDE9A не містить домен зв'язування з сGMP і це показує, що сGMP не регулює активність цього ферменту. За допомогою вестерн-блоттинга показаний, що у людей PDE9A експресується, зокрема, в яєчках, головному мозку, тонкому кишечнику, кістякових м'язах, серці, легенях, вилочковій залозі й селезінці. Найбільше експресування виявлене у головному мозку, тонкому кишечнику, нирках, передміхуровій залозі й селезінці (Fisher et al., J. Biol. Chem., 1998, 273 (25), 15559-15564; Wang et al., Gene, 2003, 314, 15-27). Ген PDE9A людини розташований у хромосомі 21q22.3 і містить 21 екзон. Виявлені 4 альтернативних варіанти сплайсингу PDE9A (Guirponi et al., Hum. Genet., 1998, 103, 386-392). Класичні інгібітори PDE не інгібують PDE9A людини. Так, IBMX, дипіридамомол, SKF94120, роліпрам і вінпоцетин не інгібують ізольований фермент при концентраціях, рівних до 100 мкМ. Значення IC_{50} для запринасту знайдено рівним 35 мкМ (Fisher et al., J. Biol. Chem., 1998, 273 (25), 15559-15564).

PDE9A мишей клонували й секвенували у 1998 р. Soderling et al. (J. Biol. Chem., 1998, 273 (19), 15553-15558). Вона, як і PDE9A людини, має високу спорідненість до сGMP при K_m , рівній 70 нМ. Особливо високе експресування виявлено у нирках, головному мозку, легенях і печінці мишей. IBMX не інгібує PDE9A мишей при концентраціях, рівних менше 200 мкМ; IC_{50} для запринасту дорівнює 29 мкМ (Soderling et al., J. Biol. Chem., 1998, 273 (19), 15553-15558). Встановлено, що PDE9A сильно експресується у деяких областях головного мозку пацієнтів. До них відносяться нюхові цибулини, гіпокамп, кора, базальне ядро й базальні відділи переднього мозку (Andreeva et al., J. Neurosci., 2001, 21 (22), 9068-9076). Зокрема, гіпокамп, кора й базальні відділи переднього мозку відіграють важливу роль у процесах навчання й запам'ятовування. Як

уже зазначено вище, PDE9A відрізняється особливо високою спорідненістю до cGMP. Тому PDE9A активна навіть при низьких фізіологічних концентраціях, на відміну від PDE2A ($K_m=10$ мкМ; Martins et al., J. Biol. Chem., 1982, 257, 1973-1979), PDE5A ($K_m=4$ мкМ; Francis et al., J. Biol. Chem., 1980, 255, 620-626), PDE6A ($K_m=17$ мкМ; Gillespie and Beavo, J. Biol. Chem., 1988, 263 (17), 8133-8141) і PDE11A ($K_m=0,52$ мкМ; Fawcett et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 2000, 97 (7), 3702-3707). На відміну від PDE2A (Murashima et al., Biochemistry, 1990, 29, 5285-5292), каталітична активність PDE9A не збільшується під впливом cGMP, оскільки вона не містить домену GAF (домен зв'язування з cGMP, за допомогою якого алостерично підвищується активність PDE) (Beavo et al., Current Opinion in Cell Biology, 2000, 12, 174-179). Тому інгібітори PDE9A можуть привести до підвищення базової концентрації cGMP.

З цього загального опису випливає, що PDE9A бере участь у специфічних фізіологічних процесах характерним і особливим чином, що чітко відрізняє роль PDE9A від ролі будь-яких інших представників сімейства PDE.

У WO04099210 розкриті 6-арилметилзаміщені піразолопіримідинони, які є інгібіторами PDE9. Ці сполуки не містять неароматичний гетероциклічний фрагмент у положенні 1 піразолопіримідину.

У WO04096811 розкриті гетероциклічні біциклічні системи як інгібітори PDE9, призначені для лікування діабету, включаючи діабет типу 1 і типу 2, гіперглікемії, дисліпідемії, порушеної переносимості глюкози, метаболічного синдрому й/або серцево-судинного захворювання.

Інші дані попереднього рівня техніки відносяться до хімічно подібних похідних нуклеозидів. Як приклади можна відзначити WO02057425, в якій розкриті похідні нуклеозидів, які є інгібіторами РНК-залежної вірусної РНК полімерази, або WO01060315, в якій розкриті похідні нуклеозидів, призначені для лікування інфікування гепатитом С, або EP679657, в якій розкриті сполуки, які служать аналогами рибонуклеозидів, або US2002058635, в якій розкриті пуринові L-нуклеозиди, в яких і пуринові кільця, і цукор модифіковані, забезпечені функціональними групами, або піддані обом операціям. Так, наприклад, цукор повинен містити щонайменше одну групу OH, що утворила складний ефір.А

У WO06084281 розкриті інгібітори ферменту E1, що активує, які містять сульфонамідний фрагмент.

У WO05051944 розкриті нуклеозиди, що містять оксетан, призначені для лікування порушень, пов'язаних з аналогами нуклеозидів, таких як порушення, які включають проліферацію клітин й інфікування.

У WO9840384 розкриті піразолопіримідинони, які є інгібіторами PDE1, 2 і 5 і можуть використовуватися для лікування серцево-судинних і цереброваскулярних порушень і порушень сечостатевої системи. У CN396 924, CN396 925, CN396 926, CN396 927, DE1147234, DE1149013, GB937726 описані піразолопіримідинони, які розширюють коронарні судини і які можна використовувати для лікування порушень кровотоку у міокарді. В US3732225 описані піразолопіримідинони, які мають протизапальну здатність і здатність знижувати вміст глюкози у крові. У DE2408906 описані стирилпіразолопіримідинони, які можна використовувати в якості протимікробних і протизапальних засобів для лікування, наприклад, набряків.

Завдання винаходу

Зазначений вище попередній рівень техніки робить очевидним, що зміни схеми заміщення піразолопіримідинонів приводить до змін біологічної активності, що представляють інтерес, й відповідно до змін спорідненості до різних ферментів-мішеней.

Тому завданням даного винаходу є одержання сполук, які ефективно модулюють PDE9A, з метою розробки лікарського засобу, зокрема, у зв'язку зі захворюваннями, лікування яких можливо шляхом модулювання PDE9A.

Іншим завданням даного винаходу є одержання сполук, які застосовні для готування лікарського засобу, призначеного для лікування порушень ЦНС.

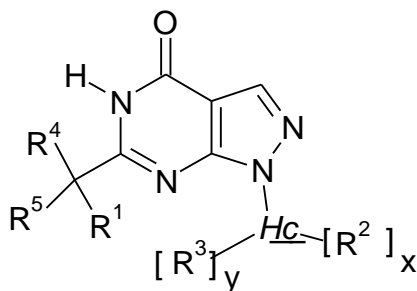
Ще одним завданням даного винаходу є одержання сполук, які мають кращий профіль побічних ефектів, ніж сполуки попереднього рівня техніки.

Іншим завданням даного винаходу є одержання сполук, які мають сприятливий більше селективний профіль інгібування PDE9A у порівнянні з профілем інгібування інших представників сімейства PDE і внаслідок цього можуть забезпечити переваги у порівнянні зі сполуками попереднього рівня техніки.

Ще одним завданням даного винаходу є одержання такого лікарського засобу, що застосовний не тільки для лікування, але й для попередження або модифікації відповідного захворювання.

Докладний опис винаходу

Сполуки, запропоновані у даному винаході, характеризуються загальною формулою I:



(I)

для якої нижче наведені визначення (для кращого прочитання замісники можуть бути надруковані напівжирним шрифтом):

Замісник Hc визначений за допомогою наведених нижче визначень Hcⁱ, де індекс *i* вказує порядок переваги з посиленням переваги від Hc¹ до більше кращих визначень (тобто Hc²), тощо:

Hc¹:

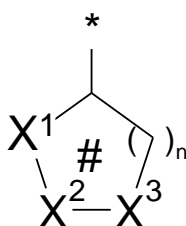
Hc означає моно-, бі- або трициклічну гетероциклічну групу, елементами кільця якої є атоми вуглецю й щонайменше 1, переважно 1, 2 або 3 гетероатома, які вибрані з групи, що включає азот, кисень і сірку, яка перебуває у формі $-S(O)_r$, - де *r* дорівнює 0, 1 або 2, і

- зазначена гетероциклічна група являє собою або включає 1 неароматичне, насичене або частково ненасичене моноциклічне кільце, що містить щонайменше 1 гетероатом як елемент кільця й

- зазначена гетероциклічна група пов'язана з ядром за допомогою зазначеного 1 неароматичного, насиченого або частково ненасиченого моноциклічного кільця, що містить щонайменше 1 гетероатом як елемент кільця.

Hc²:

Hc означає гетероциклічну групу кожної з формул I.1 або I.2 або I.3:



формула I.1:

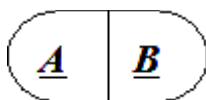
де

n=1, 2, 3;

X^1 , X^2 , X^3 незалежно один від іншого означають CH_2 , CHR^2 , CHR^3 , $C(R^2)_2$, CR^2R^3 , O, NH, NR^2 або $S(O)_r$, де *r*=0, 1, 2, де щонайменше один з X^1 , X^2 , X^3 означає O, NH, NR^2 або $S(O)_r$.

означає, що кільце є неароматичним і при *n*=1 один зв'язок у кільцевій системі необов'язково може бути подвійним зв'язком і при *n*=2 або *n*=3 один зв'язок або два зв'язки у кільцевій системі необов'язково можуть бути подвійним зв'язком (зв'язками), що заміняє пов'язані з елементами кільця атоми водню. У кожному випадку цей подвійний зв'язок переважно є подвійним зв'язком C-C. Переважно, якщо кільцева система є насиченою.

Символ * означає положення приєднання до атома азоту піразольного кільця формули I.



формула I.2:

де

A означає кільцеву систему формули I.1;

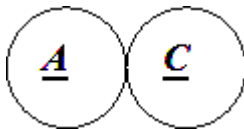
B означає 3-, 4-, 5- або 6-членну кільцеву систему, яка ателована з A і яка крім двох атомів і одного зв'язку, загальних з A, містить тільки атоми вуглецю і яка може бути насиченою, частково насиченою або ароматичною; замісники R^2 і/або R^3 незалежно один від іншого й незалежно від кожного *x*, *y*, можуть перебувати у кільці A або у кільці B;

ці два кільцевих атоми, які є загальними для цих двох кільцевих систем A і B, обидва можуть

бути атомами С, обидва можуть бути атомами N або один може бути атомом С та інший може бути атомом N. Кращими є два атоми С або один атом С і один атом N і більше кращими є два атоми С. Загальний зв'язок може бути ординарним зв'язком або подвійним зв'язком.

формула I.3:

5



формула I.3:

де

A означає кільцеву систему формули I.1;

10 C означає 3-, 4-, 5- або 6-членну кільцеву систему, яка спірозчленована з A і крім одного атома, загального з A, містить тільки атоми вуглецю і яка може бути насиченою або частково насиченою; замісники R^2 і/або R^3 незалежно один від іншого й незалежно від кожного x і y, можуть перебувати у кільці A або у кільці C.

Hc^3 :

15 Hc означає гетероциклічну групу, вибрану з групи, що включає

Hc⁴:

Hc означає гетероциклічну групу формули I.1, визначену вище для Hc².

Hc⁵:

5 Hc означає гетероциклічну групу формули I.2, визначену вище для Hc².

Hc⁶:

Hc означає гетероциклічну групу формули I.3, визначену вище для Hc².

Hc^{7.0}:

10 Hc означає моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу, що містить від 4 до 8, переважно 5, 6 або 7 кільцевих атомів, де зазначеними кільцевими атомами є атоми вуглецю й 1, 2 або 3 гетероатома, переважно 1 гетероатом, гетероатом(и) вибраний з групи, що включає азот, кисень і сірку, сірка перебуває у формі – S(O)_r - де r дорівнює 0, 1 або 2, переважно де r дорівнює 0 і де зазначена гетероциклічна група переважно приєднана до ядра кільцевим атомом вуглецю, що безпосередньо не пов'язаний зі зазначеним гетероатомом.

Hc^{7.1}:

15 Hc вибраний з групи, що включає тетрагідропіраніл, тетрагідрофураніл, піперидиніл, піролідиніл і піперазиніл, і переважно, якщо тетрагідропіраніл являє собою 3- або 4-тетрагідропіраніл, тетрагідрофураніл являє собою 3-тетрагідрофураніл і піперидиніл являє собою 3- або 4-піперидиніл.

Hc⁸:

20 Hc вибраний з групи, що включає тетрагідропіраніл, тетрагідрофураніл, піперидиніл і піролідиніл, і переважно, якщо тетрагідропіраніл являє собою 3- або 4-тетрагідропіраніл, тетрагідрофураніл являє собою 3-тетрагідрофураніл і піперидиніл являє собою 3- або 4-піперидиніл.

Hc⁹:

25 Hc вибраний з групи, що включає піперидиніл і піролідиніл, переважно 3- або 4-піперидиніл і 3-піролідиніл.

Hc¹⁰:

30 Hc вибраний з групи, що включає тетрагідропіраніл і тетрагідрофураніл, переважно 3- або 4-тетрагідропіраніл і 3-тетрагідрофураніл.

Замісник R¹ визначений за допомогою наведених нижче визначень R^{1.0.j}, відповідно R^{1.j}, де індекс j вказує порядок переваги з посиленням переваги від R^{1.0.1} до більше кращих визначень, таких як R^{1.0.2}, тощо до R^{1.1}, до R^{1.2} тощо:

R^{1.0.1}:

35 R¹ вибраний з групи, що включає C₁-C₈-алкіл-, C₂-C₈-алкеніл-, C₂-C₈-алкініл-, C₁-C₆-алкіл-S-, C₁-C₆-алкіл-S-C₁-C₃-алкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₂-C₆-алкеніл-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₂-C₆-алкініл-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-C₂-C₆-алкеніл-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-C₂-C₆-алкініл-, арил, арил-C₁-C₆-алкіл-, арил-C₂-C₆-алкеніл-, арил-C₂-C₆-алкініл-, гетероарил, гетероарил-C₁-C₆-алкіл-, гетероарил-C₂-C₆-алкеніл- і гетероарил-C₂-C₆-алкініл-,
40 де зазначені вище елементи необов'язково можуть містити один або більше замісників,

незалежно один від іншого вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром, йод, оксогрупу, HO-, NC-, O₂N-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, HO-C₁-C₆-алкіл-, R¹⁰-O-C₁-C₆-алкіл-, R¹⁰-S-C₁-C₆-алкіл-, C₁-C₆-алкіл-, C₂-C₆-алкеніл-, C₂-C₆-алкініл-, C₃-C₇-циклоалкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-O-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл-O-, арил, арил-C₁-C₆-алкіл-, гетероарил, гетероарил-C₁-C₆-алкіл-, гетероарил-O-, гетероарил-C₁-C₆-алкіл-O-, приєднаний через атом N піридин-2-он, приєднаний через атом N піридин-2-он-C₁-C₆-алкіл-, приєднаний через атом N піридин-2-он-C₁-C₆-алкіл-O-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-O-, де C₃-C₇-гетероциклоалкіл пов'язаний з O одним зі своїх кільцевих атомів C, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-C₁-C₆-алкіл-O-, де C₃-C₇-гетероциклоалкіл пов'язаний з групою C₁-C₆-алкіл- одним зі своїх кільцевих атомів C, (R¹⁰)₂N-, (R¹⁰)₂N-C₁-C₆-алкіл-, R¹⁰-O-, R¹⁰-S-, R¹⁰-CO-, R¹⁰-O-CO-, (R¹⁰)₂N-CO-, (R¹⁰)₂N-CO-C₁-C₆-алкіл-, R¹⁰-CO-(R¹⁰)N-, R¹⁰-CO-(R¹⁰)N-C₁-C₆-алкіл-, R¹⁰-CO-O-, R¹⁰-O-CO-O-, R¹⁰-O-CO-O-C₁-C₆-алкіл-, R¹⁰-O-CO-(R¹⁰)N-, R¹⁰-O-CO-(R¹⁰)N-C₁-C₆-алкіл-, (R¹⁰)₂N-CO-O-C₁-C₆-алкіл-, (R¹⁰)₂N-CO-(R¹⁰)N-C₁-C₆-алкіл-, R¹⁰-SO₂-(R¹⁰)N-, R¹⁰-SO₂-(R¹⁰)N-C₁-C₆-алкіл-, (R¹⁰)₂N-SO₂-(R¹⁰)N-C₁-C₆-алкіл-, (R¹⁰)₂N-SO₂-, (R¹⁰)₂N-SO₂-C₁-C₆-алкіл- і/або C₁-C₆-алкіл-SO₂-,

де будь-яка з C₃-C₇-циклоалкільних, C₃-C₇-гетероциклоалкільних, арильних, гетероарильних груп, приєданого через атом N піридин-2-ону, (R¹⁰)₂N-CO-C₁-C₆-алкілу, зазначених вище, необов'язково може містити один або більше замісників, незалежно один від іншого вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром, HO-, NC-, O₂N-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-, R¹⁰-O-C₁-C₆-алкіл-, R¹⁰-S-C₁-C₆-алкіл-, C₁-C₆-алкіл-, (R¹⁰)₂N-, (R¹⁰)₂N-C₁-C₆-алкіл-, R¹⁰-O-, R¹⁰-S-, R¹⁰-CO-, R¹⁰-O-CO-, (R¹⁰)₂N-CO-, (R¹⁰)₂N-CO-C₁-C₆-алкіл-, R¹⁰-CO-(R¹⁰)N-, R¹⁰-CO-(R¹⁰)N-C₁-C₆-алкіл-, R¹⁰-CO-O-, R¹⁰-O-CO-O-, R¹⁰-O-CO-O-C₁-C₆-алкіл-, R¹⁰-O-CO-(R¹⁰)N-, R¹⁰-O-CO-(R¹⁰)N-C₁-C₆-алкіл-, (R¹⁰)₂N-CO-O-, (R¹⁰)₂N-CO-(R¹⁰)N-, (R¹⁰)₂N-SO₂-(R¹⁰)N-, (R¹⁰)₂N-CO-O-C₁-C₆-алкіл-, (R¹⁰)₂N-CO-(R¹⁰)N-C₁-C₆-алкіл-, R¹⁰-SO₂-(R¹⁰)N-, R¹⁰-SO₂-(R¹⁰)N-C₁-C₆-алкіл-, (R¹⁰)₂N-SO₂-(R¹⁰)N-C₁-C₆-алкіл-, (R¹⁰)₂N-SO₂-, (R¹⁰)₂N-SO₂-C₁-C₆-алкіл- і/або C₁-C₆-алкіл-SO₂-.
R^{1.0.2}:

R¹ вибраний з групи, що включає C₁-C₈-алкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₃-алкіл-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-C₁-C₆-алкіл-, арил, арил-C₁-C₆-алкіл-, гетероарил і гетероарил-C₁-C₆-алкіл-,

де зазначені вище елементи необов'язково можуть містити один або більше замісників, незалежно один від іншого вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром, йод, оксогрупу, HO-, NC-, O₂N-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, R¹⁰-O-C₁-C₆-алкіл-, C₁-C₆-алкіл-, C₂-C₆-алкеніл-, C₂-C₆-алкініл-, C₃-C₇-циклоалкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл-, арил, арил-C₁-C₆-алкіл-, гетероарил, гетероарил-C₁-C₆-алкіл-, приєднаний через атом N піридин-2-он, приєднаний через атом N піридин-2-он-C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-C₁-C₆-алкіл-, тетрагідрофураніл-O-, тетрагідропіраніл-O-, піперидиніл-O-, де піперидиніл пов'язаний з O одним зі своїх кільцевих атомів C, піролідиніл-O-, де піролідиніл пов'язаний з O одним зі своїх кільцевих атомів C, (R¹⁰)₂N-, (R¹⁰)₂N-C₁-C₆-алкіл-, R¹⁰-O-, (R¹⁰)₂N-CO-, (R¹⁰)₂N-CO-C₁-C₆-алкіл-, R¹⁰-CO-(R¹⁰)N-, R¹⁰-CO-(R¹⁰)N-C₁-C₆-алкіл-, R¹⁰-O-CO-O-, і/або R¹⁰-O-CO-(R¹⁰)N-,

де будь-яка з C₃-C₇-циклоалкільних, C₃-C₇-гетероциклоалкільних, арильних, гетероарильних груп, приєданого через атом N піридин-2-ону, тетрагідрофуранілу, тетрагідропіранілу, піперидинілу, піролідинілу, (R¹⁰)₂N-CO-C₁-C₆-алкілу, зазначених вище, необов'язково може містити один або більше замісників, незалежно один від іншого вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром, NC-, O₂N-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-, R¹⁰-O-C₁-C₆-алкіл-, C₁-C₆-алкіл-, R¹⁰-O-, R¹⁰-CO-, R¹⁰-O-CO-, бензил-O-, і/або (R¹⁰)₂N-CO-, де піперидиніл або піролідиніл переважно заміщені R¹⁰-CO-.
R^{1.0.3}:

R¹ вибраний з групи, що включає феніл, 2-, 3- і 4-піридил, піримідиніл, піразоліл, тіазоліл, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентилметил, етил, пропіл, 1- і 2-бутил-, 1-, 2- і 3-пентил-, тетрагідрофураніл і тетрагідропіраніл,

де ці групи необов'язково можуть містити один або більше замісників, незалежно один від іншого вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром, йод, оксогрупу, HO-, NC-, C₁-C₆-алкіл-O-, C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-O-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₃-алкіл-O-, CF₃O-, CF₃-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-C₁-C₆-алкіл-, HO-C₁-C₆-алкіл-, оксадіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, триазоліл, тіазоліл, піроліл, фураніл, піразоліл, піридил, піридазиніл, піримідиніл, (R¹⁰)₂N-CO-C₁-C₆-алкіл-, (R¹⁰)₂N-CO- і/або феніл,

де оксадіазолільні, оксазолільні, ізоксазолільні, триазолільні, тіазолільні, піролілільні, фуранільні, піразолільні, піридилільні, піридазинільні, піримідинільні й фенільні групи, зазначені вище, необов'язково можуть містити один або більше замісників, незалежно один від іншого

вибраних із групи, що включає фтор, CH_3 -, CF_3 -, CH_3O -, CF_3O -, H_2NCO -, NC -, морфолініл і/або бензил-О-.

$\text{R}^{1.0.4}$:

5 R^1 вибраний з групи, що включає феніл, 2-, 3- і 4-піридил-, циклопропіл, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, етил, 1- і 2-пропіл, 1- і 2-бутил-, 1-, 2- і 3-пентил-, тетрагідрофураніл і тетрагідропіраніл,

де ці групи необов'язково можуть містити один або більше замісників, незалежно один від іншого вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром, йод, оксогрупу, NC -, C_1 - C_6 -алкіл-О-, C_1 - C_6 -алкіл-, CF_3O -, CF_3 -, оксадіазоліл, триазоліл, піразоліл, фураніл, піридил і/або феніл,

10 де оксадіазолільні, триазолільні, піразолільні, фуранільні, піридиліні й фенільні групи, зазначені вище, необов'язково можуть містити один або більше замісників, незалежно один від іншого вибраних із групи, що включає фтор, CH_3 -, CH_3O -, H_2NCO - і/або NC -.

$\text{R}^{1.1}$:

15 R^1 вибраний з групи, що включає C_1 - C_8 -алкіл-, C_2 - C_8 -алкеніл-, C_2 - C_8 -алкініл-, C_1 - C_6 -алкіл-S-, C_1 - C_6 -алкіл-S- C_1 - C_3 -алкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_2 - C_6 -алкеніл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_2 - C_6 -алкініл-, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл-, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл- C_2 - C_6 -алкеніл-, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл- C_2 - C_6 -алкініл-, арил, арил- C_1 - C_6 -алкіл-, гетероарил і гетероарил- C_1 - C_6 -алкіл-,

20 де зазначені вище елементи незалежно один від іншого необов'язково можуть містити один або більше замісників, вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром, HO -, NC -, O_2N -, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, $\text{F}_3\text{C-CH}_2$ -, $\text{F}_3\text{C-O}$ -, $\text{HF}_2\text{C-O}$ -, HO-C_1 - C_6 -алкіл-, R^{10} -О- C_1 - C_6 -алкіл-, R^{10} -S- C_1 - C_6 -алкіл-, C_1 - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-О-, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл-О-, арил, арил- C_1 - C_6 -алкіл-, гетероарил, гетероарил- C_1 - C_6 -алкіл-, гетероарил-О-, гетероарил- C_1 - C_6 -алкіл-О-, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл-, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл-О-, де C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл пов'язаний з О одним зі своїх кільцевих атомів С, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл-О-, де C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл пов'язаний з групою C_1 - C_6 -алкіл- одним зі своїх кільцевих атомів С, $(\text{R}^{10})_2\text{N}$ -, $(\text{R}^{10})_2\text{N-C}_1$ - C_6 -алкіл-, R^{10} -О-, R^{10} -S-, R^{10} -CO-, $\text{R}^{10}\text{O-CO}$ -, $(\text{R}^{10})_2\text{N-CO}$ -, $(\text{R}^{10})_2\text{N-CO-C}_1$ - C_6 -алкіл-, R^{10} -CO- $(\text{R}^{10})\text{N}$ -, R^{10} -CO- $(\text{R}^{10})\text{N-C}_1$ - C_6 -алкіл-, R^{10} -CO-О-, $\text{R}^{10}\text{O-CO-O}$ -, $\text{R}^{10}\text{O-CO-O-C}_1$ - C_6 -алкіл-, $\text{R}^{10}\text{O-CO-}(\text{R}^{10})\text{N}$ -, $\text{R}^{10}\text{O-CO-}(\text{R}^{10})\text{N-C}_1$ - C_6 -алкіл-, $(\text{R}^{10})_2\text{N-CO-O-C}_1$ - C_6 -алкіл-, $(\text{R}^{10})_2\text{N-CO-}(\text{R}^{10})\text{N-C}_1$ - C_6 -алкіл-, R^{10} -SO₂- $(\text{R}^{10})\text{N}$ -, R^{10} -SO₂- $(\text{R}^{10})\text{N-C}_1$ - C_6 -алкіл-, $(\text{R}^{10})_2\text{N-SO}_2$ - $(\text{R}^{10})\text{N-C}_1$ - C_6 -алкіл-, $(\text{R}^{10})_2\text{N-SO}_2$ -, $(\text{R}^{10})_2\text{N-SO}_2$ - C_1 - C_6 -алкіл- і C_1 - C_6 -алкіл-SO₂,

25 де будь-яка з C_3 - C_7 -циклоалкільних, C_3 - C_7 -гетероциклоалкільних, арильних, гетероарильних груп, зазначених вище, необов'язково може містити як замісників HO -, NC -, O_2N -, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, $\text{F}_3\text{C-CH}_2$ -, $\text{F}_3\text{C-O}$ -, $\text{HF}_2\text{C-O}$ -, HO-C_1 - C_6 -алкіл-, R^{10} -О- C_1 - C_6 -алкіл-, R^{10} -S- C_1 - C_6 -алкіл-, C_1 - C_6 -алкіл-, $(\text{R}^{10})_2\text{N}$ -, $(\text{R}^{10})_2\text{N-C}_1$ - C_6 -алкіл-, R^{10} -О-, R^{10} -S-, R^{10} -CO-, $\text{R}^{10}\text{O-CO}$ -, $(\text{R}^{10})_2\text{N-CO}$ -, $(\text{R}^{10})_2\text{N-CO-C}_1$ - C_6 -алкіл-, R^{10} -CO- $(\text{R}^{10})\text{N}$ -, R^{10} -CO- $(\text{R}^{10})\text{N-C}_1$ - C_6 -алкіл-, R^{10} -CO-О-, $\text{R}^{10}\text{O-CO-O}$ -, $\text{R}^{10}\text{O-CO-O-C}_1$ - C_6 -алкіл-, $\text{R}^{10}\text{O-CO-}(\text{R}^{10})\text{N}$ -, $\text{R}^{10}\text{O-CO-}(\text{R}^{10})\text{N-C}_1$ - C_6 -алкіл-, $(\text{R}^{10})_2\text{N-CO-O-C}_1$ - C_6 -алкіл-, $(\text{R}^{10})_2\text{N-CO-}(\text{R}^{10})\text{N-C}_1$ - C_6 -алкіл-, R^{10} -SO₂- $(\text{R}^{10})\text{N}$ -, R^{10} -SO₂- $(\text{R}^{10})\text{N-C}_1$ - C_6 -алкіл-, $(\text{R}^{10})_2\text{N-SO}_2$ - $(\text{R}^{10})\text{N-C}_1$ - C_6 -алкіл-, $(\text{R}^{10})_2\text{N-SO}_2$ -, $(\text{R}^{10})_2\text{N-SO}_2$ - C_1 - C_6 -алкіл-, або C_1 - C_6 -алкіл-SO₂.

$\text{R}^{1.2}$:

35 R^1 вибраний з групи, що включає C_1 - C_8 -алкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_3 -алкіл-, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл-, арил і гетероарил,

45 де зазначені вище елементи незалежно один від іншого необов'язково можуть містити один або більше замісників, вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром, HO -, NC -, O_2N -, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, $\text{F}_3\text{C-CH}_2$ -, $\text{F}_3\text{C-O}$ -, $\text{HF}_2\text{C-O}$ -, HO-C_1 - C_6 -алкіл-, R^{10} -О- C_1 - C_6 -алкіл-, C_1 - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл-, арил, арил- C_1 - C_6 -алкіл-, гетероарил, гетероарил- C_1 - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл-, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл-, тетрагідрофураніл-О-, тетрагідропіраніл-О-, піперидиніл-О-, де піперидиніл пов'язаний з О одним зі своїх кільцевих атомів С, піролідиніл-О-, де піролідиніл пов'язаний з О одним зі своїх кільцевих атомів С, $(\text{R}^{10})_2\text{N}$ -, $(\text{R}^{10})_2\text{N-C}_1$ - C_6 -алкіл-, R^{10} -О-, $(\text{R}^{10})_2\text{N-CO}$ -, $(\text{R}^{10})_2\text{N-CO-C}_1$ - C_6 -алкіл-, R^{10} -CO- $(\text{R}^{10})\text{N}$ -, R^{10} -CO- $(\text{R}^{10})\text{N-C}_1$ - C_6 -алкіл-, $\text{R}^{10}\text{O-CO-O}$ -, і $\text{R}^{10}\text{O-CO-}(\text{R}^{10})\text{N}$;

50 де будь-яка з C_3 - C_7 -циклоалкільних, C_3 - C_7 -гетероциклоалкільних, арильних, гетероарильних груп, тетрагідрофуранілу, тетрагідропіранілу, піперидинілу, піролідинілу, зазначених вище, необов'язково може містити як замісників NC -, O_2N -, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, $\text{F}_3\text{C-CH}_2$ -, $\text{F}_3\text{C-O}$ -, $\text{HF}_2\text{C-O}$ -, R^{10} -О- C_1 - C_6 -алкіл-, C_1 - C_6 -алкіл-, R^{10} -О-, R^{10} -CO-, $\text{R}^{10}\text{O-CO}$ -, або $(\text{R}^{10})_2\text{N-CO}$ -, де піперидиніл або піролідиніл переважно заміщені R^{10} -CO-.

$\text{R}^{1.3}$:

60 R^1 вибраний з групи, що включає феніл, 2-, 3- і 4-піридил, піримідиніл, піразоліл, тіазоліл,

циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентилметил, етил, пропіл, 1- і 2-бутил-, 1-, 2- і 3-пентил-, тетрагідрофураніл і тетрагідропіраніл,

де ці групи необов'язково можуть містити один або більше замісників, вибраних із групи, що включає HO-, NC-, C₁-C₆-алкіл-O-, C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-O-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл-O-, CF₃O-, CF₃-, фтор, хлор, бром, C₃-C₇-гетероциклоалкіл- і C₃-C₇-гетероциклоалкіл-C₁-C₆-алкіл-.

R^{1.4}:

R¹ вибраний з групи, що включає феніл, 2-, 3- і 4-піридил-, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентилметил, етил, пропіл, 1- і 2-бутил-, 1-, 2- і 3-пентил-, тетрагідрофураніл і тетрагідропіраніл,

де ці групи необов'язково можуть містити один або більше замісників, вибраних із групи, що включає NC-, C₁-C₆-алкіл-O-, C₁-C₆-алкіл-, CF₃O-, CF₃- і галоген (галоген переважно вибраний з групи, що включає фтор, хлор і бром).

Необов'язковий замісник R² визначений за допомогою наведених нижче визначень R^{2.0.k}, відповідно R^{2.k}, де індекс k вказує порядок переваги з посиленням переваги від R^{2.0.1} до більше кращих визначень (таких як R^{2.2}) тощо:

R^{2.0.1}:

R² незалежно від будь-якого іншого R² вибраний з групи, що включає H-, фтор, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, карбокси-, C₁-C₆-алкіл-, C₂-C₆-алкеніл-, C₂-C₆-алкініл-, C₁-C₆-алкіл-S-, C₁-C₆-алкіл-S-C₁-C₃-алкіл-, переважно C₁-C₆-алкіл-S-C₂-C₃-алкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₂-C₆-алкеніл-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₂-C₆-алкініл-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-C₂-C₆-алкеніл-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-C₂-C₆-алкініл-, арил, арил-C₁-C₆-алкіл-, арил-C₂-C₆-алкеніл-, арил-C₂-C₆-алкініл-, гетероарил-, гетероарил-C₁-C₆-алкіл-, гетероарил-C₂-C₆-алкеніл-, гетероарил-C₂-C₆-алкініл-, R¹⁰-O-C₂-C₃-алкіл-, (R¹⁰)₂N-, R¹⁰O-CO-, (R¹⁰)₂N-CO-, R¹⁰-CO-(R¹⁰)N-, R¹⁰-CO-, (R¹⁰)₂N-CO-(R¹⁰)N-, R¹⁰-O-CO-(R¹⁰)N-, R¹⁰-SO₂-(R¹⁰)N-, C₁-C₆-алкіл-SO₂- і оксогрупу,

де зазначені вище елементи необов'язково можуть містити один або більше замісників, незалежно один від іншого вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром, NC-, O₂N-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, HO-C₁-C₆-алкіл-, C₁-C₆-алкіл-O-, C₁-C₆-алкіл-O-C₁-C₆-алкіл-, C₁-C₆-алкіл-, (R¹⁰)₂N-, (R¹⁰)₂N-C₁-C₃-алкіл- і (R¹⁰)₂N-CO-,

і у випадку, якщо R² приєднаний до атома азоту, що є елементом кільця у Hс, цей R² незалежно від будь-якого іншого R² повинен означати: H-, F₃C-CH₂-, HF₂C-CH₂-, C₁-C₆-алкіл-, C₂-C₆-алкеніл-, C₂-C₆-алкініл-, C₁-C₆-алкіл-S-C₁-C₃-алкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₂-C₆-алкеніл-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₂-C₆-алкініл-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-C₂-C₆-алкеніл-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-C₂-C₆-алкініл-, арил, арил-C₁-C₆-алкіл-, гетероарил, гетероарил-C₁-C₆-алкіл-, R¹⁰-O-C₁-C₃-алкіл-, R¹⁰O-CO-, (R¹⁰)₂N-CO-, R¹⁰-CO-, R¹⁰-SO₂-, або C₁-C₆-алкіл-SO₂-,

де зазначені вище елементи необов'язково можуть містити один або більше замісників, незалежно один від іншого вибраних із групи, що включає фтор, HO-, NC-, O₂N-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, HO-C₁-C₆-алкіл-, R¹⁰-O-C₁-C₆-алкіл-, C₁-C₆-алкіл-, R¹⁰-O-, (R¹⁰)₂N-, (R¹⁰)₂N-C₁-C₃-алкіл- і (R¹⁰)₂N-CO-.

R^{2.1}:

R² незалежно від будь-якого іншого R² вибраний з групи, що включає H-, фтор, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, карбокси-, C₁-C₆-алкіл- (переважно C₂-C₆-алкіл), C₂-C₆-алкеніл-, C₂-C₆-алкініл-, C₁-C₆-алкіл-S-, C₁-C₆-алкіл-S-C₁-C₃-алкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₂-C₆-алкеніл-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₂-C₆-алкініл-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-C₂-C₆-алкеніл-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-C₂-C₆-алкініл-, арил, арил-C₁-C₆-алкіл-, гетероарил, гетероарил-C₁-C₆-алкіл-, R¹⁰-O-C₂-C₃-алкіл-, (R¹⁰)₂N-, R¹⁰O-CO-, (R¹⁰)₂N-CO-, R¹⁰-CO-(R¹⁰)N-, R¹⁰-CO-, (R¹⁰)₂N-CO-(R¹⁰)N-, R¹⁰-SO₂-(R¹⁰)N- і C₁-C₆-алкіл-SO₂-,

де зазначені вище елементи незалежно один від іншого необов'язково можуть містити один або більше замісників, вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром, NC-, O₂N-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, HO-C₁-C₆-алкіл-, C₁-C₆-алкіл-O-C₁-C₆-алкіл-, C₁-C₆-алкіл-, (R¹⁰)₂N-, (R¹⁰)₂N-C₁-C₃-алкіл- і (R¹⁰)₂N-CO-,

і у випадку, якщо R² приєднаний до атома азоту, що є елементом кільця у Hс, цей R² незалежно від будь-якого іншого R² повинен означати: H-, F₃C-CH₂-, HF₂C-CH₂-, C₁-C₆-алкіл-, C₂-C₆-алкеніл-, C₂-C₆-алкініл-, C₁-C₆-алкіл-S-C₁-C₃-алкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₂-C₆-алкеніл-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₂-C₆-алкініл-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-C₂-C₆-алкеніл-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-C₂-C₆-алкініл-, арил, арил-C₁-C₆-алкіл-, гетероарил, гетероарил-C₁-C₆-алкіл-,

алкіл-, R^{10} -O-C₁-C₃-алкіл-, R^{10} O-CO-, $(R^{10})_2$ N-CO-, R^{10} -CO-, R^{10} -SO₂-, або C₁-C₆-алкіл-SO₂-,

де зазначені вище елементи незалежно один від іншого необов'язково можуть містити один або більше замісників, вибраних із групи, що включає фтор, HO-, NC-, O₂N-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, HO-C₁-C₆-алкіл-, R^{10} -O-C₁-C₆-алкіл-, C₁-C₆-алкіл-, R^{10} -O-, $(R^{10})_2$ N-, $(R^{10})_2$ N-C₁-C₃-алкіл- і $(R^{10})_2$ N-CO-.

$R^{2.2}$:

R^2 незалежно від будь-якого іншого R^2 вибраний з групи, що включає H-, фтор, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, C₁-C₆-алкіл- (переважно C₂-C₆-алкіл), $(R^{10})_2$ N-CO- і R^{10} -CO-(R^{10})N-,

де зазначені вище елементи необов'язково можуть містити один або більше замісників, вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром, NC-, O₂N-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, HO-C₁-C₆-алкіл-, C₁-C₆-алкіл-O-C₁-C₆-алкіл-, C₁-C₆-алкіл-, $(R^{10})_2$ N-, $(R^{10})_2$ N-C₁-C₃-алкіл- і $(R^{10})_2$ N-CO-,

і у випадку, якщо R^2 приєднаний до атома азоту, що є елементом кільця у Hс, цей R^2 незалежно від будь-якого іншого R^2 повинен означати H-, F₃C-CH₂-, HF₂C-CH₂-, C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-C₁-C₆-алкіл-, арил, арил-C₁-C₆-алкіл-, гетероарил, гетероарил-C₁-C₆-алкіл-, R^{10} -O-C₁-C₃-алкіл-, R^{10} O-CO-, $(R^{10})_2$ N-CO-, R^{10} -CO-, або C₁-C₆-алкіл-SO₂-,

де зазначені вище елементи незалежно один від іншого необов'язково можуть містити один або більше замісників, вибраних із групи, що включає фтор, HO-, NC-, O₂N-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, HO-C₁-C₆-алкіл-, R^{10} -O-C₁-C₆-алкіл-, C₁-C₆-алкіл-, R^{10} -O-, $(R^{10})_2$ N-, $(R^{10})_2$ N-C₁-C₃-алкіл- і $(R^{10})_2$ N-CO-.

$R^{2.3}$:

R^2 незалежно від будь-якого іншого R^2 вибраний з групи, що включає H-, фтор, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, C₁-C₆-алкіл- (переважно C₂-C₆-алкіл), $(R^{10})_2$ N-CO- і R^{10} -CO-(R^{10})N-,

де зазначені вище елементи незалежно один від іншого необов'язково можуть містити один або більше замісників, вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром і C₁-C₆-алкіл-,

і у випадку, якщо R^2 приєднаний до атома азоту, що є елементом кільця у Hс, цей R^2 незалежно від будь-якого іншого R^2 повинен означати: H-, F₃C-CH₂-, HF₂C-CH₂-, C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-C₁-C₆-алкіл-, арил, арил-C₁-C₆-алкіл-, гетероарил, гетероарил-C₁-C₆-алкіл-, R^{10} -O-C₁-C₃-алкіл-, R^{10} O-CO-, $(R^{10})_2$ N-CO-, R^{10} -CO-, або C₁-C₆-алкіл-SO₂-,

де ці замісники незалежно один від іншого необов'язково можуть містити один або більше замісників, вибраних із групи, що включає фтор і C₁-C₆-алкіл-.

$R^{2.4}$:

R^2 незалежно від будь-якого іншого R^2 вибраний з групи, що включає H- і C₁-C₆-алкіл- (переважно C₂-C₆-алкіл),

і у випадку, якщо R^2 приєднаний до атома азоту, що є елементом кільця у Hс, тоді R^2 незалежно від будь-якого іншого R^2 повинен означати: H-, C₁-C₆-алкіл-, R^{10} O-CO-, $(R^{10})_2$ N-CO-, R^{10} -CO-, феніл-CO- і феніл-O-CO-,

де зазначені вище елементи незалежно один від іншого необов'язково можуть містити один або більше замісників, вибраних із групи, що включає фтор і C₁-C₆-алкіл-.

$R^{2.5}$:

R^2 незалежно від будь-якого іншого R^2 вибраний з групи, що включає H- і C₁-C₆-алкіл-,

і у випадку, якщо R^2 приєднаний до атома азоту, що є елементом кільця у Hс, цей R^2 незалежно від будь-якого іншого R^2 повинен означати H-, C₁-C₆-алкіл-CO-, C₁-C₆-алкіл-O-CO-, C₁-C₆-алкіл-, феніл-CO-, феніл-O-CO-, (C₁-C₆-алкіл)₂N-CO-,

де зазначені вище елементи незалежно один від іншого необов'язково можуть містити один або більше замісників фтору.

Необов'язковий замісник R^3 визначений за допомогою наведених нижче визначень $R^{3.1}$ де індекс \dagger вказує порядок переваги з посиленням переваги від (тобто $R^{3.1}$) до більше кращих визначень (тобто $R^{3.2}$), тощо:

$R^{3.1}$:

R^3 вибраний з групи, що включає H-, гідроксигрупу й R^{10} -O-.

$R^{3.2}$:

R^3 вибраний з групи, що включає H-, гідроксигрупу й C₁-C₆-алкіл-O-, де C₁-C₆-алкіл-O- необов'язково може бути заміщений одним або більше фтором, хлором, бромом і HO-.

$R^{3.3}$:

R^3 означає H.

Замісники R^4 і R^5 визначені за допомогою наведених нижче визначень $R^{4/5.m}$, де індекс m вказує порядок переваги з посиленням переваги від (тобто $R^{4/5.1}$) до більше кращих визначень (тобто $R^{4/5.2}$), тощо:

$R^{4/5.1}$.
 R^4 і R^5 незалежно один від іншого вибрані з групи, що включає Н-, фтор, F_3C -, HF_2C -, FH_2C - і C_1 - C_3 -алкіл-,

або
 5 R^4 і R^5 разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють 3-6-членну циклоалкільну групу,

де зазначені вище елементи, включаючи утворене карбоциклічне кільце, необов'язково можуть містити один або більше замісників, незалежно один від іншого вибраних із групи, що включає фтор, HO -, NC -, O_2N -, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, $HO-C_1-C_6$ -алкіл-, $CH_3-O-C_1-C_6$ -алкіл-,
 10 C_1-C_6 -алкіл-, C_1-C_6 -алкіл- O - і $(C_1-C_6$ -алкіл-) $_2N-CO$ -.

$R^{4/5.2}$.

R^4 і R^5 незалежно один від іншого вибрані з групи, що включає Н-, фтор і метил.

$R^{4/5.3}$.

R^4 і R^5 означають Н-.

15 Замісник R^{10} визначений за допомогою наведених нижче визначень $R^{10.0.n}$, відповідно $R^{10.n}$, де індекс n вказує порядок переваги. Перевага підсилюється від $R^{10.0.1}$ до більше кращих визначень $R^{10.0.2}$, тощо до $R^{10.4}$:

$R^{10.0.1}$:

20 R^{10} незалежно від будь-якого іншого R^{10} вибраний з групи, що включає Н- (але не у випадку, коли він є частиною групи, вибраної з $R^{10}O-CO$ -, $R^{10}SO_2$ - або $R^{10}CO$ -), F_3C-CH_2 -, C_1-C_6 -алкіл-, C_2-C_6 -алкеніл-, C_3-C_7 -циклоалкіл-, C_3-C_7 -циклоалкіл- C_1-C_3 -алкіл-, C_3-C_7 -гетероциклоалкіл-, C_3-C_7 -гетероциклоалкіл- C_1-C_6 -алкіл-, арил, арил- C_1-C_3 -алкіл-, гетероарил і гетероарил- C_1-C_3 -алкіл-,

і у випадку, коли дві групи R^{10} обидві пов'язані з одним атомом азоту, вони разом із зазначеним атомом азоту можуть утворити 3-7-членне гетероциклоалкільне кільце, і де одна з - CH_2 -груп утвореного гетероциклоалкільного кільця може бути замінена на - O -, - S -, - NH -, - $N(C_3-C_6$ -циклоалкіл)-, - $N(C_3-C_6$ -циклоалкіл- C_1-C_4 -алкіл)- або - $N(C_1-C_4$ -алкіл)- переважно, і особливо переважно у випадку $(R^{10})_2N-CO$ - ці дві групи R^{10} разом із зазначеним атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють групу, вибрану з піперидинілу, піперазинілу, піролідинілу, морфолінілу й тіоморфолінілу,

30 і

де зазначені вище елементи необов'язково можуть містити один або більше замісників, незалежно один від іншого вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром, HO -, NC -, O_2N -, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, $HO-C_1-C_6$ -алкіл-, $CH_3-O-C_1-C_6$ -алкіл-, C_1-C_6 -алкіл- і C_1-C_6 -алкіл- O -.

$R^{10.0.2}$:

35 R^{10} незалежно від будь-якого іншого R^{10} вибраний з групи, що включає Н- (але не у випадку, коли він є частиною групи, вибраної з групи, що включає $R^{10}O-CO$ -, $R^{10}SO_2$ - або $R^{10}CO$ -), C_1-C_6 -алкіл-, C_3-C_7 -циклоалкіл-, C_3-C_7 -циклоалкіл- C_1-C_3 -алкіл-, арил і гетероарил,

і у випадку, коли дві групи R^{10} обидві пов'язані з одним атомом азоту, вони разом із зазначеним атомом азоту можуть утворити 3-7-членне гетероциклоалкільне кільце, і де одна з - CH_2 -груп утвореного гетероциклоалкільного кільця може бути замінена на - O -, - NH -, - $N(C_3-C_6$ -циклоалкіл)-, - $N(C_3-C_6$ -циклоалкіл- C_1-C_4 -алкіл)- або - $N(C_1-C_4$ -алкіл)-

40 і переважно, і особливо переважно у випадку $(R^{10})_2N-CO$ - ці дві групи R^{10} разом із зазначеним атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють групу, вибрану з піперидинілу, піперазинілу, піролідинілу, морфолінілу й тіоморфолінілу,

45 і

де зазначені вище елементи необов'язково можуть містити один або більше замісників, незалежно один від іншого вибраних із групи, що включає фтор, NC -, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, $CH_3-O-C_1-C_6$ -алкіл-, C_1-C_6 -алкіл- і C_1-C_6 -алкіл- O -.

$R^{10.0.3}$:

50 R^{10} незалежно від будь-якого іншого R^{10} вибраний з групи, що включає Н- (але не у випадку, коли він є частиною групи, вибраної з $R^{10}O-CO$ -, $R^{10}SO_2$ - або $R^{10}CO$ -), C_1-C_6 -алкіл-, C_3-C_7 -циклоалкіл-, арил і гетероарил, переважно, якщо арил являє собою феніл і також переважно, якщо гетероарил вибраний з групи, що включає оксадіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, триазоліл, тіазоліл, піроліділ, фураніл, піразоліл, піридил, піридазиніл і піримідиніл;

55 де зазначені вище елементи необов'язково можуть містити один або більше замісників, незалежно один від іншого вибраних із групи, що включає фтор, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, $CH_3-O-C_1-C_6$ -алкіл-, C_1-C_6 -алкіл- і C_1-C_6 -алкіл- O -.

$R^{10.0.4}$:

60 R^{10} незалежно від будь-якого іншого R^{10} вибраний з групи, що включає C_1-C_6 -алкіл-, феніл і піридил, і у випадку, коли R^{10} означає замісник в атома азоту, R^{10} вибраний з групи, що включає

H, C₁-C₆-алкіл-, феніл і піридил;

де зазначені вище елементи необов'язково можуть містити один або більше замісників, незалежно один від іншого вибраних із групи, що включає фтор, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, CH₃-O-C₁-C₆-алкіл-, C₁-C₆-алкіл- і C₁-C₆-алкіл-O-.

5 R^{10.0.5}:

R¹⁰ незалежно від будь-якого іншого R¹⁰ вибраний з групи, що включає метил-, етил- і трет-бутил-, і у випадку, коли R¹⁰ означає замісник в атома азоту, R¹⁰ вибраний з групи, що включає H, метил-, етил- і трет-бутил;

10 де зазначені вище елементи незалежно один від іншого необов'язково можуть бути заміщені одним або більше атомами фтору.

R^{10.1}:

R¹⁰ незалежно від будь-якого іншого R¹⁰ вибраний з групи, що включає H- (але не у випадку, коли він є частиною групи, вибраної з R¹⁰O-CO-, R¹⁰-SO₂- або R¹⁰-CO-), F₃C-CH₂-, C₁-C₆-алкіл-, C₂-C₆-алкеніл-, C₃-C₇-циклоалкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₃-алкіл-, арил, арил-C₁-C₃-алкіл-, гетероарил і гетероарил-C₁-C₃-алкіл-,

15 і у випадку, коли дві групи R¹⁰ обидві пов'язані з одним атомом азоту, вони разом із зазначеним атомом азоту можуть утворити 3-7-членне гетероциклоалکیلне кільце, і де одна з -CH₂-груп утвореного гетероциклоалکیلного кільця може бути замінена на -O-, -S-, -NH-, -N(C₃-C₆-циклоалкіл)-, -N(C₃-C₆-циклоалкіл-C₁-C₄-алкіл)- або -N(C₁-C₄-алкіл)- переважно, і особливо переважно у випадку (R¹⁰)₂N-CO- ці дві групи R¹⁰ разом із зазначеним атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють групу, вибрану з піперидинілу, піперазинілу, піролідинілу, морфолінілу й тіоморфолінілу,

i

25 де зазначені вище елементи незалежно один від іншого необов'язково можуть містити один або більше замісників, вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром, HO-, NC-, O₂N-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, HO-C₁-C₆-алкіл-, CH₃-O-C₁-C₆-алкіл-, C₁-C₆-алкіл- і C₁-C₆-алкіл-O-.

R^{10.2}:

R¹⁰ незалежно від будь-якого іншого R¹⁰ вибраний з групи, що включає C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-, арил і гетероарил,

30 і у випадку, коли дві групи R¹⁰ обидві пов'язані з одним атомом азоту, вони разом із зазначеним атомом азоту можуть утворити 3-7-членне гетероциклоалکیلне кільце, і де одна з -CH₂-груп утвореного гетероциклоалکیلного кільця може бути замінена на -O-, -NH-, -N(C₃-C₆-циклоалкіл)-, -N(C₃-C₆-циклоалкіл-C₁-C₄-алкіл)- або -N(C₁-C₄-алкіл)- переважно, і особливо переважно у випадку (R¹⁰)₂N-CO- ці дві групи R¹⁰ разом із зазначеним атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють групу, вибрану з піперидинілу, піперазинілу, піролідинілу, морфолінілу й тіоморфолінілу,

i

40 де зазначені вище елементи незалежно один від іншого необов'язково можуть містити один або більше замісників, вибраних із групи, що включає фтор, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, CH₃-O-C₁-C₆-алкіл-, C₁-C₆-алкіл- і C₁-C₆-алкіл-O-.

R^{10.3}:

R¹⁰ незалежно від будь-якого іншого R¹⁰ вибраний з групи, що включає C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-, арил і гетероарил,

45 де зазначені вище елементи незалежно один від іншого необов'язково можуть містити один або більше замісників, вибраних із групи, що включає фтор, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, CH₃-O-C₁-C₆-алкіл-, C₁-C₆-алкіл- і C₁-C₆-алкіл-O-.

R^{10.4}:

R¹⁰ незалежно від будь-якого іншого R¹⁰ вибраний з групи, що включає C₁-C₆-алкіл-, феніл і піридил,

50 де зазначені вище елементи незалежно один від іншого необов'язково можуть містити один або більше замісників, вибраних із групи, що включає фтор, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, CH₃-O-C₁-C₆-алкіл-, C₁-C₆-алкіл- і C₁-C₆-алкіл-O-.

Значення x=0, 1, 2, 3 або 4, переважно x=0, 1 або 2, більше переважно x=0, 1 і більше переважно x=0; якщо у контексті не зазначене інше;

55 Значення y=0 або 1, переважно y=0, якщо у контексті не зазначене інше;

за умови, що для кожного придатного варіанта здійснення формули I, запропонованого у даному винаході, такого як, наприклад варіанти здійснення, які включають Hc¹ і Hc³,

якщо Hc означає оксетаніл, що приєднаний за допомогою атома вуглецю, наступного за атомом кисню оксетанілу, то у зазначеного атома вуглецю немає замісника, приєднаного за допомогою містка -CH₂-.

60

Значення x і y не залежать один від іншого.

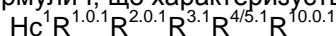
Позначення індексів i, j, k, l, m, n у $R^{1,j}, R^{2,k}$ тощо є індексами, кожний з яких означає ціле число: 1, 2, 3 тощо, так що кожний $R^{1,j}, R^{2,k}$ тощо означає охарактеризований окремий варіант здійснення відповідних замісників, для яких $R^{1,j}, R^{2,k}$ тощо є визначеннями.

Таким чином, з обліком наведених вище визначень, кращі сполуки формули I повністю характеризується вираженням ($Hc^i R^{1,j} R^{2,k} R^{3,l} R^{4/5,m} R^{10,n}$), якщо для кожного символу i, j, k, l, m і n задане окреме значення, причому, якщо у даному контексті не зазначене інше, для кожного такого варіанта здійснення ($Hc^i R^{1,j} R^{2,k} R^{3,l} R^{4/5,m} R^{10,n}$) x повинно дорівнювати 0, 1, 2, 3 або 4, переважно $x=0, 1$ або 2, і y повинно дорівнювати 0 або 1 і за умови, що для кожного придатного варіанта здійснення формули I, запропонованого у даному винаході, якщо Hc означає оксетаніл, що приєднаний за допомогою атома вуглецю, наступного за атомом кисню оксетанілу, то у зазначеного атома вуглецю немає замісника, приєднаного за допомогою групи $-CH_2-$.

Інакше кажучи, кожний варіанта здійснення ($Hc^i R^{1,j} R^{2,k} R^{3,l} R^{4/5,m} R^{10,n}$) являє собою повністю охарактеризовану кращу групу або кращу підгрупу загальної формули I, тобто кращу групу сполук, які є об'єктом даного винаходу.

Такий варіант здійснення визначає змінні $Hc, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5$ і, якщо це застосовно, R^{10} формули I і в якому, якщо у даному контексті не зазначене інше, x повинно дорівнювати 0, 1, 2, 3 або 4, переважно 0, 1 або 2 і y повинно дорівнювати 0 або 1 і за умови, що для кожного придатного варіанта здійснення формули I, запропонованого у даному винаході, якщо Hc означає оксетаніл, що приєднаний за допомогою атома вуглецю, наступного за атомом кисню оксетанілу, то у зазначеного атома вуглецю немає замісника, приєднаного за допомогою групи $-CH_2-$.

У першому загальному об'єкті даного винаходу сполука або сполуки, запропоновані у даному винаході, визначається (визначаються) наступним варіантом здійснення загальної формули I, що характеризується за допомогою



де

x незалежно від будь-якого y дорівнює $x=0, 1, 2, 3$ або 4, переважно $x=0, 1$ або 2

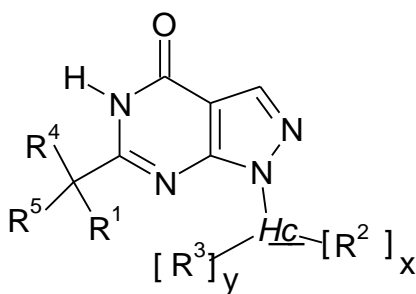
у незалежно від будь-якого x : $y=0$ або 1,

та їх фармацевтично прийнятні солі й/або сольвати й/або таутомери тощо;

за умови, що

якщо Hc означає оксетаніл, що приєднаний за допомогою атома вуглецю, наступного за атомом кисню оксетанілу, то у зазначеного атома вуглецю немає замісника, приєднаного за допомогою містка $-CH_2-$.

Відповідно до викладеного вище це означає, що першим об'єктом даного винаходу є сполуки загальної формули I



(I)

у якій

Hc є таким, як визначено за допомогою Hc^1 ;

R^1 є таким, як визначено за допомогою $R^{1.0.1}$;

R^2 є таким, як визначено за допомогою $R^{2.0.1}$;

R^3 є таким, як визначено за допомогою $R^{3.1}$;

R^4 і R^5 є таким, як визначено за допомогою $R^{4/5.1}$;

R^{10} є таким, як визначено за допомогою $R^{10.0.1}$;

x незалежно від будь-якого y : x дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4, переважно $x=0, 1$ або 2;

у незалежно від будь-якого x : $y=0$ або 1;

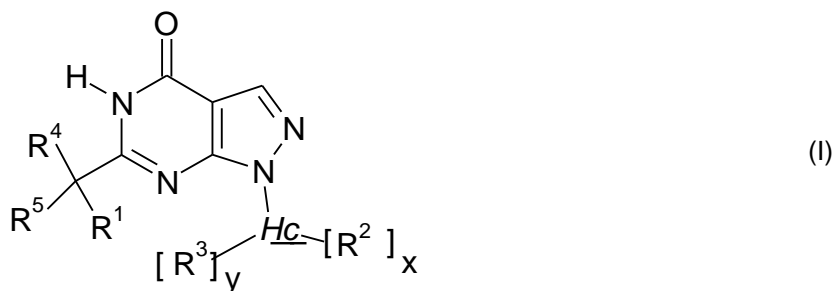
та їх фармацевтично прийнятні солі й/або сольвати й/або таутомери тощо;

за умови, що

якщо Hc означає оксетаніл, що приєднаний за допомогою атома вуглецю, наступного за атомом кисню оксетанілу, то у зазначеного атома вуглецю немає замісника, приєднаного за

допомогою містка -CH₂-.

Таким чином, перший об'єкт даного винаходу визначається, як сполука загальної формули I



де

Hc означає моно-, бі- або трициклічну гетероциклічну групу, елементами кільця якої є атоми вуглецю й щонайменше 1, переважно 1, 2 або 3 гетероатома, які вибрані з групи, що включає азот, кисень і сірку, яка перебуває у формі -S(O)_r - де r дорівнює 0, 1 або 2, і

- зазначена гетероциклічна група являє собою або включає 1 неароматичне, насичене або частково ненасичене моноциклічне кільце, що містить щонайменше 1 гетероатом як елемент кільця й

- зазначена гетероциклічна група пов'язана з ядром за допомогою зазначеного 1 неароматичного, насиченого або частково ненасиченого моноциклічного кільця, що містить щонайменше 1 гетероатом як елемент кільця;

R¹ вибраний з групи, що включає C₁-C₈-алкіл-, C₂-C₈-алкеніл-, C₂-C₈-алкініл-, C₁-C₆-алкіл-S-, C₁-C₆-алкіл-S-C₁-C₃-алкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₂-C₆-алкеніл-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₂-C₆-алкініл-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-C₂-C₆-алкеніл-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-C₂-C₆-алкініл-, арил, арил-C₁-C₆-алкіл-, арил-C₂-C₆-алкеніл-, арил-C₂-C₆-алкініл-, гетероарил, гетероарил-C₁-C₆-алкіл-, гетероарил-C₂-C₆-алкеніл- і гетероарил-C₂-C₆-алкініл-,

де зазначені вище елементи необов'язково можуть містити один або більше замісників, незалежно один від іншого вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром, йод, оксогрупу, HO-, NC-, O₂N-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, HO-C₁-C₆-алкіл-, R¹⁰-O-C₁-C₆-алкіл-, R¹⁰-S-C₁-C₆-алкіл-, C₁-C₆-алкіл-, C₂-C₆-алкеніл-, C₂-C₆-алкініл-, C₃-C₇-циклоалкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-O-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл-O-, арил, арил-C₁-C₆-алкіл-, гетероарил, гетероарил-C₁-C₆-алкіл-, гетероарил-O-, гетероарил-C₁-C₆-алкіл-O-, приєднаний через атом N піридин-2-он, приєднаний через атом N піридин-2-он-C₁-C₆-алкіл-, приєднаний через атом N піридин-2-он-C₁-C₆-алкіл-O-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-O-, де C₃-C₇-гетероциклоалкіл пов'язаний з O одним зі своїх кільцевих атомів C, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-C₁-C₆-алкіл-O-, де C₃-C₇-гетероциклоалкіл пов'язаний з групою C₁-C₆-алкіл- одним зі своїх кільцевих атомів C, (R¹⁰)₂N-, (R¹⁰)₂N-C₁-C₆-алкіл-, R¹⁰-O-, R¹⁰-S-, R¹⁰-CO-, R¹⁰O-CO-, (R¹⁰)₂N-CO-, (R¹⁰)₂N-CO-C₁-C₆-алкіл-, R¹⁰-CO-(R¹⁰)N-, R¹⁰-CO-(R¹⁰)N-C₁-C₆-алкіл-, R¹⁰-CO-O-, R¹⁰O-CO-O-, R¹⁰O-CO-O-C₁-C₆-алкіл-, R¹⁰O-CO-(R¹⁰)N-, R¹⁰O-CO-(R¹⁰)N-C₁-C₆-алкіл-, (R¹⁰)₂N-CO-O-C₁-C₆-алкіл-, (R¹⁰)₂N-CO-(R¹⁰)N-C₁-C₆-алкіл-, R¹⁰-SO₂-(R¹⁰)N-, R¹⁰-SO₂-(R¹⁰)N-C₁-C₆-алкіл-, (R¹⁰)₂N-SO₂-(R¹⁰)N-C₁-C₆-алкіл-, (R¹⁰)₂N-SO₂-C₁-C₆-алкіл- і/або C₁-C₆-алкіл-SO₂-,

де будь-яка з C₃-C₇-циклоалкільних, C₃-C₇-гетероциклоалкільних, арильних, гетероарильних груп, приєднаного через атом N піридин-2-ону, (R¹⁰)₂N-CO-C₁-C₆-алкілу, зазначених вище, необов'язково може містити один або більше замісників, незалежно один від іншого вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром, HO-, NC-, O₂N-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-, R¹⁰-O-C₁-C₆-алкіл-, R¹⁰-S-C₁-C₆-алкіл-, C₁-C₆-алкіл-, (R¹⁰)₂N-, (R¹⁰)₂N-C₁-C₆-алкіл-, R¹⁰-O-, R¹⁰-S-, R¹⁰-CO-, R¹⁰O-CO-, (R¹⁰)₂N-CO-, (R¹⁰)₂N-CO-C₁-C₆-алкіл-, R¹⁰-CO-(R¹⁰)N-, R¹⁰-CO-(R¹⁰)N-C₁-C₆-алкіл-, R¹⁰-CO-O-, R¹⁰O-CO-O-, R¹⁰O-CO-O-C₁-C₆-алкіл-, R¹⁰O-CO-(R¹⁰)N-, R¹⁰O-CO-(R¹⁰)N-C₁-C₆-алкіл-, (R¹⁰)₂N-CO-O-, (R¹⁰)₂N-CO-(R¹⁰)N-, (R¹⁰)₂N-SO₂-(R¹⁰)N-, (R¹⁰)₂N-CO-O-C₁-C₆-алкіл-, (R¹⁰)₂N-CO-(R¹⁰)N-C₁-C₆-алкіл-, R¹⁰-SO₂-(R¹⁰)N-, R¹⁰-SO₂-(R¹⁰)N-C₁-C₆-алкіл-, (R¹⁰)₂N-SO₂-(R¹⁰)N-C₁-C₆-алкіл- і/або C₁-C₆-алкіл-SO₂-;

R² незалежно від будь-якого іншого R² вибраний з групи, що включає H-, фтор, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, карбокси-, C₁-C₆-алкіл-, C₂-C₆-алкеніл-, C₂-C₆-алкініл-, C₁-C₆-алкіл-S-, C₁-C₆-алкіл-S-C₁-C₃-алкіл-, переважно C₁-C₆-алкіл-S-C₂-C₃-алкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₂-C₆-алкеніл-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₂-C₆-алкініл-, C₃-C₇-

гетероциклоалкіл-, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл- C_2 - C_6 -алкеніл-, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл- C_2 - C_6 -алкініл-, арил, арил- C_1 - C_6 -алкіл-, арил- C_2 - C_6 -алкеніл-, арил- C_2 - C_6 -алкініл-, гетероарил-, гетероарил- C_1 - C_6 -алкіл-, гетероарил- C_2 - C_6 -алкеніл-, гетероарил- C_2 - C_6 -алкініл-, R^{10} -O- C_2 - C_3 -алкіл-, $(R^{10})_2N$ -, $R^{10}O$ -CO-, $(R^{10})_2N$ -CO-, R^{10} -CO- $(R^{10})N$ -, R^{10} -CO-, $(R^{10})_2N$ -CO-
 5 $(R^{10})N$ -, R^{10} -O-CO- $(R^{10})N$ -, R^{10} -SO₂- $(R^{10})N$ -, C_1 - C_6 -алкіл-SO₂- і оксогрупу,

де зазначені вище елементи необов'язково можуть містити один або більше замісників, незалежно один від іншого вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром, NC-, O₂N-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, HO- C_1 - C_6 -алкіл-, C_1 - C_6 -алкіл-O-, C_1 - C_6 -алкіл-O- C_1 - C_6 -алкіл-, C_1 - C_6 -алкіл-, $(R^{10})_2N$ -, $(R^{10})_2N$ - C_1 - C_3 -алкіл- і $(R^{10})_2N$ -CO-,

і у випадку, якщо R^2 приєднаний до атома азоту, що є елементом кільця у Hс, цей R^2 незалежно від будь-якого іншого R^2 означає: H-, F₃C-CH₂-, HF₂C-CH₂-, C_1 - C_6 -алкіл-, C_2 - C_6 -алкеніл-, C_2 - C_6 -алкініл-, C_1 - C_6 -алкіл-S- C_1 - C_3 -алкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_2 - C_6 -алкеніл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_2 - C_6 -алкініл-, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл-, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл- C_2 - C_6 -алкеніл-, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл- C_2 - C_6 -алкініл-, гетероарил, гетероарил- C_1 - C_6 -алкіл-, R^{10} -O- C_1 - C_3 -алкіл-, $R^{10}O$ -CO-, $(R^{10})_2N$ -CO-, R^{10} -CO-, R^{10} -SO₂-, або C_1 - C_6 -алкіл-SO₂-,

де зазначені вище елементи необов'язково можуть містити один або більше замісників, незалежно один від іншого вибраних із групи, що включає фтор, HO-, NC-, O₂N-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, HO- C_1 - C_6 -алкіл-, R^{10} -O- C_1 - C_6 -алкіл-, C_1 - C_6 -алкіл-, R^{10} -O-, $(R^{10})_2N$ -, $(R^{10})_2N$ - C_1 - C_3 -алкіл- і $(R^{10})_2N$ -CO-;

R^3 вибраний з групи, що включає H-, гідроксигрупу й R^{10} -O-;

R^4 і R^5 незалежно один від іншого вибрані з групи, що включає H-, фтор, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- і C_1 - C_3 -алкіл-,

або

R^4 і R^5 разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють 3-6-членну циклоалкілну групу,

де зазначені вище елементи, включаючи утворене карбоциклічне кільце, необов'язково можуть містити один або більше замісників, незалежно один від іншого вибраних із групи, що включає фтор, HO-, NC-, O₂N-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, HO- C_1 - C_6 -алкіл-, CH₃-O- C_1 - C_6 -алкіл-, C_1 - C_6 -алкіл-, C_1 - C_6 -алкіл-O- і $(C_1$ - C_6 -алкіл-)₂N-CO-;

R^{10} незалежно від будь-якого іншого R^{10} , вибраний з групи, що включає H- (але не у випадку, коли він є частиною групи, вибраної з групи, що включає $R^{10}O$ -CO-, R^{10} -SO₂- або R^{10} -CO-), F₃C-CH₂-, C_1 - C_6 -алкіл-, C_2 - C_6 -алкеніл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_3 -алкіл-, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл-, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл-, арил, арил- C_1 - C_3 -алкіл-, гетероарил і гетероарил- C_1 - C_3 -алкіл-,

і у випадку, коли дві групи R^{10} обидві пов'язані з одним атомом азоту, вони разом із зазначеним атомом азоту можуть утворити 3-7-членне гетероциклоалкільне кільце, і де одна з -CH₂-груп утвореного гетероциклоалкільного кільця може бути замінена на -O-, -S-, -NH-, -N(C_3 - C_6 -циклоалкіл)-, -N(C_3 - C_6 -циклоалкіл- C_1 - C_4 -алкіл)- або -N(C_1 - C_4 -алкіл)-, переважно, і особливо переважно у випадку $(R^{10})_2N$ -CO- ці дві групи R^{10} разом із зазначеним атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють групу, вибрану з піперидинілу, піперазинілу, піролідинілу, морфолінілу й тіоморфолінілу,

і

де зазначені вище елементи необов'язково можуть містити один або більше замісників, незалежно один від іншого вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром, HO-, NC-, O₂N-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, HO- C_1 - C_6 -алкіл-, CH₃-O- C_1 - C_6 -алкіл-, C_1 - C_6 -алкіл- і C_1 - C_6 -алкіл-O-;

х незалежно від будь-якого у: х=0, 1, 2, 3 або 4, переважно х=0, 1 або 2, переважно х=0 або 1, більше переважно х=0;

у незалежно від будь-якого х: у=0 або 1, більше переважно у=0;

та її фармацевтично прийнятні солі,

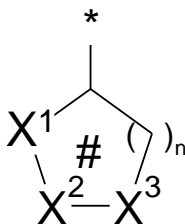
за умови, що для кожного придатного варіанта здійснення формули I, запропонованого у даному винаході,

якщо Hс означає оксетаніл, що приєднаний за допомогою атома вуглецю, наступного за атомом кисню оксетанілу, то у зазначеного атома вуглецю немає замісника, приєданого за допомогою містка -CH₂-*.

*Це означає, що немає замісника, який включає групу CH₂- за допомогою якої він пов'язаний з оксетанілом.

Другим об'єктом даного винаходу є сполука загальної формули I першого об'єкта даного винаходу, в якій

Hс означає гетероциклічну групу, вибрану з формул I.1, I.2 і I.3:



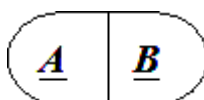
формула I.1:

де

n=1, 2, 3;

5 X^1, X^2, X^3 незалежно один від іншого означають CH_2 , CHR^2 , CHR^3 , $C(R^2)_2$, CR^2R^3 , O, NH, NR^2 або $S(O)_r$, де $r=0, 1, 2$, де щонайменше один з X^1, X^2, X^3 означає O, NH, NR^2 або $S(O)_r$;

означає, що кільце є неароматичним і при $n=1$ один зв'язок у кільцевій системі необов'язково може бути подвійним зв'язком і при $n=2$ або $n=3$ один зв'язок або два зв'язки у кільцевій системі необов'язково можуть бути подвійним зв'язком (зв'язками), що замінює пов'язані з елементами кільця атоми водню, і такий подвійний зв'язок (зв'язки) переважно є подвійним зв'язком C-C, більше переважно, якщо кільцева система є насиченою;

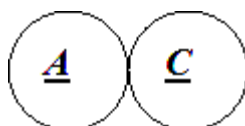


формула I.2:

де

15 A означає кільцеву систему формули I.1;

B означає 3-, 4-, 5- або 6-членну кільцеву систему, що анелована з A і крім двох атомів і одного зв'язку, що може бути ординарним або подвійним зв'язком, які є загальними з A, містить тільки атоми вуглецю і яка може бути насиченою, частково насиченою або ароматичною; замісники R^2 і/або R^3 незалежно один від іншого й незалежно від кожного x або y можуть перебувати у кільці A або у кільці B; де ці два кільцевих атоми, які є загальними для цих двох кільцевих систем A і B, обидва можуть бути атомами вуглецю, обидва можуть бути атомами азоту або один може бути атомом вуглецю й інший може бути атомом азоту, причому два атоми вуглецю або один атом вуглецю й один атом азоту є кращими й два атоми вуглецю є більше кращими;



формула I.3:

де

A означає кільцеву систему формули I.1;

30 C означає 3-, 4-, 5- або 6-членну насичену або частково насичену другу кільцеву систему, що спірозчленована з A і крім одного атома, загального з A, містить тільки атоми вуглецю, і замісники R^2 і/або R^3 незалежно один від іншого й незалежно від кожного x і y можуть перебувати у кільці A або у кільці C;

35 R^1 вибраний з групи, що включає C_1 - C_8 -алкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_3 -алкіл-, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл-, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл-, арил, арил- C_1 - C_6 -алкіл-, гетероарил і гетероарил- C_1 - C_6 -алкіл-,

де зазначені вище елементи необов'язково можуть містити один або більше замісників, незалежно один від іншого вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром, йод, оксогрупу, HO-, NC-, O_2N -, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, F_3C-O -, HF_2C-O -, $R^{10}-O-C_1-C_6$ -алкіл-, C_1 - C_6 -алкіл-, C_2 - C_6 -алкеніл-, C_2 - C_6 -алкініл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл-, арил, арил- C_1 - C_6 -алкіл-, гетероарил, гетероарил- C_1 - C_6 -алкіл-, приєднаний через атом N піридин-2-он, приєднаний через атом N піридин-2-он- C_1 - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл-, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл-, тетрагідрофураніл-O-, тетрагідропіраніл-O-, піперидиніл-O-, де піперидиніл пов'язаний з O одним зі своїх кільцевих атомів C, піролідиніл-O-, де піролідиніл пов'язаний з O одним зі своїх кільцевих атомів C, $(R^{10})_2N$ -, $(R^{10})_2N-C_1-C_6$ -алкіл-, $R^{10}-O$ -, $(R^{10})_2N-CO$ -, $(R^{10})_2N-CO-C_1-C_6$ -алкіл-, $R^{10}-CO-(R^{10})N$ -, $R^{10}-CO-(R^{10})N-C_1-C_6$ -алкіл-, $R^{10}O-CO-O$ -, і/або $R^{10}O-CO-(R^{10})N$ -,

де будь-яка з C_3 - C_7 -циклоалкільних, C_3 - C_7 -гетероциклоалкільних, арильних, гетероарильних груп, приєднаного через атом N піридин-2-ону, тетрагідрофуранілу, тетрагідропіранілу, піперидинілу, піролідинілу, $(R^{10})_2N$ -CO- C_1 - C_6 -алкілу, зазначених вище, необов'язково може містити один або більше замісників, незалежно один від іншого вибраних із групи, що включає

5 фтор, хлор, бром, NC-, O_2N -, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, F_3C-O -, HF_2C-O -, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл-, $R^{10}-O$ - C_1 - C_6 -алкіл-, C_1 - C_6 -алкіл-, $R^{10}-O$ -, $R^{10}-CO$ -, $R^{10}O-CO$ -, бензил- O -, і/або $(R^{10})_2N$ -CO-, де піперидиніл або піролідиніл переважно заміщені $R^{10}-CO$ -;

R^2 незалежно від будь-якого іншого R^2 вибраний з групи, що включає H-, фтор, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, C_1 - C_6 -алкіл- (переважно C_2 - C_6 -алкіл-), $(R^{10})_2N$ -CO- і $R^{10}-CO-(R^{10})N$ -,

10 де зазначені вище елементи необов'язково можуть містити один або більше замісників, незалежно один від іншого вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром і C_1 - C_6 -алкіл-,

і у випадку, якщо R^2 приєднаний до атома азоту, що є елементом кільця у Hс, цей R^2 незалежно від будь-якого іншого R^2 означає: H-, F_3C-CH_2 -, HF_2C-CH_2 -, C_1 - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл-, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл-, арил, арил- C_1 - C_6 -алкіл-, гетероарил, гетероарил- C_1 - C_6 -алкіл-, $R^{10}-O$ - C_1 - C_3 -алкіл-, $R^{10}O-CO$ -, $(R^{10})_2N$ -CO-, $R^{10}-CO$ -, або C_1 - C_6 -алкіл- SO_2 -,

15 де зазначені вище елементи незалежно один від іншого необов'язково можуть містити один або більше замісників, вибраних із групи, що включає фтор і C_1 - C_6 -алкіл-;

R^3 вибраний з групи, що включає H-, гідроксигрупу, C_1 - C_6 -алкіл- O -, де C_1 - C_6 -алкіл- O - необов'язково може містити один або більше наступних замісників: фтор, хлор, бром і HO -;

20 R^4 і R^5 незалежно один від іншого вибрані з групи, що включає H-, фтор і метил;

R^{10} незалежно від будь-якого іншого R^{10} вибраний з групи, що включає H- (але не у випадку, коли він є частиною групи, вибраної з $R^{10}O-CO$ - або $R^{10}-CO$ -), C_1 - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_3 -алкіл-, арил і гетероарил,

25 і у випадку, коли дві групи R^{10} обидві пов'язані з одним атомом азоту, вони разом із зазначеним атомом азоту можуть утворити 3-7-членне гетероциклоалкільне кільце, і де одна з - CH_2 -груп утвореного гетероциклоалкільного кільця може бути замінена на - O -, - NH -, - $N(C_3-C_6$ -циклоалкіл)-, - $N(C_3-C_6$ -циклоалкіл- C_1 - C_4 -алкіл)- або - $N(C_1-C_4$ -алкіл)-, переважно, і особливо

переважно у випадку $(R^{10})_2N$ -CO- ці дві групи R^{10} разом із зазначеним атомом азоту, з яким вони

30 зв'язані, утворюють групу, вибрану з піперидинілу, піперазинілу, піролідинілу, морфолінілу й тіоморфолінілу,

і

де зазначені вище елементи необов'язково можуть містити один або більше замісників, незалежно один від іншого вибраних із групи, що включає фтор, NC-, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, CH_3-O - C_1 - C_6 -алкіл-, C_1 - C_6 -алкіл- і C_1 - C_6 -алкіл- O -;

35 х незалежно від будь-якого у: $x=0$, 1, 2, 3 або 4, переважно $x=0$, 1 або 2, переважно $x=0$ або 1, більше переважно $x=0$;

у незалежно від будь-якого х: $y=0$ або 1, більше переважно $y=0$;

та її фармацевтично прийнятні солі.

40 Третім об'єктом даного винаходу є сполука загальної формули I першого об'єкта даного винаходу, в якій

Hс означає моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу, що містить від 4 до 8, переважно 5, 6 або 7 кільцевих атомів, де зазначеними кільцевими атомами є атоми вуглецю й 1,2 або 3 гетероатома, переважно 1 гетероатом, гетероатом(и) вибраний з групи, що включає азот, кисень і сірку, сірка перебуває у формі - $S(O)_r$ - де r дорівнює 0, 1 або 2, переважно де r дорівнює 0 і де зазначена гетероциклічна група переважно приєднана до ядра кільцевим атомом вуглецю, що безпосередньо не пов'язаний зі зазначеним гетероатомом;

45 R^1 вибраний з групи, що включає C_1 - C_8 -алкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_3 -алкіл-, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл-, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл-, арил, арил- C_1 - C_6 -алкіл-, гетероарил і гетероарил- C_1 - C_6 -алкіл-,

50 де зазначені вище елементи необов'язково можуть містити один або більше замісників, незалежно один від іншого вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром, йод, оксогрупу, HO -, NC-, O_2N -, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, F_3C-O -, HF_2C-O -, $R^{10}-O$ - C_1 - C_6 -алкіл-, C_1 - C_6 -алкіл-, C_2 - C_6 -алкеніл-, C_2 - C_6 -алкініл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл-, арил, арил- C_1 - C_6 -алкіл-, гетероарил, гетероарил- C_1 - C_6 -алкіл-, приєднаний через атом N піридин-2-он, приєднаний

55 через атом N піридин-2-он- C_1 - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл-, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл-, тетрагідрофураніл- O -, тетрагідропіраніл- O -, піперидиніл- O -, де піперидиніл пов'язаний з O одним зі своїх кільцевих атомів C, піролідиніл- O -, де піролідиніл пов'язаний з O одним зі своїх кільцевих атомів C, $(R^{10})_2N$ -, $(R^{10})_2N$ - C_1 - C_6 -алкіл-, $R^{10}-O$ -, $(R^{10})_2N$ -CO-, $(R^{10})_2N$ -CO- C_1 - C_6 -алкіл-,

60 $R^{10}-CO$ -, $R^{10}-CO-(R^{10})N$ -, $R^{10}-CO-(R^{10})N$ - C_1 - C_6 -алкіл-, $R^{10}O-CO$ - O -, і/або $R^{10}O-CO-(R^{10})N$ -,

де будь-яка з C_3 - C_7 -циклоалкільних, C_3 - C_7 -гетероциклоалкільних, арильних, гетероарильних груп, приєднаного через атом N піридин-2-ону, тетрагідрофуранілу, тетрагідропіранілу, піперидинілу, піролідинілу, $(R^{10})_2N$ -CO- C_1 - C_6 -алкілу, зазначених вище, необов'язково може містити один або більше замісників, незалежно один від іншого вибраних із групи, що включає

5 фтор, хлор, бром, NC-, O_2N -, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, F_3C-O -, HF_2C-O -, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл-, R^{10} -O- C_1 - C_6 -алкіл-, C_1 - C_6 -алкіл-, R^{10} -O-, R^{10} -CO-, $R^{10}O$ -CO-, бензил-O-, і/або $(R^{10})_2N$ -CO-, де піперидиніл або піролідиніл переважно заміщені R^{10} -CO-;

R^2 незалежно від будь-якого іншого R^2 вибраний з групи, що включає H- і C_1 - C_6 -алкіл-,

і у випадку, якщо R^2 приєднаний до атома азоту, що є елементом кільця у Hс, цей R^2 незалежно від будь-якого іншого R^2 повинен означати: H-, C_1 - C_6 -алкіл-CO-, C_1 - C_6 -алкіл-O-CO-, C_1 - C_6 -алкіл-, феніл-CO-, феніл-O-CO-, $(C_1$ - C_6 -алкіл) $_2$ N-CO-,

де зазначені вище елементи незалежно один від іншого необов'язково можуть містити один або більше замісників фтору;

R^3 вибраний з групи, що включає H-, гідроксигрупу й C_1 - C_6 -алкіл-O-, де C_1 - C_6 -алкіл-O- необов'язково може містити один або більше наступних замісників: фтор, хлор, бром і HO-;

R^4 і R^5 незалежно один від іншого вибрані з групи, що включає H-, фтор і метил, переважно, якщо обидва означають H;

R^{10} незалежно від будь-якого іншого R^{10} вибраний з групи, що включає C_1 - C_6 -алкіл-, феніл і піридил, і у випадку, коли R^{10} означає замісник в атома азоту, R^{10} вибраний з групи, що включає

20 H, C_1 - C_6 -алкіл-, феніл і піридил, де зазначені вище елементи необов'язково можуть містити один або більше замісників, незалежно один від іншого вибраних із групи, що включає фтор, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, CH_3 -O- C_1 - C_6 -алкіл-, C_1 - C_6 -алкіл- і C_1 - C_6 -алкіл-O-;

х незалежно від будь-якого у: $x=0$, 1, 2, 3 або 4, переважно $x=0$, 1 або 2, переважно $x=0$ або

25 1, більше переважно $x=0$;

у незалежно від будь-якого х: $y=0$ або 1, більше переважно $y=0$;

та її фармацевтично прийнятні солі,

за умови, що

якщо Hс означає оксетаніл, що приєднаний за допомогою атома вуглецю, наступного за атомом кисню оксетанілу, то у зазначеного атома вуглецю немає замісника, приєднаного за допомогою групи -CH $_2$.*

*Це означає, що немає замісника, який включає групу CH $_2$ - за допомогою якої він пов'язаний з оксетанілом.

Четвертим об'єктом даного винаходу є сполука загальної формули I першого об'єкта даного

35 винаходу, в якій Hс вибраний з групи, що включає тетрагідропіраніл, тетрагідрофураніл, піперидиніл, піролідиніл і піперазиніл, і переважно, якщо тетрагідропіраніл являє собою 3- або 4-тетрагідропіраніл, тетрагідрофураніл являє собою 3-тетрагідрофураніл і піперидиніл являє собою 3- або 4-піперидиніл; більше переважно, якщо Hс означає тетрагідропіраніл, тетрагідрофураніл, піперидиніл, піролідиніл і з них переважно 3- і 4-тетрагідропіраніл, 3- і 4-піперидиніл і 3-піролідиніл;

R^1 вибраний з групи, що включає C_1 - C_8 -алкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_3 -алкіл-, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл-, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл-, арил, арил- C_1 - C_6 -алкіл-, гетероарил і гетероарил- C_1 - C_6 -алкіл-,

45 де зазначені вище елементи необов'язково можуть містити один або більше замісників, незалежно один від іншого вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром, йод, оксогрупу, HO-, NC-, O_2N -, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, F_3C-O -, HF_2C-O -, R^{10} -O- C_1 - C_6 -алкіл-, C_1 - C_6 -алкіл-, C_2 - C_6 -алкеніл-, C_2 - C_6 -алкініл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл-, арил, арил- C_1 - C_6 -алкіл-, гетероарил, гетероарил- C_1 - C_6 -алкіл-, приєднаний через атом N піридин-2-он, приєднаний

50 через атом N піридин-2-он- C_1 - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл-, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл-, тетрагідрофураніл-O-, тетрагідропіраніл-O-, піперидиніл-O-, де піперидиніл пов'язаний з O одним зі своїх кільцевих атомів C, піролідиніл-O-, де піролідиніл пов'язаний з O одним зі своїх кільцевих атомів C, $(R^{10})_2N$ -, $(R^{10})_2N$ - C_1 - C_6 -алкіл-, R^{10} -O-, $(R^{10})_2N$ -CO-, $(R^{10})_2N$ -CO- C_1 - C_6 -алкіл-, R^{10} -CO-(R^{10})N-, R^{10} -CO-(R^{10})N- C_1 - C_6 -алкіл-, $R^{10}O$ -CO-O-, і/або $R^{10}O$ -CO-(R^{10})N-,

55 де будь-яка з C_3 - C_7 -циклоалкільних, C_3 - C_7 -гетероциклоалкільних, арильних, гетероарильних груп, приєднаного через атом N піридин-2-ону, тетрагідрофуранілу, тетрагідропіранілу, піперидинілу, піролідинілу, $(R^{10})_2N$ -CO- C_1 - C_6 -алкілу, зазначених вище, необов'язково може містити один або більше замісників, незалежно один від іншого вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром, NC-, O_2N -, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, F_3C-O -, HF_2C-O -, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл-, R^{10} -O- C_1 - C_6 -алкіл-, C_1 - C_6 -алкіл-, R^{10} -O-, R^{10} -CO-, $R^{10}O$ -CO-, бензил-O-, і/або

60

$(R^{10})_2N-CO-$, де піперидиніл або піролідиніл переважно заміщені $R^{10}-CO-$;

R^2 незалежно від будь-якого іншого можливого R^2 вибраний з групи, що включає Н- і C_1-C_6 -алкіл-,

і у випадках, коли R^2 приєднаний до атома азоту, що є елементом кільця у Нс, цей R^2 незалежно від будь-якого іншого R^2 повинен означати: Н-, C_1-C_6 -алкіл- $CO-$, C_1-C_6 -алкіл- $O-CO-$, C_1-C_6 -алкіл-, феніл- $CO-$, феніл- $O-CO-$, $(C_1-C_6\text{-алкіл})_2N-CO-$,

де зазначені вище елементи незалежно один від іншого необов'язково можуть містити один або більше замісників фтору;

R^3 вибраний з групи, що включає Н-, гідроксигрупу й C_1-C_6 -алкіл- $O-$, де C_1-C_6 -алкіл- $O-$ необов'язково може бути заміщений одним або більше фтором, хлором, бромом і $HO-$;

R^4 і R^5 незалежно один від іншого вибрані з групи, що включає Н-, фтор і метил, переважно, якщо R^4 і R^5 обидва означають Н;

R^{10} незалежно від будь-якого іншого R^{10} вибраний з групи, що включає C_1-C_6 -алкіл-, феніл і піридил, і у випадку, коли R^{10} означає замісник в атома азоту, R^{10} вибраний з групи, що включає Н, C_1-C_6 -алкіл-, феніл і піридил,

де зазначені вище елементи необов'язково можуть містити один або більше замісників, незалежно один від іншого вибраних із групи, що включає фтор, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- , F_3C-CH_2- , $CH_3-O-C_1-C_6$ -алкіл-, C_1-C_6 -алкіл- і C_1-C_6 -алкіл- $O-$;

х незалежно від будь-якого у: $x=0, 1, 2, 3$ або 4 , переважно $x=0, 1$ або 2 , переважно $x=0$ або 1 , більше переважно $x=0$;

у незалежно від будь-якого х: $y=0$ або 1 , більше переважно $y=0$;

та її фармацевтично прийнятні солі.

П'ятим об'єктом даного винаходу є сполука загальної формули I першого об'єкта даного винаходу, в якій

Нс вибраний з групи, що включає тетрагідропіраніл, тетрагідрофураніл, піперидиніл, піролідиніл і піперазиніл, і переважно, якщо тетрагідропіраніл являє собою 3- або 4-тетрагідропіраніл, тетрагідрофураніл являє собою 3-тетрагідрофураніл і піперидиніл являє собою 3- або 4-піперидиніл; більше переважно, якщо Нс означає тетрагідропіраніл, тетрагідрофураніл, піперидиніл, піролідиніл і з них переважно 3- і 4-тетрагідропіраніл, 3- і 4-піперидиніл і 3-піролідиніл;

R^1 вибраний з групи, що включає феніл, 2-, 3- і 4-піридил, піримідиніл, піразоліл, тіазоліл, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентилметил, етил, пропіл, 1- і 2-бутил-, 1-, 2- і 3-пентил-, тетрагідрофураніл і тетрагідропіраніл,

де ці групи необов'язково можуть містити один або більше замісників, незалежно один від іншого вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром, йод, оксогрупу, $HO-$, $NC-$, C_1-C_6 -алкіл- $O-$, C_1-C_6 -алкіл-, C_3-C_7 -циклоалкіл-, C_3-C_7 -циклоалкіл- $O-$, C_3-C_7 -циклоалкіл- C_1-C_3 -алкіл- $O-$, CF_3O- , CF_3- , C_3-C_7 -гетероциклоалкіл-, C_3-C_7 -гетероциклоалкіл- C_1-C_6 -алкіл-, $HO-C_1-C_6$ -алкіл-, оксадіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, піроліділ, фураніл, піразоліл, піридил, піридазиніл, піримідиніл, $(R^{10})_2N-CO-C_1-C_6$ -алкіл-, $(R^{10})_2N-CO-$ і/або феніл,

де оксадіазолільні, оксазолільні, ізоксазолільні, триазолільні, тіазолільні, піролідільні, фуранільні, піразолільні, піридилільні, піридазинільні, піримідинільні й фенільні групи, зазначені вище, необов'язково можуть містити один або більше замісників, незалежно один від іншого вибраних із групи, що включає фтор, CH_3- , CF_3- , CH_3O- , CF_3O- , H_2NCO- , $NC-$, морфолініл і/або бензил- $O-$;

R^2 незалежно від будь-якого іншого можливого R^2 вибраний з групи, що включає Н- і C_1-C_6 -алкіл-,

і у випадках, коли R^2 приєднаний до атома азоту, що є елементом кільця у Нс, цей R^2 незалежно від будь-якого іншого R^2 повинен означати: Н-, C_1-C_6 -алкіл- $CO-$, C_1-C_6 -алкіл- $O-CO-$, C_1-C_6 -алкіл-, феніл- $CO-$, феніл- $O-CO-$, $(C_1-C_6\text{-алкіл})_2N-CO-$,

де зазначені вище елементи незалежно один від іншого необов'язково можуть містити один або більше замісників фтору;

R^3 вибраний з групи, що включає Н-, гідроксигрупу й C_1-C_6 -алкіл- $O-$, де C_1-C_6 -алкіл- $O-$ необов'язково може бути заміщений одним або більше фтором, хлором, бромом і $HO-$;

R^4 і R^5 незалежно один від іншого вибрані з групи, що включає Н-, фтор і метил, переважно, якщо R^4 і R^5 обидва означають Н;

R^{10} незалежно від будь-якого іншого R^{10} вибраний з групи, що включає Н, C_1-C_6 -алкіл-, феніл і піридил,

де зазначені вище елементи необов'язково можуть містити один або більше замісників, незалежно один від іншого вибраних із групи, що включає фтор, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- , F_3C-CH_2- , $CH_3-O-C_1-C_6$ -алкіл-, C_1-C_6 -алкіл- і C_1-C_6 -алкіл- $O-$;

х незалежно один від іншого $x=0, 1, 2, 3$ або 4 , переважно $x=0, 1$ або 2 , переважно $x=0$ або 1 , більше переважно $x=0$;

у незалежно один від іншого $y=0$ або 1 , більше переважно $y=0$;

та її фармацевтично прийнятні солі.

Шостим об'єктом даного винаходу є сполука загальної формули I першого об'єкта даного винаходу, в якій

H_c вибраний з групи, що включає тетрагідропіраніл, тетрагідрофураніл, піперидиніл, піролідиніл, піперазиніл, переважно тетрагідропіраніл, тетрагідрофураніл, піперидиніл, піролідиніл і з них переважно 3- і 4-тетрагідропіраніл, 3- і 4-піперидиніл і 3-піролідиніл;

R^1 вибраний з групи, що включає феніл, 2-, 3- і 4-піридил-, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, етил, 1- і 2-пропіл, 1- і 2-бутил-, 1-, 2- і 3-пентил-, тетрагідрофураніл і тетрагідропіраніл,

де ці групи необов'язково можуть містити один або більше замісників, незалежно один від іншого вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром, йод, оксогрупу, $NC-$, C_1-C_6 -алкіл- $O-$, C_1-C_6 -алкіл-, CF_3O- , CF_3- , оксадіазоліл, триазоліл, піразоліл, фураніл, піридил і/або феніл,

де оксадіазолільні, триазолільні, піразолільні, фуранільні, піридилільні й фенільні групи, зазначені вище, необов'язково можуть містити один або більше замісників, незалежно один від іншого вибраних із групи, що включає фтор, CH_3- , CH_3O- , H_2NCO- і/або $NC-$;

R^2 незалежно від будь-якого іншого R^2 вибраний з групи, що включає $H-$ або C_1-C_6 -алкіл-, і у випадках, коли R^2 приєднаний до атома азоту, що є елементом кільця у H_c , цей R^2 незалежно від будь-якого іншого R^2 повинен означати: $H-$, C_1-C_6 -алкіл- $CO-$, C_1-C_6 -алкіл- $O-CO-$, C_1-C_6 -алкіл-, феніл- $CO-$, феніл- $O-CO-$, $(C_1-C_6\text{-алкіл})_2N-CO-$,

де зазначені вище елементи незалежно один від іншого необов'язково можуть містити один або більше замісників фтору;

R^3 вибраний з групи, що включає $H-$, гідроксигрупу й C_1-C_6 -алкіл- $O-$, де C_1-C_6 -алкіл- $O-$ необов'язково може бути заміщений одним або більше фтором, хлором, бромом і $HO-$;

R^4 і R^5 незалежно один від іншого вибрані з групи, що включає $H-$, фтор і метил, переважно, якщо R^4 і R^5 обидва означають H ;

х незалежно від будь-якого y : $x=0, 1, 2, 3$ або 4 , переважно $x=0, 1$ або 2 , переважно $x=0$ або 1 , більше переважно $x=0$;

у незалежно від будь-якого x : $y=0$ або 1 , більше переважно $y=0$;

та її фармацевтично прийнятні солі.

Сьомим об'єктом даного винаходу є сполука загальної формули I першого об'єкта даного винаходу, в якій

H_c вибраний з групи, що включає піперидиніл і піролідиніл, переважно 3- або 4-піперидиніл і 3-піролідиніл;

R^1 вибраний з групи, що включає феніл, 2-, 3- і 4-піридил-, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, етил, 1- і 2-пропіл, 1- і 2-бутил-, 1-, 2- і 3-пентил-, тетрагідрофураніл і тетрагідропіраніл,

де ці групи необов'язково можуть містити один або більше замісників, незалежно вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром, йод, оксогрупу, $NC-$, C_1-C_6 -алкіл- $O-$, C_1-C_6 -алкіл-, CF_3O- , CF_3- , оксадіазоліл, триазоліл, піразоліл, фураніл, піридил і/або феніл,

де оксадіазолільні, триазолільні, піразолільні, фуранільні, піридилільні й фенільні групи, зазначені вище, необов'язково можуть містити один або більше замісників, незалежно один від іншого вибраних із групи, що включає фтор, CH_3- , CH_3O- , H_2NCO- і/або $NC-$;

R^2 незалежно від будь-якого іншого R^2 вибраний з групи, що включає $H-$ і C_1-C_6 -алкіл-, і у випадках, коли R^2 приєднаний до атома азоту, що є елементом кільця у H_c , цей R^2 незалежно від будь-якого іншого R^2 повинен означати: $H-$, C_1-C_6 -алкіл- $CO-$, C_1-C_6 -алкіл- $O-CO-$, C_1-C_6 -алкіл-, феніл- $CO-$, феніл- $O-CO-$, $(C_1-C_6\text{-алкіл})_2N-CO-$,

де зазначені вище елементи незалежно один від іншого необов'язково можуть містити один або більше замісників фтору;

R^3 вибраний з групи, що включає $H-$, гідроксигрупу й C_1-C_6 -алкіл- $O-$, де C_1-C_6 -алкіл- $O-$ необов'язково може бути заміщений одним або більше фтором, хлором, бромом і $HO-$;

R^4 і R^5 незалежно один від іншого вибрані з групи, що включає $H-$, фтор і метил, переважно, якщо R^4 і R^5 обидва означають H ;

х незалежно від будь-якого y : $x=0, 1, 2, 3$ або 4 , переважно $x=0, 1$ або 2 , переважно $x=0$ або 1 , більше переважно $x=0$;

у незалежно від будь-якого x : $y=0$ або 1 , більше переважно $y=0$;

та її фармацевтично прийнятні солі.

Восьмим об'єктом даного винаходу є сполука загальної формули I першого об'єкта даного

винаходу, в якій

Hс вибраний з групи, що включає піперидиніл і піролідиніл, переважно 3- або 4-піперидиніл і 3-піролідиніл;

R^1 вибраний з групи, що включає феніл, 2-, 3- і 4-піридил-, циклопропіл, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, цикlopентилметил, етил, пропіл, 1- і 2-бутил-, 1-, 2- і 3-пентил-, тетрагідрофураніл і тетрагідропіраніл,

де ці групи необов'язково можуть містити один або більше замісників, незалежно один від іншого вибраних із групи, що включає NC-, C_1-C_6 -алкіл-O-, C_1-C_6 -алкіл-, CF_3O -, CF_3 - і галоген, галоген переважно вибраний з групи, що включає фтор, хлор і бром.

R^2 незалежно від будь-якого іншого R^2 вибраний з групи, що включає H- і C_1-C_6 -алкіл-, і у випадках, коли R^2 приєднаний до атома азоту, що є елементом кільця у Hс, цей R^2 незалежно від будь-якого іншого R^2 повинен означати: H-, C_1-C_6 -алкіл-CO-, C_1-C_6 -алкіл-O-CO-, C_1-C_6 -алкіл-, феніл-CO-, феніл-O-CO-, $(C_1-C_6\text{-алкіл})_2N$ -CO-,

де зазначені вище елементи незалежно один від іншого необов'язково можуть містити один або більше замісників фтору;

R^4 і R^5 обидва означають H

$x=0$ або 1;

$y=0$;

та її фармацевтично прийнятні солі.

Дев'ятим об'єктом даного винаходу є сполука загальної формули I першого об'єкта даного винаходу, в якій

Hс вибраний з групи, що включає тетрагідропіраніл і тетрагідрофураніл, переважно 3- або 4-тетрагідропіраніл і 3-тетрагідрофураніл.

R^1 вибраний з групи, що включає феніл, 2-, 3- і 4-піридил-, циклопропіл, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, етил, 1- і 2-пропіл, 1- і 2-бутил-, 1-, 2- і 3-пентил-, тетрагідрофураніл і тетрагідропіраніл,

де ці групи необов'язково можуть містити один або більше замісників, незалежно вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром, йод, оксогрупу, NC-, C_1-C_6 -алкіл-O-, C_1-C_6 -алкіл-, CF_3O -, CF_3 -, оксадіазоліл, триазоліл, піразоліл, фураніл, піридил і/або феніл,

де оксадіазолільні, триазолільні, піразолільні, фуранільні, піридилільні й фенільні групи, зазначені вище, необов'язково можуть містити один або більше замісників, незалежно один від іншого вибраних із групи, що включає фтор, CH_3 -, CH_3O -, H_2NCO - і/або NC-;

R^2 незалежно від будь-якого іншого R^2 вибраний з групи, що включає H- і C_1-C_6 -алкіл-,

де зазначені вище C_1-C_6 -алкільні групи незалежно один від іншого необов'язково можуть бути заміщені одним або більше замісників фтору;

R^3 вибраний з групи, що включає H-, гідроксигрупу й C_1-C_6 -алкіл-O-, де C_1-C_6 -алкіл-O- необов'язково може бути заміщений одним або більше фтором, хлором, бромом і HO-;

R^4 і R^5 незалежно один від іншого вибрані з групи, що включає H-, фтор і метил, переважно, якщо R^4 і R^5 обидва означають H;

x незалежно від будь-якого y : $x=0, 1, 2, 3$ або 4, переважно $x=0, 1$ або 2, переважно $x=0$ або 1, найбільше переважно $x=0$;

y незалежно від будь-якого x : $y=0$ або 1, найбільше переважно $y=0$;

та її фармацевтично прийнятні солі.

Десятим об'єктом даного винаходу є сполука загальної формули I першого об'єкта даного винаходу, в якій

Hс вибраний з групи, що включає тетрагідропіраніл і тетрагідрофураніл, переважно 3- або 4-тетрагідропіраніл і 3-тетрагідрофураніл,

R^1 вибраний з групи, що включає феніл, 2-, 3- і 4-піридил-, циклопропіл, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, цикlopентилметил, етил, пропіл, 1- і 2-бутил-, 1-, 2- і 3-пентил-, тетрагідрофураніл і тетрагідропіраніл,

де ці групи необов'язково можуть містити один або більше замісників, незалежно один від іншого вибраних із групи, що включає NC-, C_1-C_6 -алкіл-O-, C_1-C_6 -алкіл-, CF_3O -, CF_3 - і галоген, галоген переважно вибраний з групи, що включає фтор, хлор і бром,

R^2 незалежно від будь-якого іншого R^2 вибраний з групи, що включає H- і C_1-C_6 -алкіл-,

де зазначені вище C_1-C_6 -алкільні групи незалежно один від іншого необов'язково можуть бути заміщені одним або більше замісників фтору;

R^3 вибраний з групи, що включає H-, гідроксигрупу й C_1-C_6 -алкіл-O-, де C_1-C_6 -алкіл-O- необов'язково може містити один або більше наступних замісників: фтор, хлор, бром і HO-;

R^4 і R^5 незалежно один від іншого вибрані з групи, що включає H-, фтор і метил, переважно, якщо R^4 і R^5 обидва означають H;

х незалежно від будь-якого у: $x=0, 1, 2, 3$ або 4, переважно $x=0, 1$ або 2, переважно $x=0$ або 1, найбільше переважно $x=0$;

у незалежно від будь-якого х: $y=0$ або 1, найбільше переважно $y=0$;

та її фармацевтично прийнятні солі.

Одинадцятим об'єктом даного винаходу є сполука загальної формули I першого об'єкта даного винаходу, в якій

H_c вибраний з групи, що включає тетрагідропіраніл і тетрагідрофураніл, переважно 3- або 4-тетрагідропіраніл і 3-тетрагідрофураніл.

R^1 вибраний з групи, що включає феніл, 2-, 3- і 4-піридил-, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентилметил, етил, пропіл, 1- і 2-бутил-, 1-, 2- і 3-пентил-, тетрагідрофураніл і тетрагідропіраніл,

де ці групи необов'язково можуть містити один або більше замісників, незалежно один від іншого вибраних із групи, що включає $NC-$, C_1-C_6 -алкіл- $O-$, C_1-C_6 -алкіл-, CF_3O- , CF_3- і галоген, галоген переважно вибраний з групи, що включає фтор, хлор і бром,

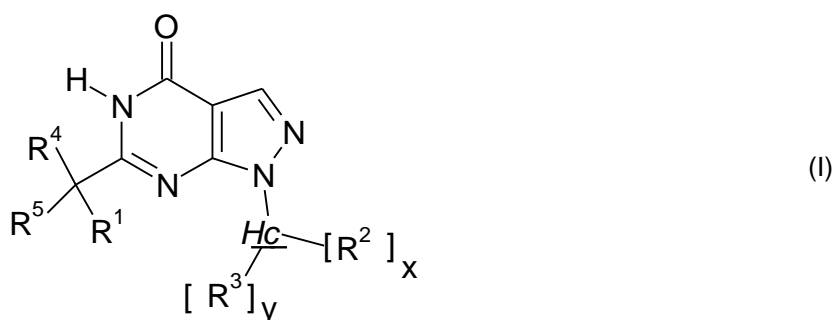
R^4 і R^5 обидва означають H

$x=0$;

$y=0$;

та її фармацевтично прийнятні солі.

Дванадцятим об'єктом даного винаходу є сполука загальної формули I



в якій;

H_c означає моно-, бі- або трициклічну гетероциклічну групу, елементами кільця якої є атоми вуглецю й щонайменше 1, переважно 1, 2 або 3 гетероатома, які вибрані з групи, що включає азот, кисень і сірку, яка перебуває у формі $-S(O)_r-$ де r дорівнює 0, 1 або 2, і

- зазначена гетероциклічна група являє собою або включає 1 неароматичне, насичене або частково ненасичене моноциклічне кільце, що містить щонайменше 1 гетероатом як елемент кільця й

- зазначена гетероциклічна група пов'язана з ядром за допомогою зазначеного 1 неароматичного, насиченого або частково ненасиченого моноциклічного кільця, що містить щонайменше 1 гетероатом як елемент кільця.

R^1 вибраний з групи, що включає C_1-C_8 -алкіл-, C_2-C_8 -алкеніл-, C_2-C_8 -алкініл-, C_1-C_6 -алкіл-S-, C_1-C_6 -алкіл-S- C_1-C_3 -алкіл-, C_3-C_7 -циклоалкіл-, C_3-C_7 -циклоалкіл- C_1-C_6 -алкіл-, C_3-C_7 -циклоалкіл- C_2-C_6 -алкеніл-, C_3-C_7 -циклоалкіл- C_2-C_6 -алкініл-, C_3-C_7 -гетероциклоалкіл-, C_3-C_7 -гетероциклоалкіл- C_1-C_6 -алкіл-, C_3-C_7 -гетероциклоалкіл- C_2-C_6 -алкеніл-, C_3-C_7 -гетероциклоалкіл- C_2-C_6 -алкініл-, арил-, арил- C_1-C_6 -алкіл-, гетероарил і гетероарил- C_1-C_6 -алкіл-,

де зазначені вище елементи незалежно один від іншого необов'язково можуть містити один або більше замісників, вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром, $HO-$, $NC-$, O_2N- , F_3C- , HF_2C- , FH_2C- , F_3C-CH_2- , F_3C-O- , HF_2C-O- , $HO-C_1-C_6$ -алкіл-, $R^{10}-O-C_1-C_6$ -алкіл-, $R^{10}-S-C_1-C_6$ -алкіл-, C_1-C_6 -алкіл-, C_3-C_7 -циклоалкіл-, C_3-C_7 -циклоалкіл- C_1-C_6 -алкіл-, C_3-C_7 -циклоалкіл- $O-$, C_3-C_7 -циклоалкіл- C_1-C_6 -алкіл- $O-$, арил, арил- C_1-C_6 -алкіл-, гетероарил, гетероарил- C_1-C_6 -алкіл-, гетероарил- $O-$, гетероарил- C_1-C_6 -алкіл- $O-$, C_3-C_7 -гетероциклоалкіл-, C_3-C_7 -гетероциклоалкіл- C_1-C_6 -алкіл-, C_3-C_7 -гетероциклоалкіл- $O-$, де C_3-C_7 -гетероциклоалкіл пов'язаний з O одним зі своїх кільцевих атомів C, C_3-C_7 -гетероциклоалкіл- C_1-C_6 -алкіл- $O-$, де C_3-C_7 -гетероциклоалкіл пов'язаний з групою C_1-C_6 -алкіл- одним зі своїх кільцевих атомів C, $(R^{10})_2N-$, $(R^{10})_2N-C_1-C_6$ -алкіл-, $R^{10}-O-$, $R^{10}-S-$, $R^{10}-CO-$, $R^{10}O-CO-$, $(R^{10})_2N-CO-$, $(R^{10})_2N-CO-C_1-C_6$ -алкіл-, $R^{10}-CO-(R^{10})N-$, $R^{10}-CO-(R^{10})N-C_1-C_6$ -алкіл-, $R^{10}-CO-O-$, $R^{10}O-CO-O-$, $R^{10}O-CO-O-C_1-C_6$ -алкіл-, $R^{10}O-CO-(R^{10})N-$, $R^{10}O-CO-(R^{10})N-C_1-C_6$ -алкіл-, $(R^{10})_2N-CO-O-C_1-C_6$ -алкіл-, $(R^{10})_2N-CO-(R^{10})N-C_1-C_6$ -алкіл-, $R^{10}-SO_2-(R^{10})N-$, $R^{10}-SO_2-(R^{10})N-C_1-C_6$ -алкіл-, $(R^{10})_2N-SO_2-(R^{10})N-C_1-C_6$ -алкіл-, $(R^{10})_2N-SO_2-$, $(R^{10})_2N-SO_2-C_1-C_6$ -алкіл- і C_1-C_6 -алкіл- SO_2- ,

де будь-яка з C₃-C₇-циклоалкільних, C₃-C₇-гетероциклоалкільних, арильних, гетероарильних груп, зазначених вище, необов'язково може містити як замісників, переважно незалежно один від іншого HO-, NC-, O₂N-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, HO-C₁-C₆-алкіл-, R¹⁰-O-C₁-C₆-алкіл-, R¹⁰-S-C₁-C₆-алкіл-, C₁-C₆-алкіл-, (R¹⁰)₂N-, (R¹⁰)₂N-C₁-C₆-алкіл-, R¹⁰-O-, R¹⁰-S-, R¹⁰-CO-, R¹⁰-O-CO-, (R¹⁰)₂N-CO-, (R¹⁰)₂N-CO-C₁-C₆-алкіл-, R¹⁰-CO-(R¹⁰)N-, R¹⁰-CO-(R¹⁰)N-C₁-C₆-алкіл-, R¹⁰-CO-O-, R¹⁰-O-CO-O-, R¹⁰-O-CO-O-C₁-C₆-алкіл-, R¹⁰-O-CO-(R¹⁰)N-, R¹⁰-O-CO-(R¹⁰)N-C₁-C₆-алкіл-, (R¹⁰)₂N-CO-O-, (R¹⁰)₂N-CO-(R¹⁰)N-, (R¹⁰)₂N-SO₂-(R¹⁰)N-, (R¹⁰)₂N-CO-O-C₁-C₆-алкіл-, (R¹⁰)₂N-CO-(R¹⁰)N-C₁-C₆-алкіл-, R¹⁰-SO₂-(R¹⁰)N-, R¹⁰-SO₂-(R¹⁰)N-C₁-C₆-алкіл-, (R¹⁰)₂N-SO₂-(R¹⁰)N-C₁-C₆-алкіл-, (R¹⁰)₂N-SO₂-, (R¹⁰)₂N-SO₂-C₁-C₆-алкіл- і C₁-C₆-алкіл-SO₂-;

R² незалежно від будь-якого іншого R² вибраний з групи, що включає H-, фтор, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, карбокси-, C₁-C₆-алкіл- (переважно C₂-C₆-алкіл), C₂-C₆-алкеніл-, C₂-C₆-алкініл-, C₁-C₆-алкіл-S-, C₁-C₆-алкіл-S-C₁-C₃-алкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₂-C₆-алкеніл-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₂-C₆-алкініл-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-C₂-C₆-алкеніл-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-C₂-C₆-алкініл-, арил-, арил-C₁-C₆-алкіл-, гетероарил-, гетероарил-C₁-C₆-алкіл-, R¹⁰-O-C₂-C₃-алкіл-, (R¹⁰)₂N-, R¹⁰-O-CO-, (R¹⁰)₂N-CO-, R¹⁰-CO-(R¹⁰)N-, R¹⁰-CO-, (R¹⁰)₂N-CO-(R¹⁰)N-, R¹⁰-SO₂-(R¹⁰)N- і C₁-C₆-алкіл-SO₂-;

де зазначені вище елементи незалежно один від іншого необов'язково можуть містити один або більше замісників, вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром, NC-, O₂N-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, HO-C₁-C₆-алкіл-, C₁-C₆-алкіл-O-C₁-C₆-алкіл-, C₁-C₆-алкіл-, (R¹⁰)₂N-, (R¹⁰)₂N-C₁-C₃-алкіл- і (R¹⁰)₂N-CO-;

і у випадку, якщо R² приєднаний до атома азоту, що є елементом кільця у Hс, цей R² незалежно від будь-якого іншого R² означає: H-, F₃C-CH₂-, HF₂C-CH₂-, C₁-C₆-алкіл-, C₂-C₆-алкеніл-, C₂-C₆-алкініл-, C₁-C₆-алкіл-S-C₁-C₃-алкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₂-C₆-алкеніл-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₂-C₆-алкініл-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-C₂-C₆-алкеніл-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-C₂-C₆-алкініл-, арил-, арил-C₁-C₆-алкіл-, гетероарил-, гетероарил-C₁-C₆-алкіл-, R¹⁰-O-C₁-C₃-алкіл-, R¹⁰-O-CO-, (R¹⁰)₂N-CO-, R¹⁰-CO-, R¹⁰-SO₂-, або C₁-C₆-алкіл-SO₂-;

де зазначені вище елементи незалежно один від іншого необов'язково можуть містити один або більше замісників, вибраних із групи, що включає фтор, HO-, NC-, O₂N-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, HO-C₁-C₆-алкіл-, R¹⁰-O-C₁-C₆-алкіл-, C₁-C₆-алкіл-, R¹⁰-O-, (R¹⁰)₂N-, (R¹⁰)₂N-C₁-C₃-алкіл- і (R¹⁰)₂N-CO-;

R³ незалежно вибраний з групи, що включає H-, гідроксигрупу й R¹⁰-O-;

R⁴ і R⁵ незалежно один від іншого вибрані з групи, що включає H-, фтор, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- і C₁-C₃-алкіл-;

або

R⁴ і R⁵ разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють 3-6-членну циклоалкільну групу,

де зазначені вище елементи, включаючи утворене карбоциклічне кільце, необов'язково можуть містити один або більше замісників, незалежно один від іншого вибраних із групи, що включає фтор, HO-, NC-, O₂N-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, HO-C₁-C₆-алкіл-, CH₃-O-C₁-C₆-алкіл-, C₁-C₆-алкіл-, C₁-C₆-алкіл-O- і (C₁-C₆-алкіл)₂N-CO-;

R¹⁰ незалежно від будь-якого іншого R¹⁰ вибраний з групи, що включає

H- (але не у випадку, коли він є частиною групи, вибраної з R¹⁰-O-CO-, R¹⁰-SO₂- або R¹⁰-CO-), F₃C-CH₂-, C₁-C₆-алкіл-, C₂-C₆-алкеніл-, C₃-C₇-циклоалкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₃-алкіл-, арил-, арил-C₁-C₃-алкіл-, гетероарил і гетероарил-C₁-C₃-алкіл-;

і у випадку, коли дві групи R¹⁰ обидві пов'язані з одним атомом азоту, вони разом із зазначеним атомом азоту можуть утворити 3-7-членне гетероциклоалкільне кільце, і де одна з -CH₂-груп утвореного гетероциклоалкільного кільця може бути замінена на -O-, -S-, -NH-, -N(C₃-C₆-циклоалкіл)-, -N(C₃-C₆-циклоалкіл-C₁-C₄-алкіл)- або -N(C₁-C₄-алкіл)- переважно, і особливо переважно у випадку (R¹⁰)₂N-CO- ці дві групи R¹⁰ разом із зазначеним атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють групу, вибрану з піперидинілу, піперазинілу, піролідинілу, морфолінілу й тіоморфолінілу,

і де зазначені вище елементи незалежно один від іншого необов'язково можуть містити один або більше замісників, вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром, HO-, NC-, O₂N-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, HO-C₁-C₆-алкіл-, CH₃-O-C₁-C₆-алкіл-, C₁-C₆-алкіл- і C₁-C₆-алкіл-O-;

х незалежно один від іншого x=0, 1, 2, 3 або 4, переважно x=0, 1 або 2, переважно x=0 або 1, більше переважно x=0;

у незалежно один від іншого y=0 або 1, більше переважно y=0;

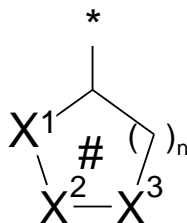
та її фармацевтично прийнятні солі або сольвати,

за умови, що

якщо Hc означає оксетаніл, що приєднаний за допомогою атома вуглецю, наступного за атомом кисню оксетанілу, то у зазначеного атома вуглецю немає замісника, приєднаного за допомогою містка -CH₂-.

5 Тринадцятим об'єктом даного винаходу є сполука загальної формули I дванадцятого об'єкта даного винаходу, в якій

Hc означає гетероциклічну групу, вибрану з формул I.1, I.2 і I.3:



формула I.1:

10

де

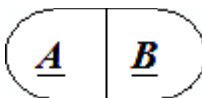
$n=1, 2, 3$;

X^1, X^2, X^3 незалежно один від іншого означають CH₂, CHR², CHR³, C(R²)₂, CR²R³, O, NH, NR² або S(O)_r, де $r=0, 1, 2$, де щонайменше один з X^1, X^2, X^3 означає O, NH, NR² або S(O)_r;

15

означає, що кільце є неароматичним і при $n=1$ один зв'язок у кільцевій системі необов'язково може бути подвійним зв'язком і при $n=2$ або $n=3$ один зв'язок або два зв'язки у кільцевій системі необов'язково можуть бути подвійним зв'язком (зв'язками), що замінює пов'язані з елементами кільця атоми водню, і такий подвійний зв'язок (зв'язки) переважно є подвійним зв'язком C-C, більше переважно, якщо кільцева система є насиченою;

20



формула I.2:

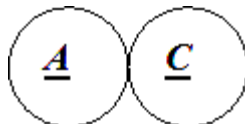
де

A означає кільцеву систему формули I.1;

25

B означає 3-, 4-, 5- або 6-членну кільцеву систему, що анелована з A і крім двох атомів і одного зв'язку, що може бути ординарним або подвійним зв'язком, які є загальними з A, містить тільки атоми вуглецю і яка може бути насиченою, частково насиченою або ароматичною; замісники R² і/або R³ незалежно один від іншого й незалежно від кожного x або y можуть перебувати у кільці A або у кільці B; де ці два кільцевих атоми, які є загальними для цих двох кільцевих систем A і B, обидва можуть бути атомами вуглецю, обидва можуть бути атомами азоту або один може бути атомом вуглецю й інший може бути атомом азоту, причому два атоми вуглецю або один атом вуглецю й один атом азоту є кращими й два атоми вуглецю є більше кращими;

30



формула I.3:

35

де

A означає кільцеву систему формули I.1;

C означає 3-, 4-, 5- або 6-членну насичену або частково насичену другу кільцеву систему, що спірозчленована з A і крім одного атома, загального з A, містить тільки атоми вуглецю, і замісники R² і/або R³ незалежно один від іншого й незалежно від кожного x і y можуть перебувати у кільці A або у кільці C;

40

R¹ вибраний з групи, що включає C₁-C₈-алкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₃-алкіл-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-, арил і гетероарил,

де зазначені вище елементи незалежно один від іншого необов'язково можуть містити один або більше замісників, вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром, HO-, NC-, O₂N-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, HO-C₁-C₆-алкіл-, R¹⁰-O-C₁-C₆-алкіл-, C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-

45

циклоалкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл-, арил, арил- C_1 - C_6 -алкіл-, гетероарил, гетероарил- C_1 - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл-, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл-, тетрагідрофураніл-О-, тетрагідропіраніл-О-, піперидиніл-О-, де піперидиніл пов'язаний з О одним зі своїх кільцевих атомів С, піролідиніл-О-, де піролідиніл пов'язаний з О одним зі своїх кільцевих атомів С,
 5 $(R^{10})_2N$ -, $(R^{10})_2N$ - C_1 - C_6 -алкіл-, R^{10} -О-, $(R^{10})_2N$ -CO-, $(R^{10})_2N$ -CO- C_1 - C_6 -алкіл-, R^{10} -CO- $(R^{10})N$ -, R^{10} -CO- $(R^{10})N$ - C_1 - C_6 -алкіл-, R^{10} O-CO-O-, і R^{10} O-CO- $(R^{10})N$ -;

де будь-яка з C_3 - C_7 -циклоалкільних, C_3 - C_7 -гетероциклоалкільних, арильних, гетероарильних груп, тетрагідрофуранілу, тетрагідропіранілу, піперидинілу, піролідинілу, зазначених вище, необов'язково може містити як замісників, переважно незалежно один від іншого NC-, O_2N -, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, F_3C-O -, HF_2C-O -, R^{10} -O- C_1 - C_6 -алкіл-, C_1 - C_6 -алкіл-, R^{10} -O-, R^{10} -CO-, R^{10} O-CO-, або $(R^{10})_2N$ -CO-, де піперидиніл або піролідиніл переважно заміщені R^{10} -CO-;

R^2 незалежно від будь-якого іншого R^2 вибраний з групи, що включає Н-, фтор, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, C_1 - C_6 -алкіл- (переважно C_2 - C_6 -алкіл-), $(R^{10})_2N$ -CO-, R^{10} -CO- $(R^{10})N$ -,

де зазначені вище елементи незалежно один від іншого необов'язково можуть містити один або більше замісників, вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром і C_1 - C_6 -алкіл-,

і у випадку, якщо R^2 приєднаний до атома азоту, що є елементом кільця у H_s , цей R^2 незалежно від будь-якого іншого R^2 повинен означати: Н-, F_3C-CH_2 -, HF_2C-CH_2 -, C_1 - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл-, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл-, арил, арил- C_1 - C_6 -алкіл-, гетероарил, гетероарил- C_1 - C_6 -алкіл-, R^{10} -O- C_1 - C_3 -алкіл-,
 20 R^{10} O-CO-, $(R^{10})_2N$ -CO-, R^{10} -CO-, або C_1 - C_6 -алкіл- SO_2 -;

де зазначені вище елементи незалежно один від іншого необов'язково можуть містити один або більше замісників, вибраних із групи, що включає фтор і C_1 - C_6 -алкіл-;

R^3 незалежно від будь-якого іншого R^3 вибраний з групи, що включає Н-, гідроксигрупу й C_1 - C_6 -алкіл-О-, де C_1 - C_6 -алкіл-О- необов'язково може бути заміщений одним або більше фтором, хлором, бромом і НО-; переважно, якщо R^3 означає Н-;

R^4 і R^5 незалежно один від іншого вибрані з групи, що включає Н-, фтор і метил; переважно незалежно один від іншого означають Н- або фтор, більше переважно, якщо R^4 і R^5 означають Н-;

R^{10} незалежно від будь-якого іншого можливого R^{10} вибраний з групи, що включає C_1 - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, арил і гетероарил,

і у випадку, коли дві групи R^{10} обидві пов'язані з одним атомом азоту, вони разом із зазначеним атомом азоту можуть утворити 3-7-членне гетероциклоалкільне кільце, і де одна з - CH_2 -груп утвореного гетероциклоалкільного кільця може бути замінена на -О-, -NH-, -N(C_3 - C_6 -циклоалкіл)-, -N(C_3 - C_6 -циклоалкіл- C_1 - C_4 -алкіл)- або -N(C_1 - C_4 -алкіл)- переважно, і особливо переважно у випадку $(R^{10})_2N$ -CO- ці дві групи R^{10} разом із зазначеним атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють групу, вибрану з піперидинілу, піперазинілу, піролідинілу, морфолінілу й тіоморфолінілу,

і
 де зазначені вище елементи незалежно один від іншого необов'язково можуть містити один або більше замісників, вибраних із групи, що включає фтор, NC-, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, CH_3 -O- C_1 - C_6 -алкіл-, C_1 - C_6 -алкіл- і C_1 - C_6 -алкіл-О-;

х незалежно один від іншого $x=0$, 1, 2, 3 або 4, переважно $x=0$, 1 або 2, переважно $x=0$ або 1, більше переважно $x=0$;

у незалежно один від іншого $y=0$ або 1, більше переважно $y=0$;

та її фармацевтично прийнятні солі або сольвати.

Чотирнадцятим об'єктом даного винаходу є сполука загальної формули I дванадцятого об'єкта даного винаходу, в якій

H_s означає гетероциклічну групу, вибрану з групи, що включає

атомів С, піролідиніл-О-, де піролідиніл пов'язаний з О одним зі своїх кільцевих атомів С, $(R^{10})_2N$ -, $(R^{10})_2N-C_1-C_6$ -алкіл-, $R^{10}-O$ -, $(R^{10})_2N-CO$ -, $(R^{10})_2N-CO-C_1-C_6$ -алкіл-, $R^{10}-CO-(R^{10})N$ -, $R^{10}-CO-(R^{10})N-C_1-C_6$ -алкіл-, $R^{10}O-CO-O$ -, і $R^{10}O-CO-(R^{10})N$ -;

де будь-яка з C_3-C_7 -циклоалкільних, C_3-C_7 -гетероциклоалкільних, арильних, гетероарильних груп, тетрагідрофуранілу, тетрагідропіранілу, піперидинілу, піролідинілу, зазначених вище, необов'язково може містити як замісників, переважно незалежно один від іншого NC -, O_2N -, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, F_3C-O -, HF_2C-O -, $R^{10}-O-C_1-C_6$ -алкіл-, C_1-C_6 -алкіл-, $R^{10}-O$ -, $R^{10}-CO$ -, $R^{10}O-CO$ -, або $(R^{10})_2N-CO$ -, де піперидиніл або піролідиніл переважно заміщені $R^{10}-CO$ -;

R^2 незалежно від будь-якого іншого R^2 вибраний з групи, що включає Н-, фтор, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, C_1-C_6 -алкіл- (переважно C_2-C_6 -алкіл-), $(R^{10})_2N-CO$ -, $R^{10}-CO-(R^{10})N$ -,

де зазначені вище елементи незалежно один від іншого необов'язково можуть містити один або більше замісників, вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром і C_1-C_6 -алкіл-,

і у випадках, коли R^2 приєднаний до атома азоту, що є елементом кільця у Нс, цей R^2 незалежно від будь-якого іншого R^2 повинен означати: Н-, F_3C-CH_2 -, HF_2C-CH_2 -, C_1-C_6 -алкіл-, C_3-C_7 -циклоалкіл-, C_3-C_7 -циклоалкіл- C_1-C_6 -алкіл-, C_3-C_7 -гетероциклоалкіл-, C_3-C_7 -гетероциклоалкіл- C_1-C_6 -алкіл-, арил, арил- C_1-C_6 -алкіл-, гетероарил, гетероарил- C_1-C_6 -алкіл-, $R^{10}-O-C_1-C_3$ -алкіл-, $R^{10}O-CO$ -, $(R^{10})_2N-CO$ -, $R^{10}-CO$ -, або C_1-C_6 -алкіл- SO_2 -;

де зазначені вище елементи незалежно один від іншого необов'язково можуть містити один або більше замісників, вибраних із групи, що включає фтор і C_1-C_6 -алкіл-;

R^3 незалежно від будь-якого іншого R^3 вибраний з групи, що включає Н-, гідроксигрупу й C_1-C_6 -алкіл-О-, де C_1-C_6 -алкіл-О- необов'язково може бути заміщений одним або більше фтором, хлором, бромом і HO -;

R^4 і R^5 незалежно один від іншого вибрані з групи, що включає Н-, фтор і метил; переважно незалежно один від іншого вибрані з групи, що включає Н- і фтор, більше переважно, якщо R^4 і R^5 означають Н;

R^{10} незалежно від будь-якого іншого R^{10} вибраний з групи, що включає C_1-C_6 -алкіл-, C_3-C_7 -циклоалкіл-, арил і гетероарил,

де зазначені вище елементи незалежно один від іншого необов'язково можуть містити один або більше замісників, вибраних із групи, що включає фтор, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, $CH_3-O-C_1-C_6$ -алкіл-, C_1-C_6 -алкіл- і C_1-C_6 -алкіл-О-;

х незалежно один від іншого $x=0, 1, 2, 3$ або 4, переважно $x=0, 1$ або 2, переважно $x=0$ або 1, більше переважно $x=0$;

у незалежно один від іншого $y=0$ або 1, більше переважно $y=0$;

та її фармацевтично прийнятні солі або сольвати,

за умови, що

якщо Нс означає оксетаніл, що приєднаний за допомогою атома вуглецю, наступного за атомом кисню оксетанілу, то у зазначеного атома вуглецю немає замісника, приєднаного за допомогою містка $-CH_2-$.

П'ятнадцятим об'єктом даного винаходу є сполука тринадцятого об'єкта даного винаходу, в якій

Нс вибраний з групи, що включає тетрагідропіраніл, тетрагідрофураніл, піперидиніл, піролідиніл;

і

R^2 незалежно від будь-якого іншого R^2 означають Н- або C_1-C_6 -алкіл-,

і у випадках, коли R^2 приєднаний до атома азоту, що є елементом кільця у Нс, цей R^2 незалежно від будь-якого іншого R^2 повинен означати: Н-, C_1-C_6 -алкіл- CO -, C_1-C_6 -алкіл- $O-CO$ -, C_1-C_6 -алкіл-, феніл- CO -, феніл- $O-CO$ -, $(C_1-C_6$ -алкіл) $_2N-CO$ -,

де зазначені вище елементи незалежно один від іншого необов'язково можуть містити один або більше замісників фтору;

і

R^4 і R^5 означають Н,

і

R^{10} незалежно від будь-якого іншого R^{10} вибраний з групи, що включає C_1-C_6 -алкіл-, феніл і піридил,

де зазначені вище елементи незалежно один від іншого необов'язково можуть містити один або більше замісників, вибраних із групи, що включає фтор, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, $CH_3-O-C_1-C_6$ -алкіл-, C_1-C_6 -алкіл- і C_1-C_6 -алкіл-О-.

Шістнадцятим об'єктом даного винаходу є сполука п'ятнадцятого об'єкта даного винаходу, в якій

R^1 вибраний з групи, що включає феніл, 2-, 3- і 4-піридил, піримідиніл, піразоліл, тіазоліл,

циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентилметил, етил, пропіл, 1- і 2-бутил-, 1-, 2- і 3-пентил-, тетрагідрофураніл і тетрагідропіраніл,

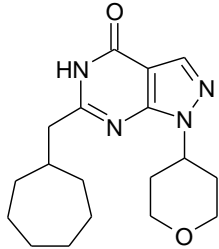
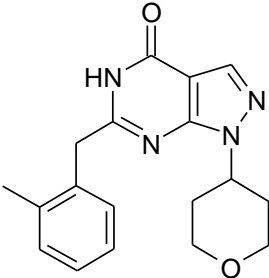
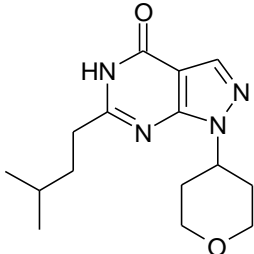
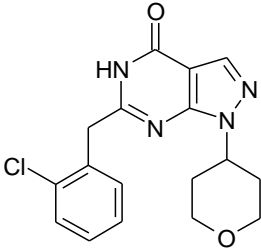
де ці групи необов'язково можуть містити один або більше замісників, вибраних із групи, що включає HO-, NC-, C₁-C₆-алкіл-O-, C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-O-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₃-алкіл-O-, CF₃O-, CF₃-, фтор, хлор, бром, C₃-C₇-гетероциклоалкіл- і C₃-C₇-гетероциклоалкіл-C₁-C₆-алкіл-.

Сімнадцятим об'єктом даного винаходу є сполука, що має всі характеристики шістнадцятого об'єкта даного винаходу, за тим виключенням, що

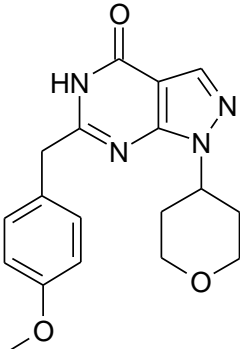
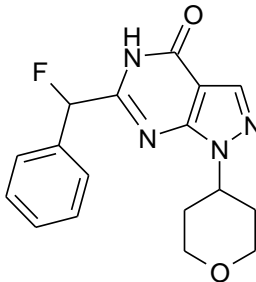
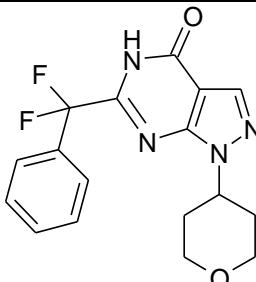
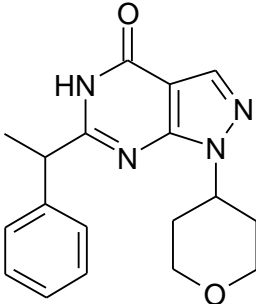
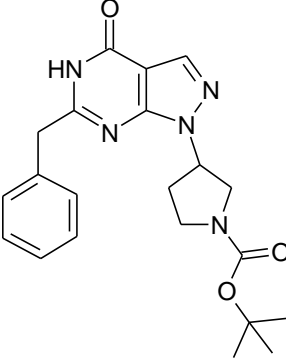
R¹ вибраний з групи, що включає феніл, 2-, 3- і 4-піридил-, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентилметил, етил, пропіл, 1- і 2-бутил-, 1-, 2- і 3-пентил-, тетрагідрофураніл і тетрагідропіраніл,

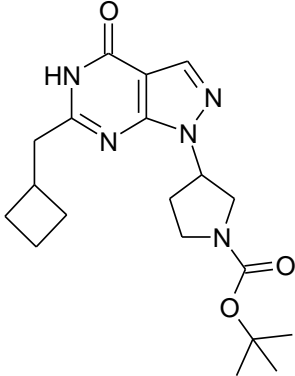
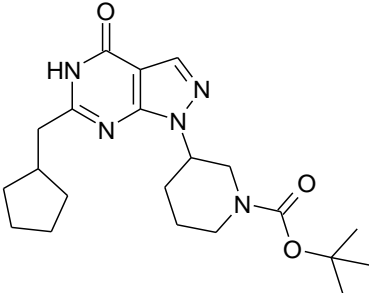
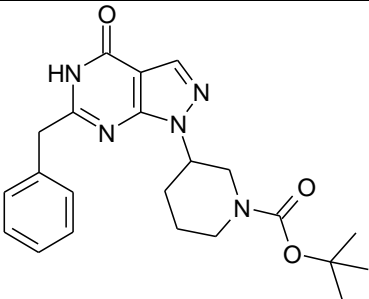
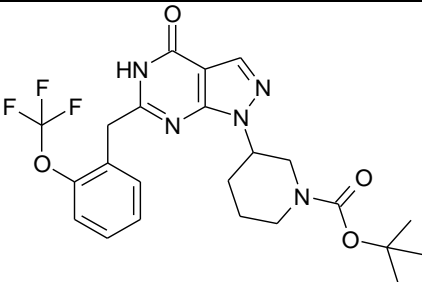
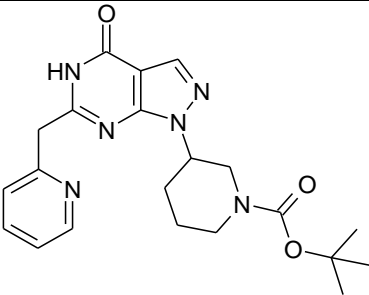
де ці групи необов'язково можуть містити один або більше замісників, вибраних із групи, що включає NC-, C₁-C₆-алкіл-O-, C₁-C₆-алкіл-, CF₃O-, CF₃- і галоген, галоген переважно вибраний з групи, що включає фтор, хлор і бром.

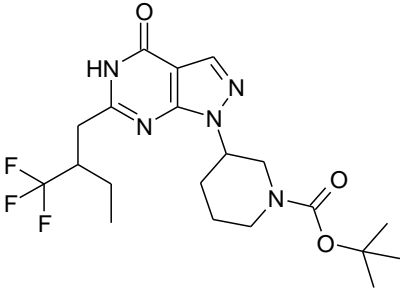
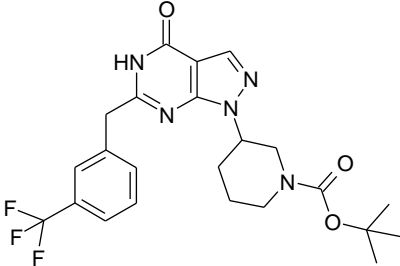
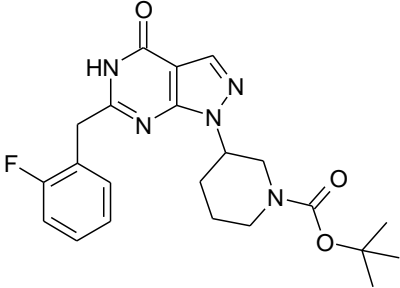
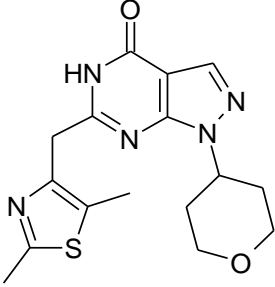
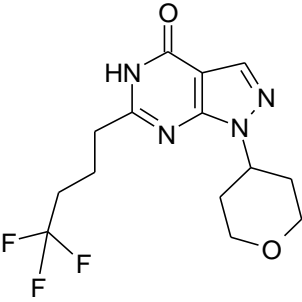
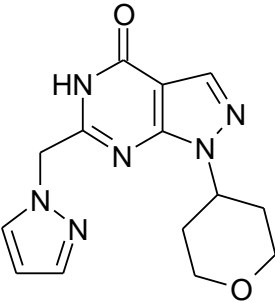
Особливим об'єктом даного винаходу (вісімнадцятим об'єктом) є, незалежно одна від іншої й окремо, кожна зі зазначених нижче сполук і/або, якщо це застосовно, кожний її конкретний стереоізомер і/або її таутомер, і/або її фармацевтично прийнятна сіль. Кожна сполука представляється й розглядається у вигляді нейтральної сполуки без вказівки стереохімічної конфігурації. У лівому стовпці зазначений приклад, в якому отримані сполуки. Інформація про конкретну стереохімічну конфігурацію наведена в експериментальній частині у розділі "Типові варіанти здійснення". У випадку, якщо сполуки, наведені у зазначеному розділі "Типові варіанти здійснення" перебувають у формі солей, їх можна перетворити у нейтральні сполуки (вільну основу або кислоту) за звичайними методиками.

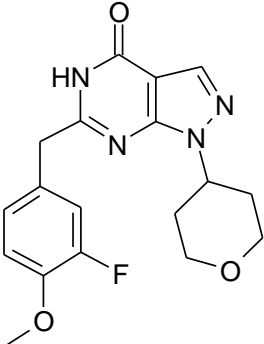
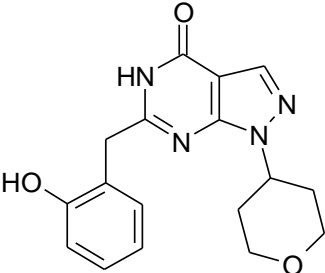
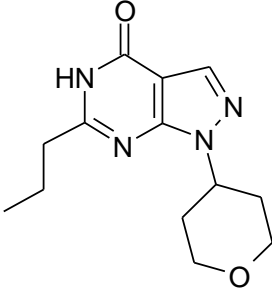
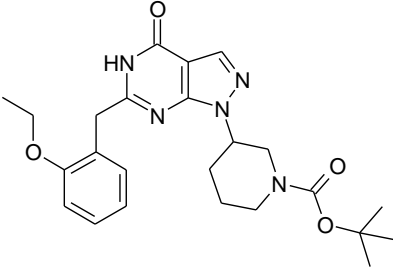
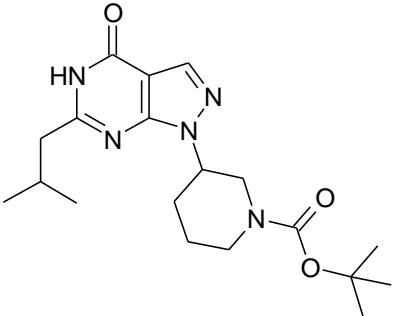
Приклад №	Структура
1	
2	
3	
4	

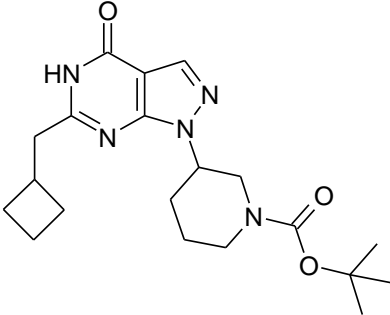
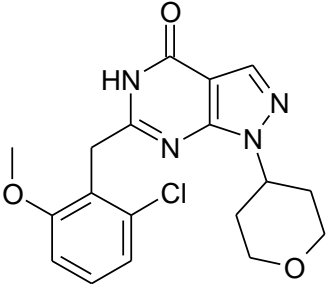
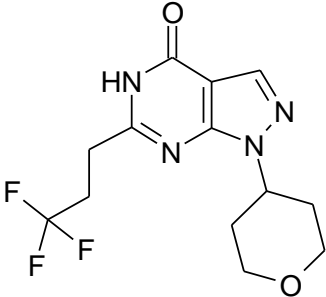
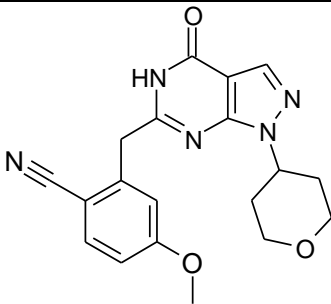
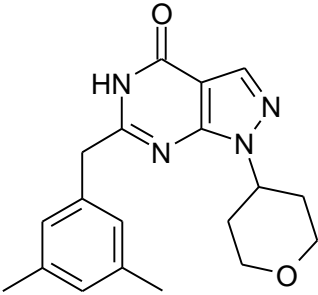
Приклад №	Структура
5	 <chem>O=C1NC2=C(N1)N=CN2C3=CC=CC=C3Br</chem>
6	 <chem>O=C1NC2=C(N1)N=CN2C3=CC=C(Cl)C(F)=C3</chem>
7	 <chem>O=C1NC2=C(N1)N=CN2C3=CC(=C(C=C3)F)F</chem>
8	 <chem>CCCC1=NC2=C(N1)N=CN2C3=CC=CC=C3O</chem>
9	 <chem>O=C1NC2=C(N1)N=CN2C3=CC=CC=C3OCC4CCCC4</chem>
10	 <chem>O=C1NC2=C(N1)N=CN2C3=CC=C(Cl)C(F)=C3</chem>

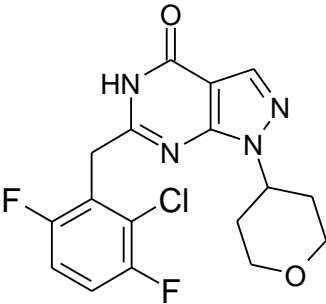
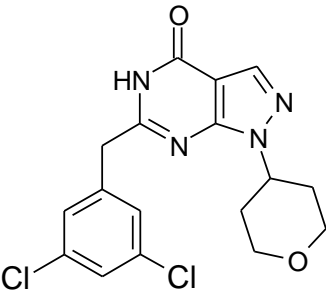
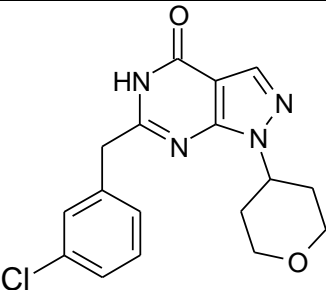
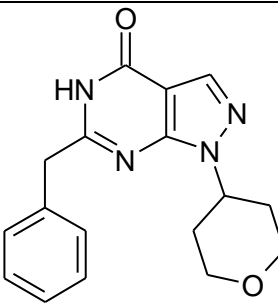
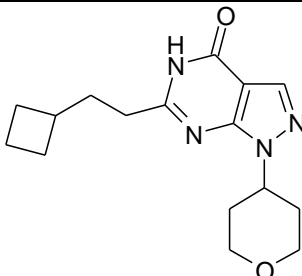
Приклад №	Структура
11	
12	
13	
14	
15	

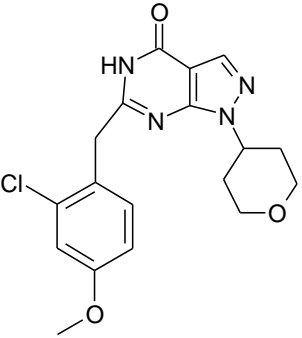
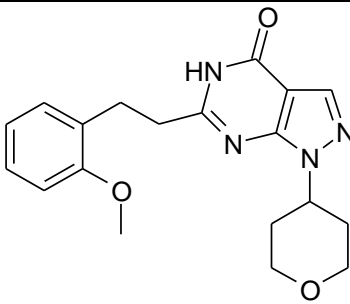
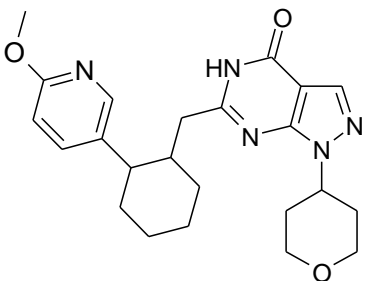
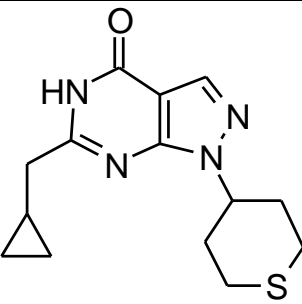
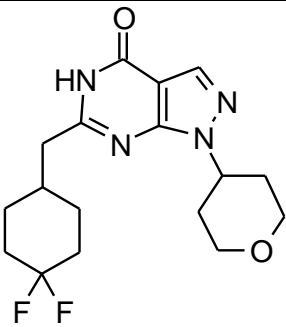
Приклад №	Структура
16	
17	
18	
19	
20	

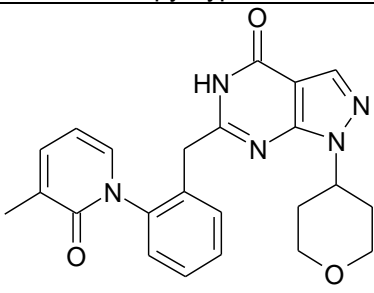
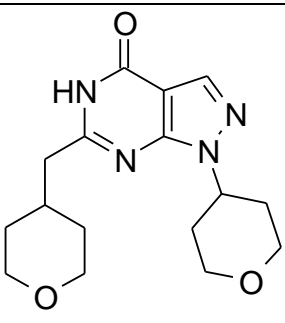
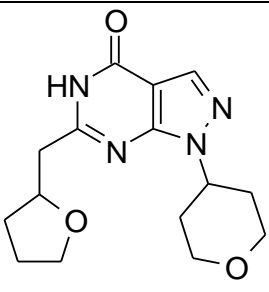
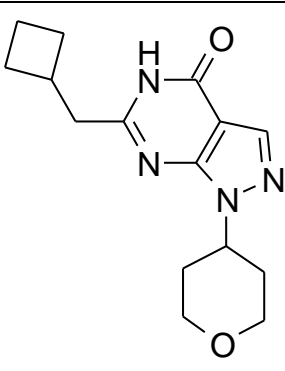
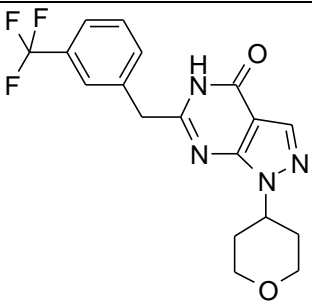
Приклад №	Структура
21	
22	
23	
24	
25	
26	

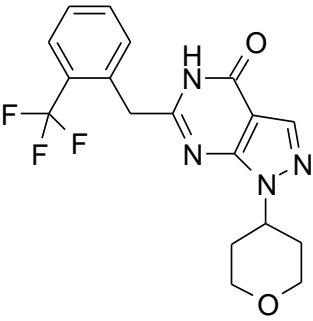
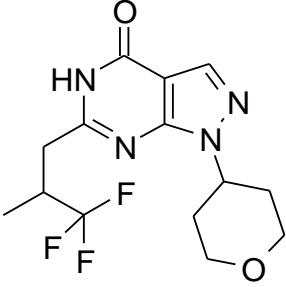
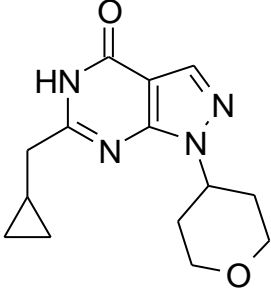
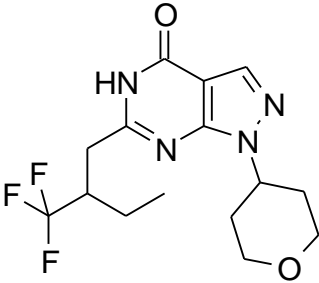
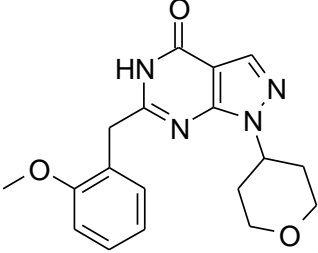
Приклад №	Структура
27	
28	
29	
30	
31	

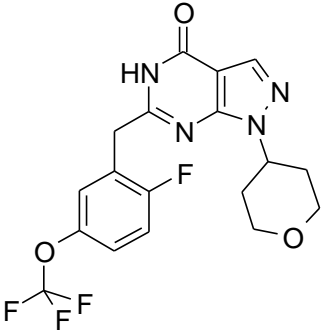
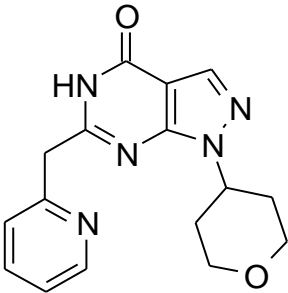
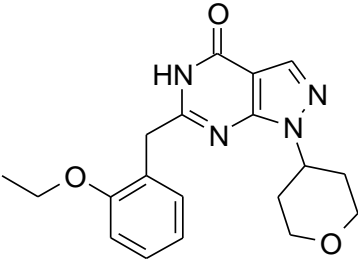
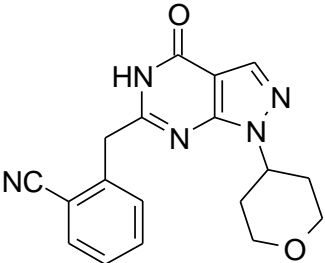
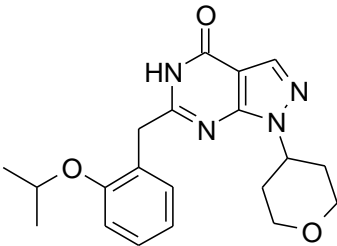
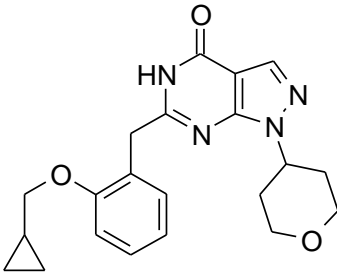
Приклад №	Структура
32	
33	
34	
35	
36	

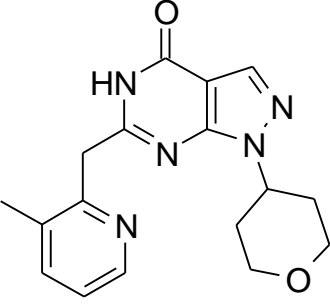
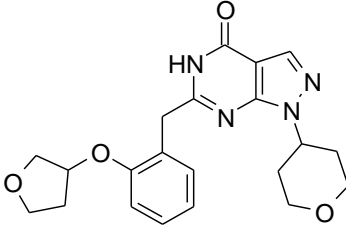
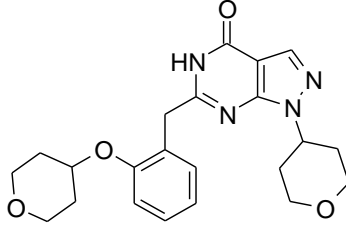
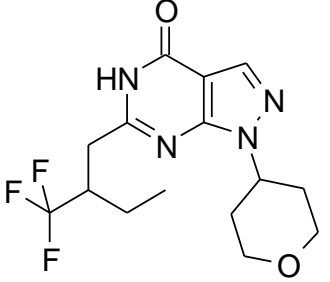
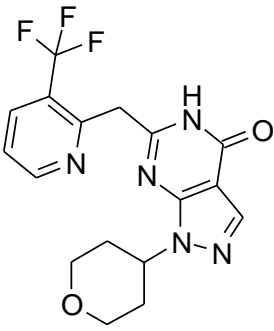
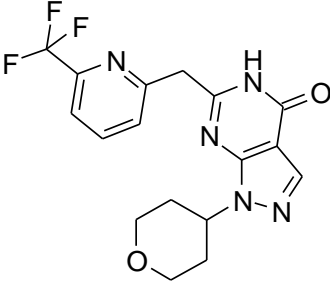
Приклад №	Структура
37	
38	
39	
40	
40-1	

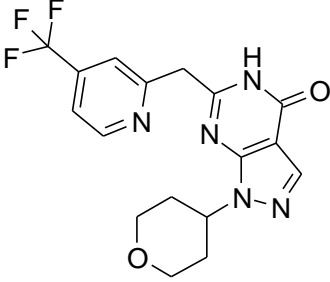
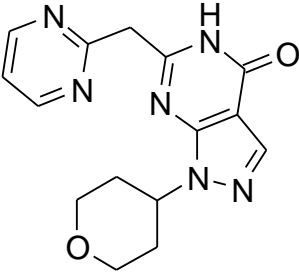
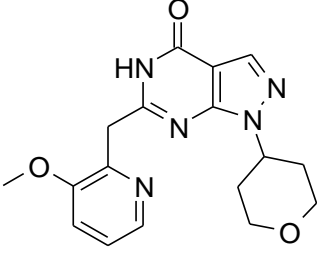
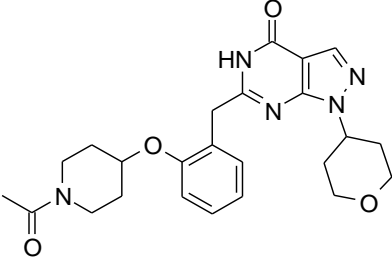
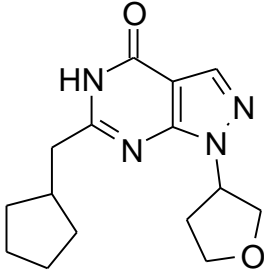
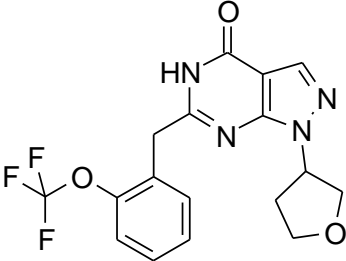
Приклад №	Структура
40-2	
40-3	
40-4	
40-5	
40-6	

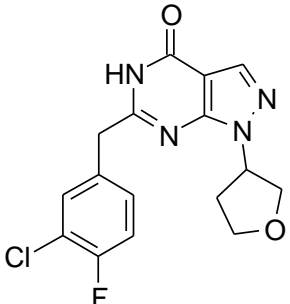
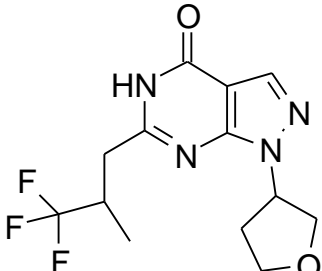
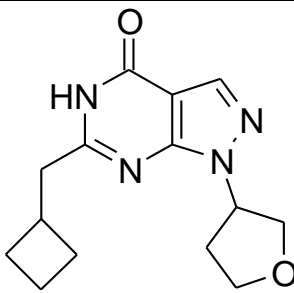
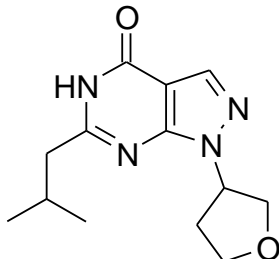
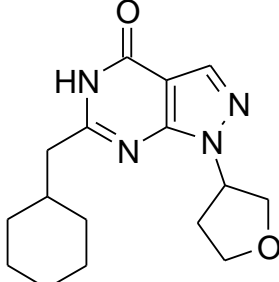
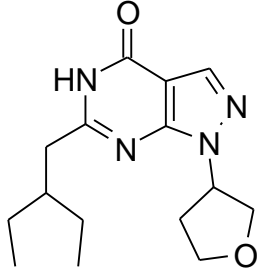
Приклад №	Структура
40-7	
41	
42	
43	
44	

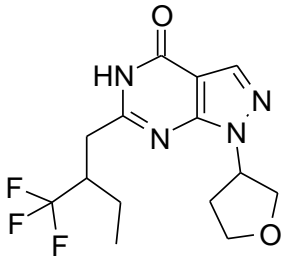
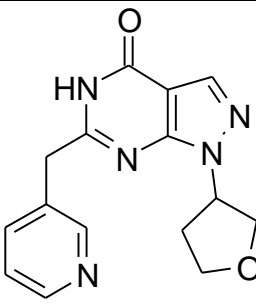
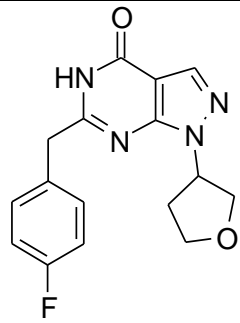
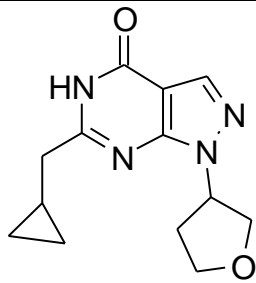
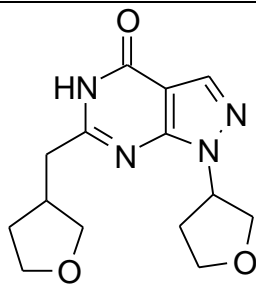
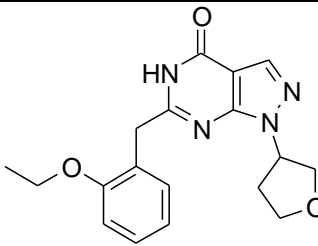
Приклад №	Структура
45	
46 та 131 та 132	
47	
48	
49	

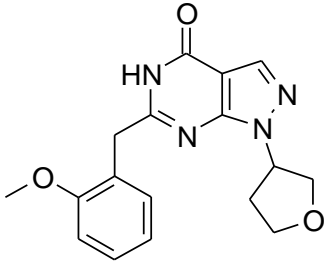
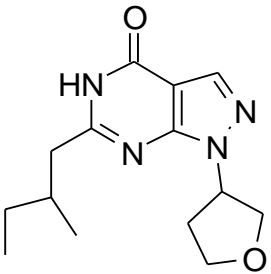
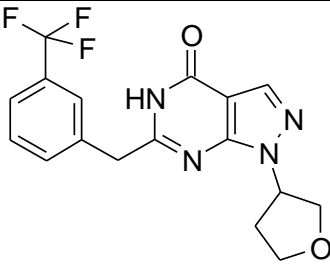
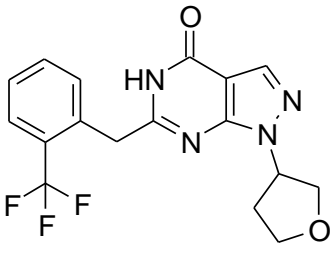
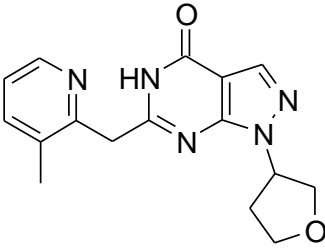
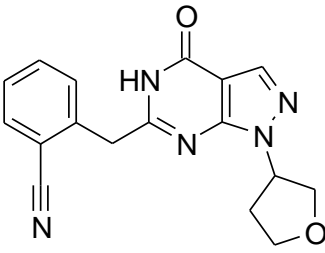
Приклад №	Структура
50	
51	
52	
53	
54	
55	

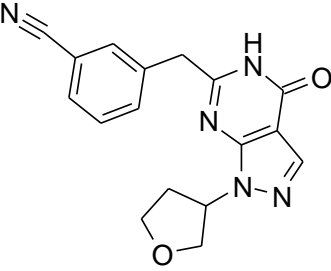
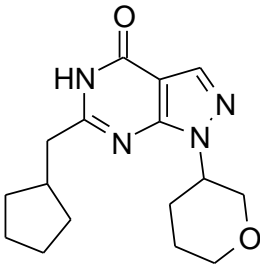
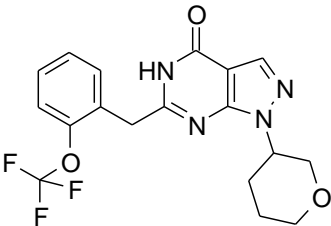
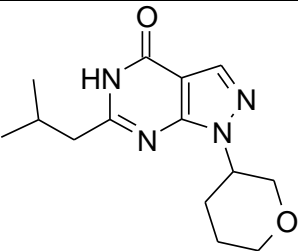
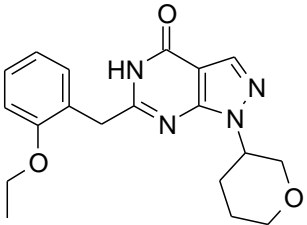
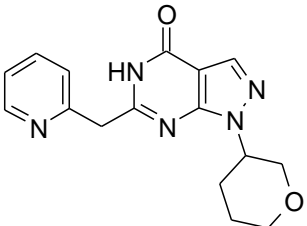
Приклад №	Структура
56	
57 та 58	
60	
61 та 62	
63	
64	

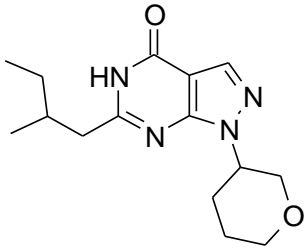
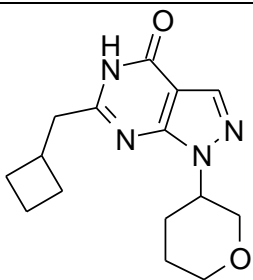
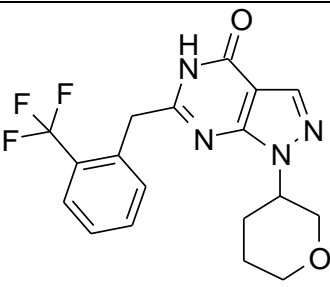
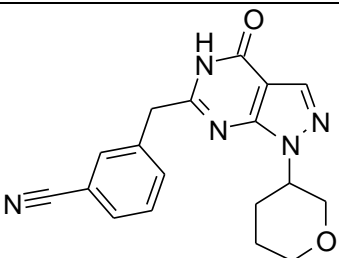
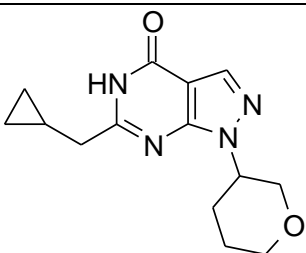
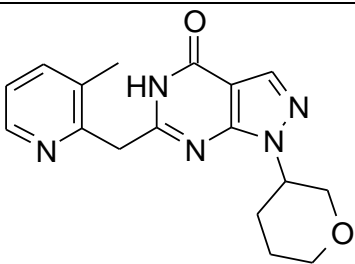
Приклад №	Структура
65	
66	
67	
68	
69	
70	

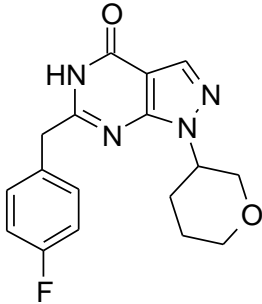
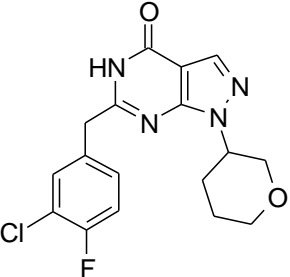
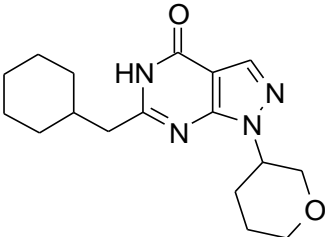
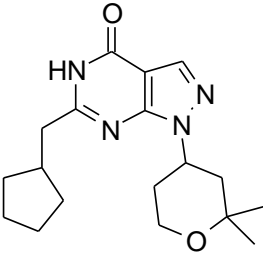
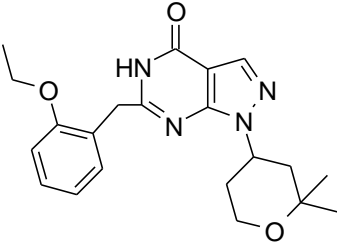
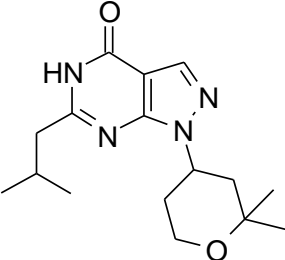
Приклад №	Структура
71	
72	
73	
74 та 132-3 та 132-4	
75	
76	

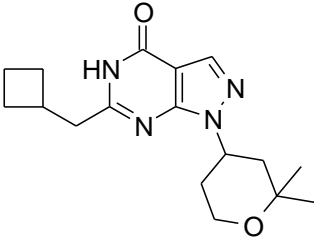
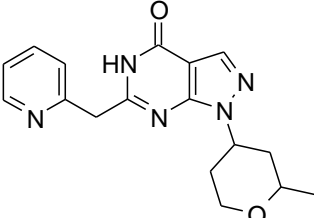
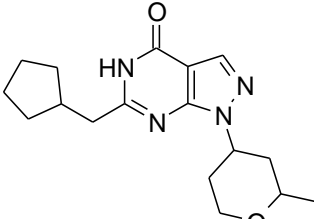
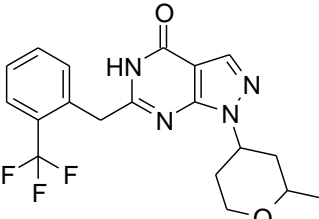
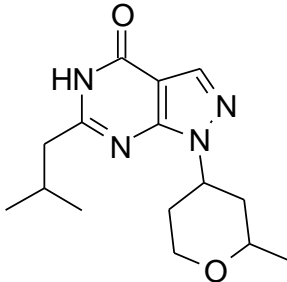
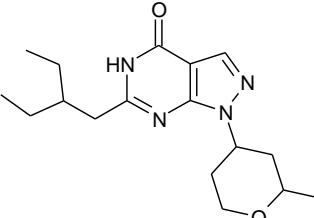
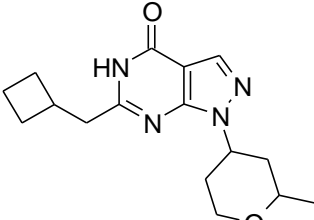
Приклад №	Структура
77	
78	
79	
80	
81	
82	

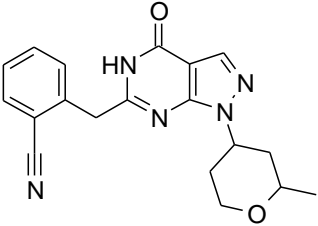
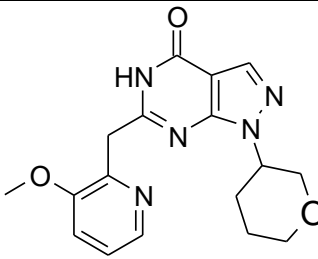
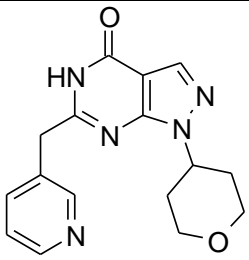
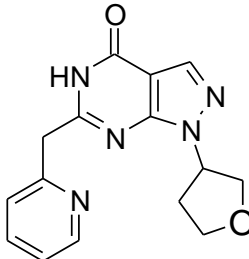
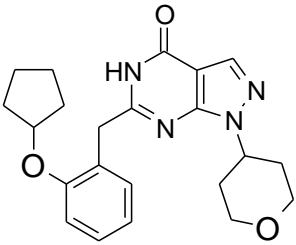
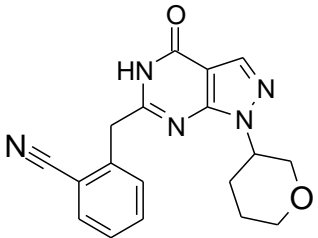
Приклад №	Структура
83	 <chem>COc1ccc(cc1)CC2=CN3C(=O)NC(=O)C3=CN2C4OCCO4</chem>
84	 <chem>CC(C)CC2=CN3C(=O)NC(=O)C3=CN2C4OCCO4</chem>
85	 <chem>Fc1ccc(cc1)CC2=CN3C(=O)NC(=O)C3=CN2C4OCCO4</chem>
86	 <chem>Fc1ccc(cc1)CC2=CN3C(=O)NC(=O)C3=CN2C4OCCO4</chem>
87	 <chem>Cc1ccncc1CC2=CN3C(=O)NC(=O)C3=CN2C4OCCO4</chem>
88	 <chem>N#Cc1ccc(cc1)CC2=CN3C(=O)NC(=O)C3=CN2C4OCCO4</chem>

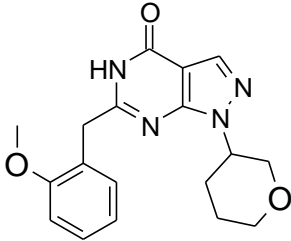
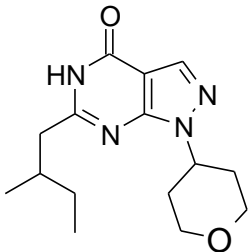
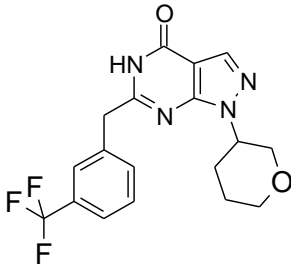
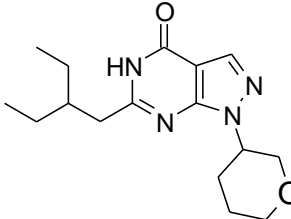
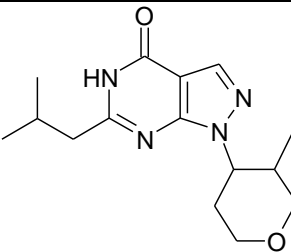
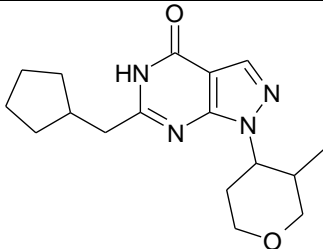
Приклад №	Структура
89	
90	
91	
92	
93	
94	

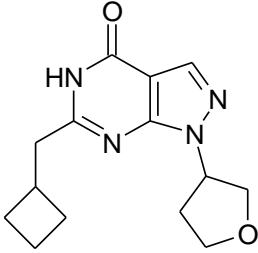
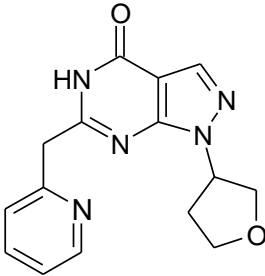
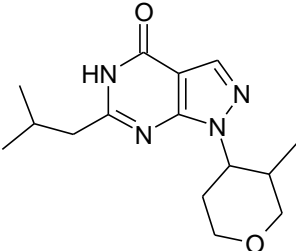
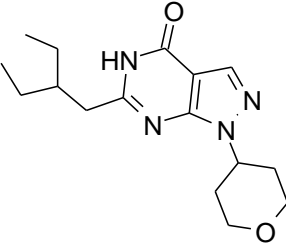
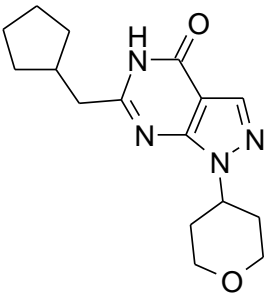
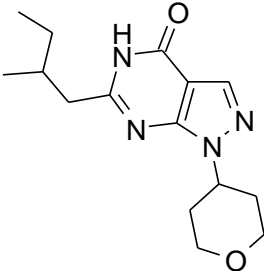
Приклад №	Структура
95	
96	
97	
98	
99	
100	

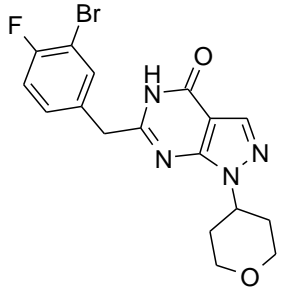
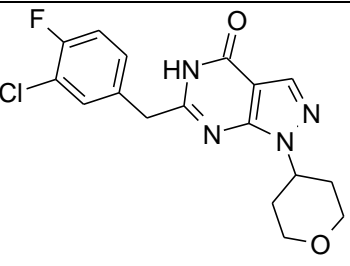
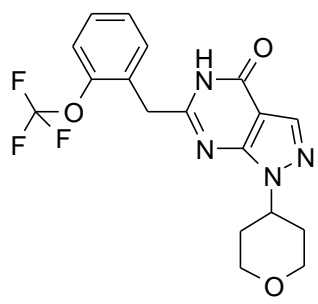
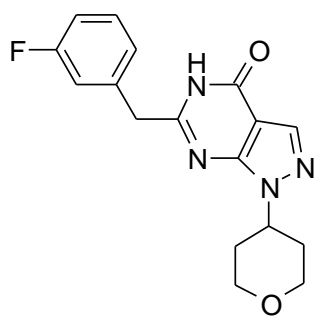
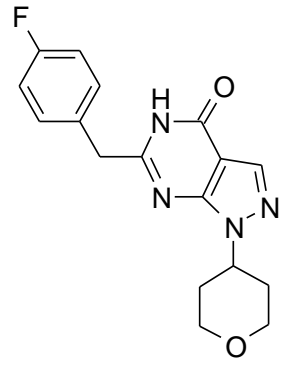
Приклад №	Структура
101	
102	
103	
104	
105	
106	

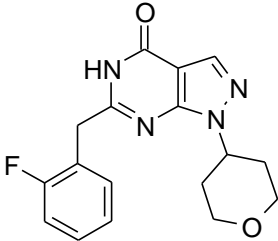
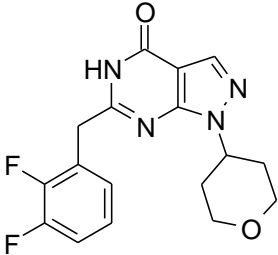
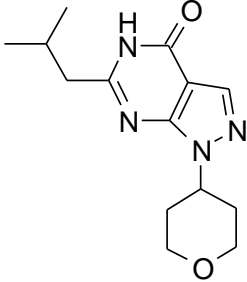
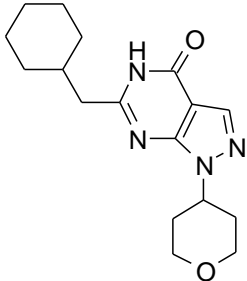
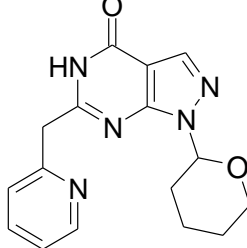
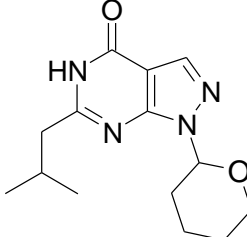
Приклад №	Структура
108	
111 та 118	
112 та 117	
113 та 116	
114 та 115	
119	
120	

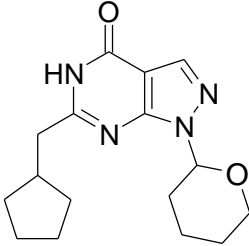
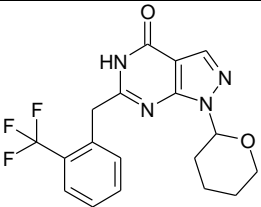
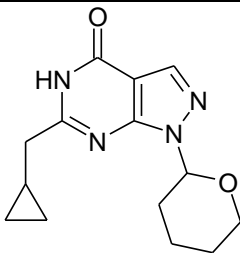
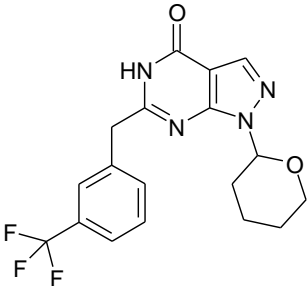
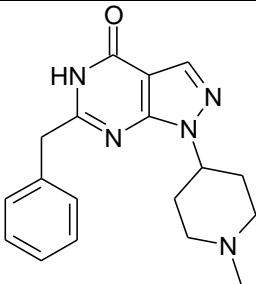
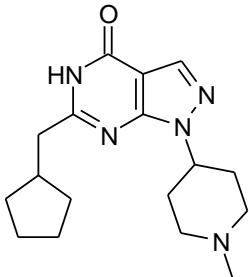
Приклад №	Структура
121	
122	
123	
124	
125	
126	

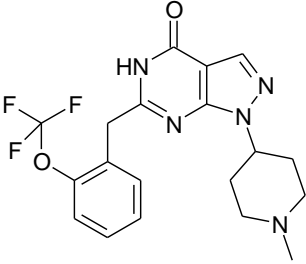
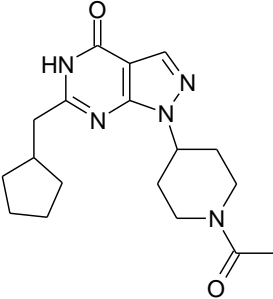
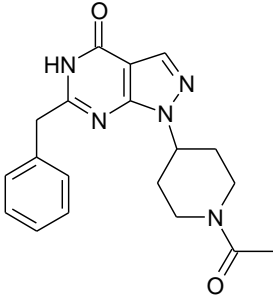
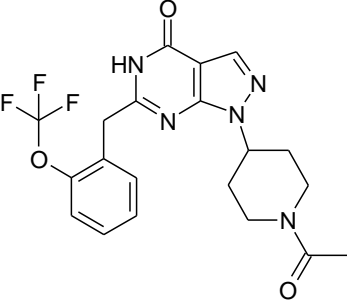
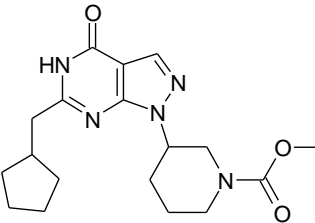
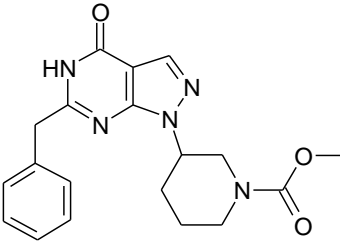
Приклад №	Структура
127	
128	
129	
130	
132-1	
132-2 і 132-5	

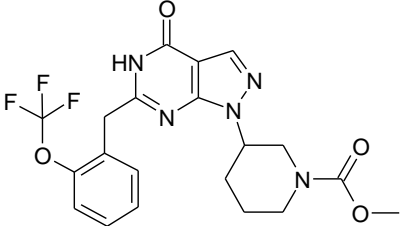
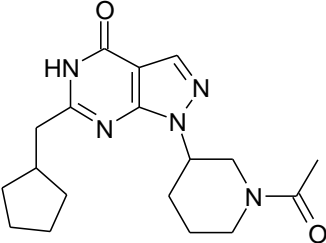
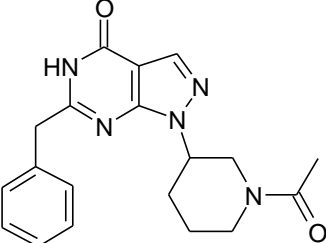
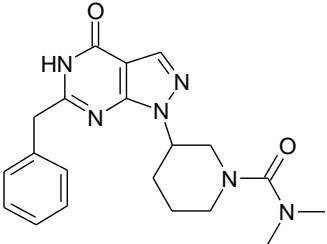
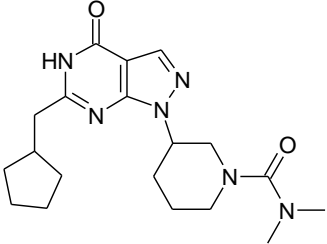
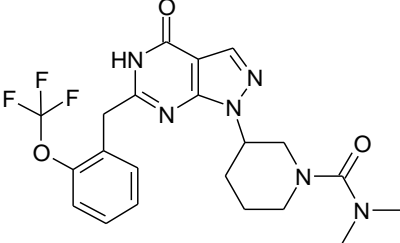
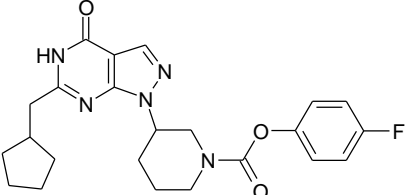
Приклад №	Структура
132-6 і 132-9	
132-7	
132-8	
133	
134	
135	

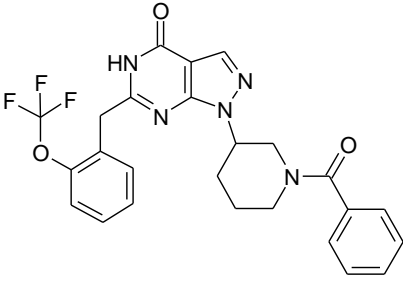
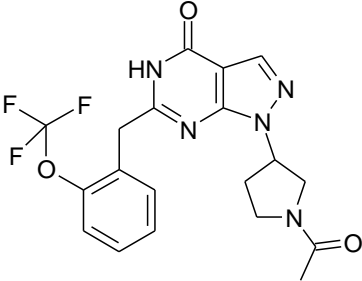
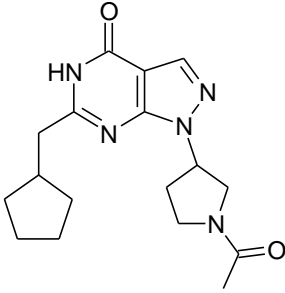
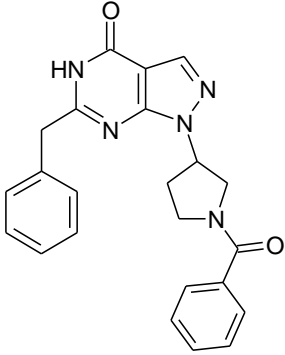
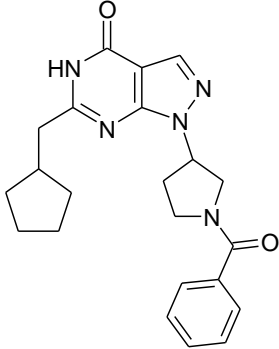
Приклад №	Структура
136	
137	
138	
139	
140	

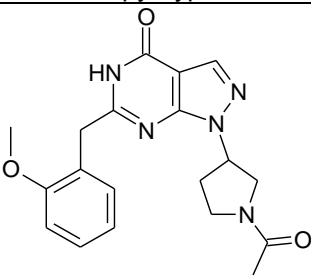
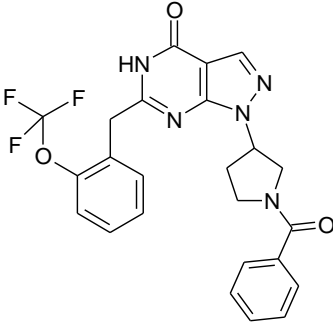
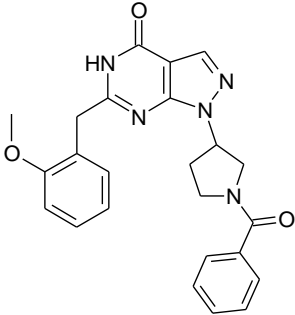
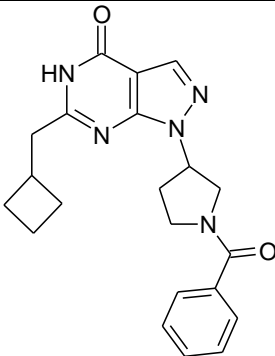
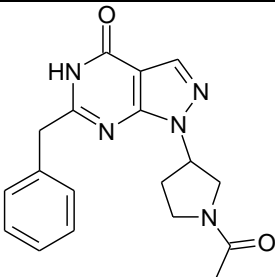
Приклад №	Структура
141	
142	
143	
144	
145	
146	

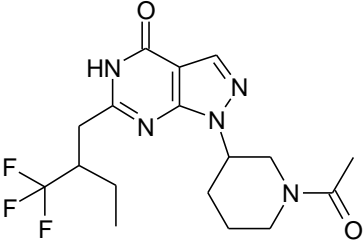
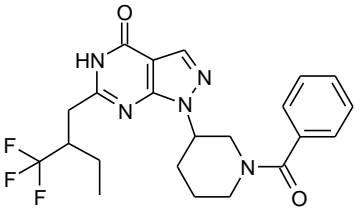
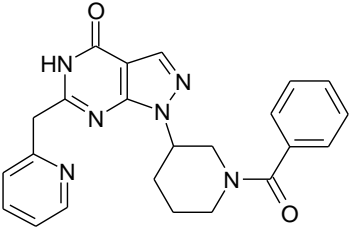
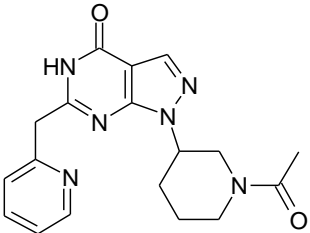
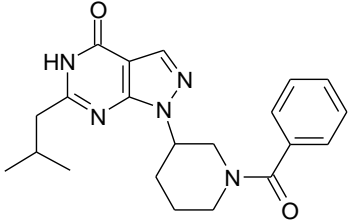
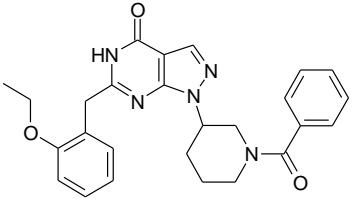
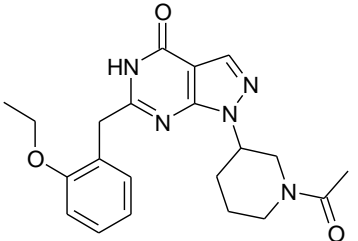
Приклад №	Структура
147	
147-1	
147-2	
147-3	
148	
149	

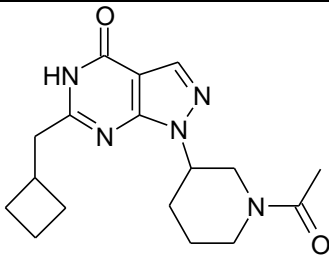
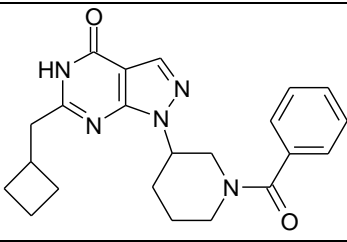
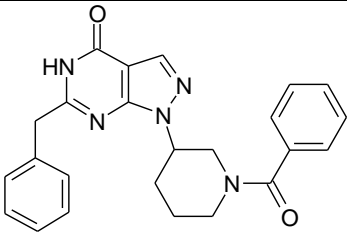
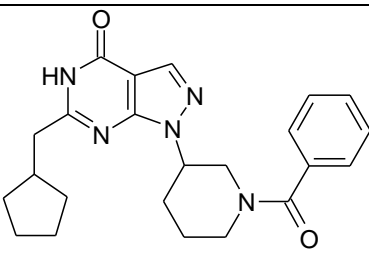
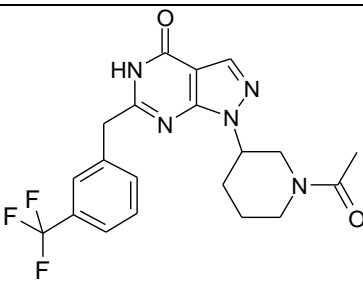
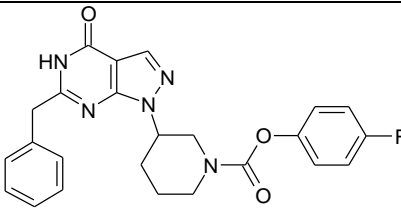
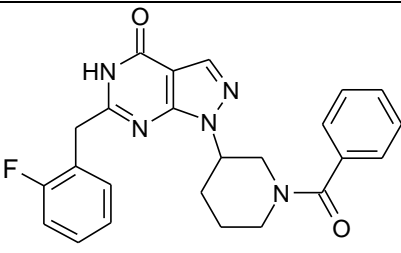
Приклад №	Структура
150	
151	
152	
153	
154	
155	

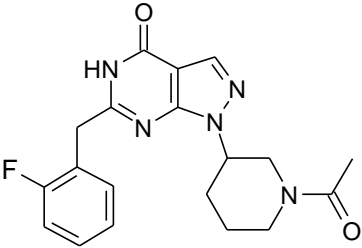
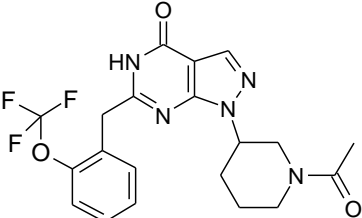
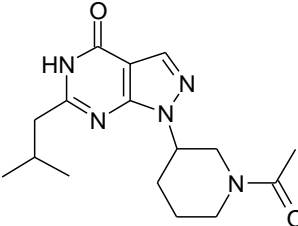
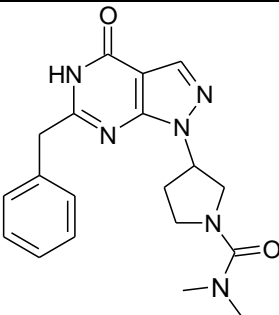
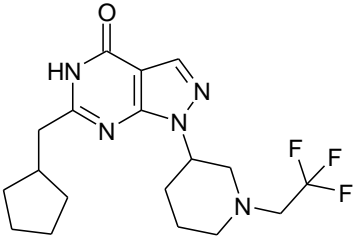
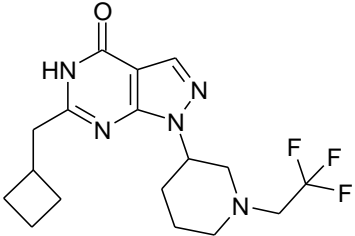
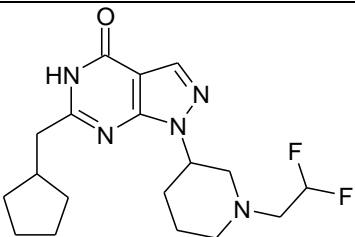
Приклад №	Структура
156	
157	
158	
159	
160	
161	
162	

Приклад №	Структура
163	
164	
165	
166	
167	

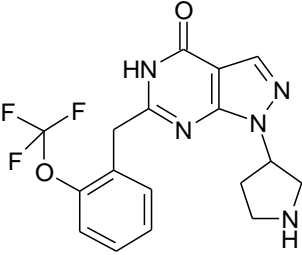
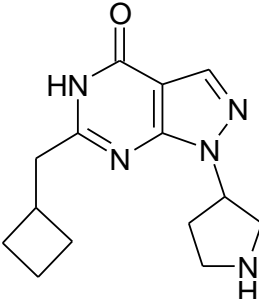
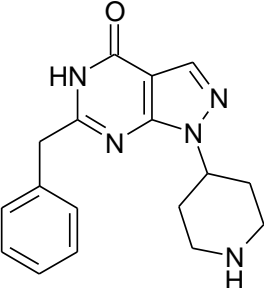
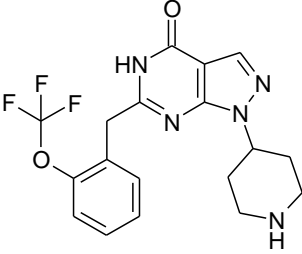
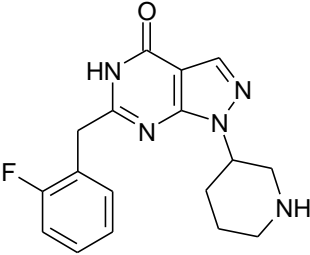
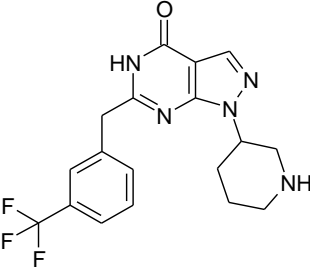
Приклад №	Структура
168	 <chem>COc1cccc(Cc2nc3c(nc(=O)[nH]3)n2)N4CCNC(=O)C4</chem>
169	 <chem>COc1cc(C(F)(F)F)ccc1Cc2nc3c(nc(=O)[nH]3)n2N4CCNC(=O)C4c5ccccc5</chem>
170	 <chem>COc1cccc(Cc2nc3c(nc(=O)[nH]3)n2)N4CCNC(=O)C4c5ccccc5</chem>
171	 <chem>C1CCC1Cc2nc3c(nc(=O)[nH]3)n2N4CCNC(=O)C4c5ccccc5</chem>
172	 <chem>c1ccccc1Cc2nc3c(nc(=O)[nH]3)n2N4CCNC(=O)C4</chem>

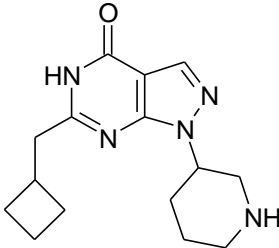
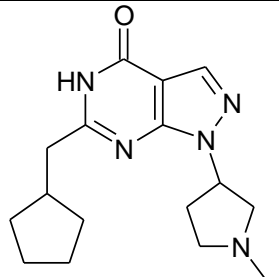
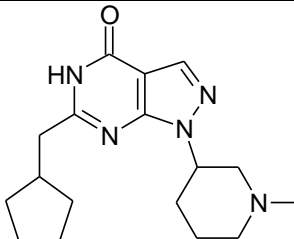
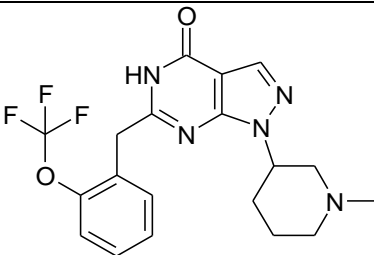
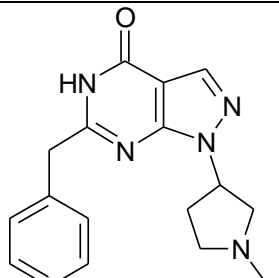
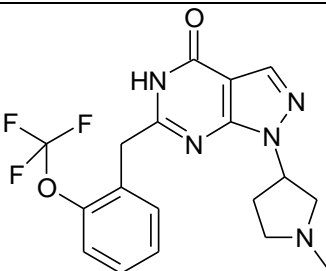
Приклад №	Структура
173	
174	
175	
176	
177	
178	
179	

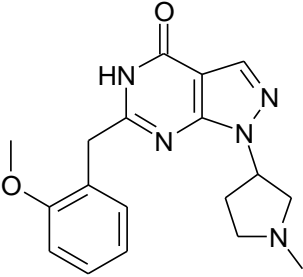
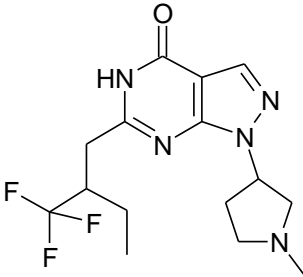
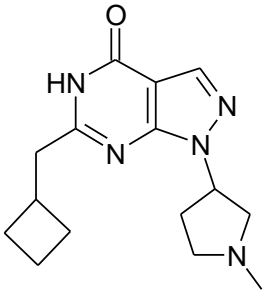
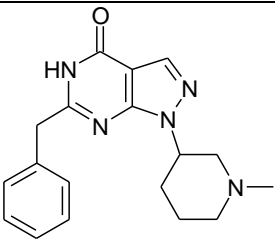
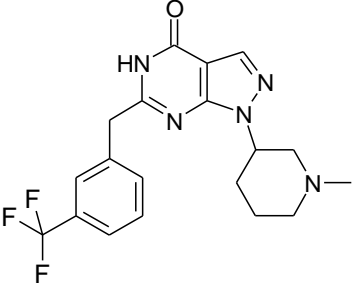
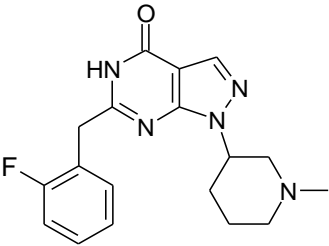
Приклад №	Структура
180	
181	
182	
183	
184	
185	
186	

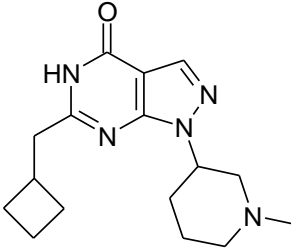
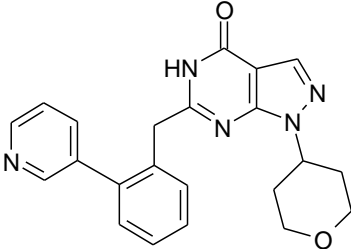
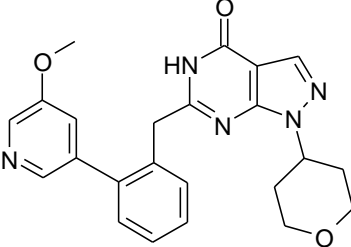
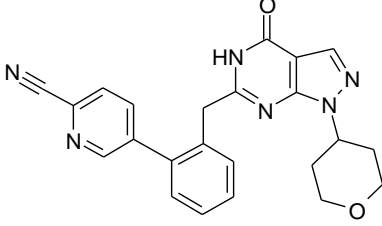
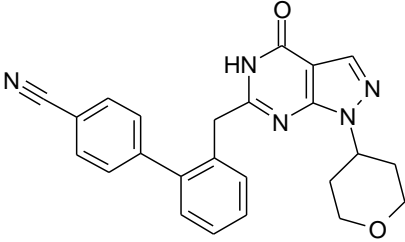
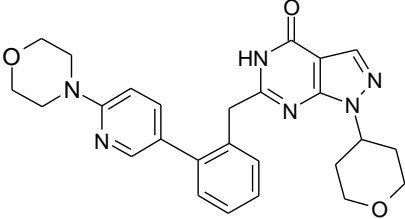
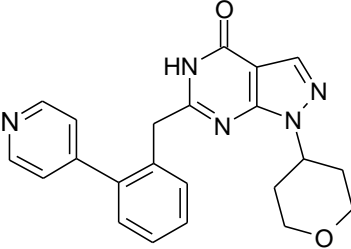
Приклад №	Структура
187	
188	
189	
190	
191	
192	
193	

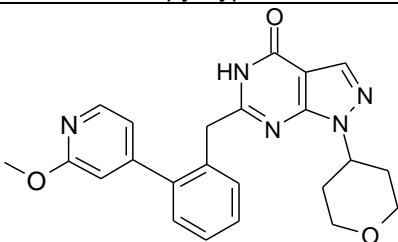
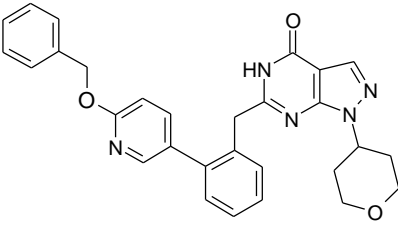
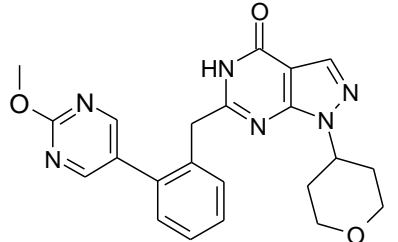
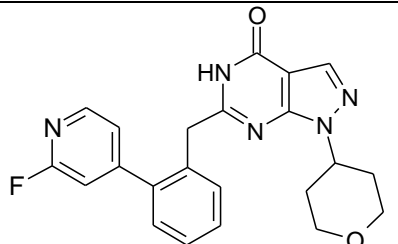
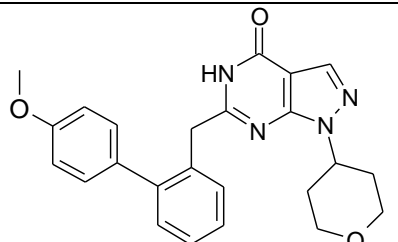
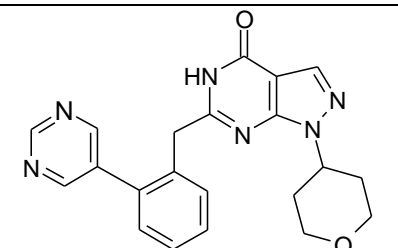
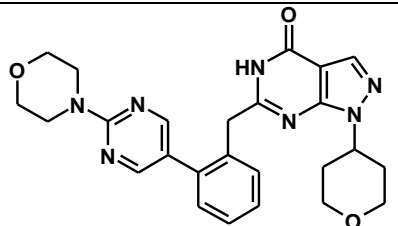
Приклад №	Структура
194	
195	
196	
197	
198	
199	

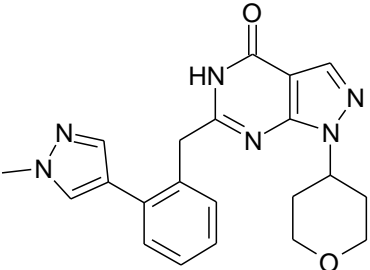
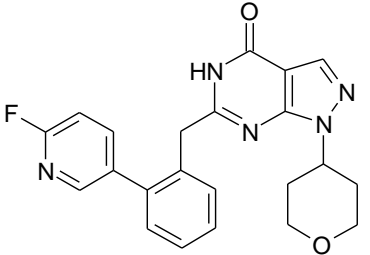
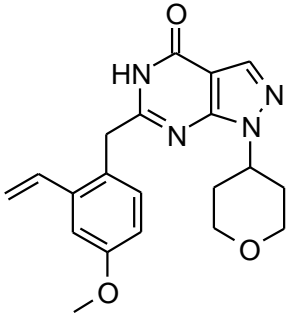
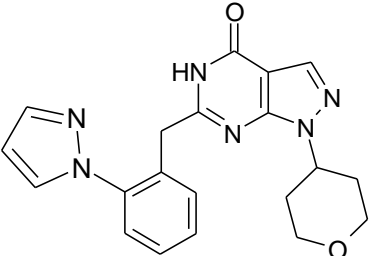
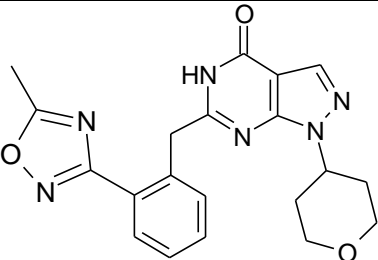
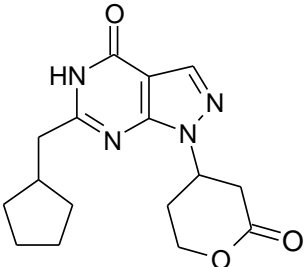
Приклад №	Структура
200	
201	
202	
203	
204	
205	

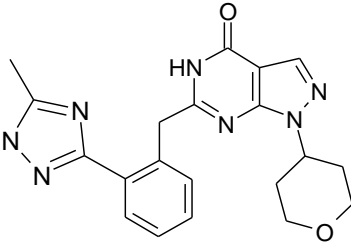
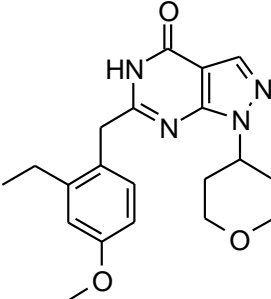
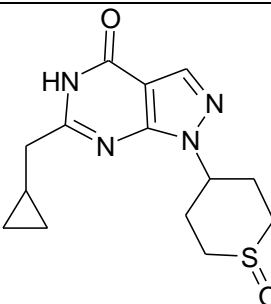
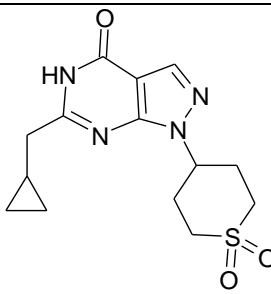
Приклад №	Структура
206	
207	
208	
209	
210	
211	

Приклад №	Структура
212	
213	
214	
215	
216	
217	

Приклад №	Структура
218	
219	
220	
221	
222	
223	
224	

Приклад №	Структура
225	
226	
227	
228	
229	
230	
230-1	

Приклад №	Структура
230-2	
230-3	
230-4	
231	
232	
233	

Приклад №	Структура
234	
235	
236	
237	

Ці 18 головних об'єктів даного винаходу, їхні підгрупи й деякі інші додаткові об'єкти даного винаходу перераховані, як елементи наведеної нижче матриці 0 і матриці I, в яких наведені позначення ($H_c^i R^{1,j} R^{2,k} R^{3,l} R^{4/5,m} R^{10,n}$), значення яких є такими, як визначено вище, тобто разом із загальною формулою I та іншими характеристиками, такими як x, y, як це описано відразу після зазначеної матриці 0 або матриці I.

У матриці 0 і матриці I у правому стовпці наведені варіанти здійснення ($H_c^i R^{1,j} R^{2,k} R^{3,l} R^{4/5,m} R^{10,n}$) даного винаходу загальної формули I, які вважаються кращими, незалежними й відокремлюваними один від іншого, тобто окремі об'єкти даного винаходу. У лівому стовпці наведені порядкові номери цих варіантів здійснення. Варіанти здійснення або елементи перераховані у порядку від менше кращих до більше кращих, ступінь переваги варіантів здійснення збільшується зі збільшенням порядкового номера. Це означає, що варіант здійснення, представлений матричним елементом в останньому рядку останнього стовпця матриці 0 або матриці I, є найбільше кращим варіантом здійснення, і варіанти здійснення матриці I, більше кращі, ніж варіанти здійснення матриці 0.

Об'єкти від 1 до 18 є головними об'єктами даного винаходу.

Матриця 0

Перший варіант здійснення цієї матриці 0, являє собою перший загальний об'єкт даного винаходу. Наступні варіанти здійснення є його підгрупами.

№	Варіант здійснення
M0-001	$\underline{Hc}^1 R^{1.0.1} R^{2.0.1} R^{3.1} R^{4/5.1} R^{10.0.1}$
M0-002	$\underline{Hc}^2 R^{1.0.2} R^{2.3} R^{3.2} R^{4/5.2} R^{10.0.2}$
M0-003	$\underline{Hc}^2 R^{1.0.2} R^{2.3} R^{3.3} R^{4/5.2} R^{10.0.2}$
M0-004	$\underline{Hc}^3 R^{1.0.2} R^{2.3} R^{3.2} R^{4/5.3} R^{10.0.3}$
M0-005	$\underline{Hc}^3 R^{1.0.2} R^{2.3} R^{3.3} R^{4/5.3} R^{10.0.3}$
M0-006	$\underline{Hc}^{7.0} R^{1.0.1} R^{2.0.1} R^{3.1} R^{4/5.1} R^{10.0.1}$
M0-007	$\underline{Hc}^{7.0} R^{1.0.2} R^{2.1} R^{3.1} R^{4/5.2} R^{10.0.2}$
M0-008	$\underline{Hc}^{7.0} R^{1.0.2} R^{2.2} R^{3.2} R^{4/5.2} R^{10.0.2}$
M0-009	$\underline{Hc}^{7.0} R^{1.0.2} R^{2.3} R^{3.2} R^{4/5.2} R^{10.0.2}$
M0-010	$\underline{Hc}^{7.0} R^{1.0.2} R^{2.4} R^{3.2} R^{4/5.2} R^{10.0.2}$
M0-011	$\underline{Hc}^{7.0} R^{1.0.2} R^{2.5} R^{3.2} R^{4/5.3} R^{10.0.4}$
M0-012	$\underline{Hc}^{7.0} R^{1.0.2} R^{2.5} R^{3.3} R^{4/5.3} R^{10.0.4}$
M0-013	$\underline{Hc}^{7.0} R^{1.0.3} R^{2.5} R^{3.2} R^{4/5.3} R^{10.0.4}$
M0-014	$\underline{Hc}^{7.0} R^{1.0.3} R^{2.5} R^{3.3} R^{4/5.3} R^{10.0.4}$
M0-015	$\underline{Hc}^{7.0} R^{1.0.3} R^{2.5} R^{3.2} R^{4/5.3} R^{10.0.5}$
M0-016	$\underline{Hc}^{7.0} R^{1.0.3} R^{2.5} R^{3.3} R^{4/5.3} R^{10.0.5}$
M0-017	$\underline{Hc}^{7.0} R^{1.0.4} R^{2.5} R^{3.2} R^{4/5.3}$
M0-018	$\underline{Hc}^{7.1} R^{1.0.1} R^{2.0.1} R^{3.1} R^{4/5.1} R^{10.0.1}$
M0-019	$\underline{Hc}^{7.1} R^{1.0.2} R^{2.2} R^{3.2} R^{4/5.2} R^{10.0.2}$
M0-020	$\underline{Hc}^{7.1} R^{1.0.2} R^{2.3} R^{3.2} R^{4/5.2} R^{10.0.2}$
M0-021	$\underline{Hc}^{7.1} R^{1.0.2} R^{2.5} R^{3.2} R^{4/5.3} R^{10.0.4}$
M0-022	$\underline{Hc}^{7.1} R^{1.0.2} R^{2.5} R^{3.3} R^{4/5.3} R^{10.0.4}$
M0-023	$\underline{Hc}^{7.1} R^{1.0.3} R^{2.5} R^{3.2} R^{4/5.3} R^{10.0.4}$
M0-024	$\underline{Hc}^{7.1} R^{1.0.3} R^{2.5} R^{3.2} R^{4/5.3} R^{10.0.5}$
M0-025	$\underline{Hc}^{7.1} R^{1.0.3} R^{2.5} R^{3.3} R^{4/5.3} R^{10.0.5}$
M0-026	$\underline{Hc}^{7.1} R^{1.0.4} R^{2.5} R^{3.2} R^{4/5.3}$
M0-027	$\underline{Hc}^{7.1} R^{1.0.4} R^{2.5} R^{3.3} R^{4/5.3}$
M0-028	$\underline{Hc}^8 R^{1.0.1} R^{2.0.1} R^{3.1} R^{4/5.1} R^{10.0.1}$
M0-029	$\underline{Hc}^8 R^{1.0.2} R^{2.3} R^{3.2} R^{4/5.2} R^{10.0.2}$
M0-030	$\underline{Hc}^8 R^{1.0.2} R^{2.5} R^{3.2} R^{4/5.3} R^{10.0.4}$
M0-031	$\underline{Hc}^8 R^{1.0.2} R^{2.5} R^{3.3} R^{4/5.3} R^{10.0.4}$
M0-032	$\underline{Hc}^8 R^{1.0.3} R^{2.5} R^{3.2} R^{4/5.3} R^{10.0.4}$
M0-033	$\underline{Hc}^8 R^{1.0.3} R^{2.5} R^{3.3} R^{4/5.3} R^{10.0.4}$
M0-034	$\underline{Hc}^8 R^{1.0.3} R^{2.5} R^{3.2} R^{4/5.3} R^{10.0.5}$
M0-035	$\underline{Hc}^8 R^{1.0.3} R^{2.5} R^{3.3} R^{4/5.3} R^{10.0.5}$
M0-036	$\underline{Hc}^8 R^{1.0.4} R^{2.5} R^{3.2} R^{4/5.3}$
M0-037	$\underline{Hc}^8 R^{1.0.4} R^{2.5} R^{3.3} R^{4/5.3}$
M0-038	$\underline{Hc}^9 R^{1.0.1} R^{2.0.1} R^{3.1} R^{4/5.1} R^{10.0.1}$
M0-039	$\underline{Hc}^9 R^{1.0.2} R^{2.3} R^{3.2} R^{4/5.2} R^{10.0.2}$
M0-040	$\underline{Hc}^9 R^{1.0.2} R^{2.5} R^{3.2} R^{4/5.3} R^{10.0.4}$
M0-041	$\underline{Hc}^9 R^{1.0.2} R^{2.5} R^{3.3} R^{4/5.3} R^{10.0.4}$
M0-042	$\underline{Hc}^9 R^{1.0.3} R^{2.5} R^{3.2} R^{4/5.3} R^{10.0.4}$
M0-043	$\underline{Hc}^9 R^{1.0.3} R^{2.5} R^{3.3} R^{4/5.3} R^{10.0.4}$
M0-044	$\underline{Hc}^9 R^{1.0.3} R^{2.5} R^{3.2} R^{4/5.3} R^{10.0.5}$
M0-045	$\underline{Hc}^9 R^{1.0.3} R^{2.5} R^{3.3} R^{4/5.3} R^{10.0.5}$
M0-046	$\underline{Hc}^9 R^{1.0.4} R^{2.5} R^{3.2} R^{4/5.3}$
M0-047	$\underline{Hc}^9 R^{1.0.4} R^{2.5} R^{3.3} R^{4/5.3}$
M0-048	$\underline{Hc}^9 R^{1.4} R^{2.4} R^{3.2} R^{4/5.2} R^{10.4}$
M0-049	$\underline{Hc}^9 R^{1.4} R^{2.4} R^{3.2} R^{4/5.3} R^{10.4}$
M0-050	$\underline{Hc}^9 R^{1.4} R^{2.4} R^{3.3} R^{4/5.2} R^{10.4}$
M0-051	$\underline{Hc}^9 R^{1.4} R^{2.4} R^{3.3} R^{4/5.3} R^{10.4}$
M0-052	$\underline{Hc}^{10} R^{1.0.1} R^{2.0.1} R^{3.1} R^{4/5.1} R^{10.0.1}$
M0-053	$\underline{Hc}^{10} R^{1.0.2} R^{2.3} R^{3.2} R^{4/5.2} R^{10.0.2}$
M0-054	$\underline{Hc}^{10} R^{1.0.2} R^{2.5} R^{3.2} R^{4/5.3} R^{10.0.4}$
M0-055	$\underline{Hc}^{10} R^{1.0.2} R^{2.5} R^{3.3} R^{4/5.3} R^{10.0.4}$
M0-056	$\underline{Hc}^{10} R^{1.0.3} R^{2.5} R^{3.2} R^{4/5.3} R^{10.0.4}$

№	Варіант здійснення
M0-057	$\text{Hc}^{10} \text{R}^{1.0.3} \text{R}^{2.5} \text{R}^{3.3} \text{R}^{4/5.3} \text{R}^{10.0.4}$
M0-058	$\text{Hc}^{10} \text{R}^{1.0.3} \text{R}^{2.5} \text{R}^{3.2} \text{R}^{4/5.3} \text{R}^{10.0.5}$
M0-059	$\text{Hc}^{10} \text{R}^{1.0.3} \text{R}^{2.5} \text{R}^{3.3} \text{R}^{4/5.3} \text{R}^{10.0.5}$
M0-060	$\text{Hc}^{10} \text{R}^{1.0.4} \text{R}^{2.5} \text{R}^{3.2} \text{R}^{4/5.3}$
M0-061	$\text{Hc}^{10} \text{R}^{1.0.4} \text{R}^{2.5} \text{R}^{3.3} \text{R}^{4/5.3}$
M0-062	$\text{Hc}^{10} \text{R}^{1.4} \text{R}^{2.4} \text{R}^{3.2} \text{R}^{4/5.2}$
M0-063	$\text{Hc}^{10} \text{R}^{1.4} \text{R}^{2.4} \text{R}^{3.2} \text{R}^{4/5.3}$
M0-064	$\text{Hc}^{10} \text{R}^{1.4} \text{R}^{2.4} \text{R}^{3.3} \text{R}^{4/5.2}$
M0-065	$\text{Hc}^{10} \text{R}^{1.4} \text{R}^{2.5} \text{R}^{3.2} \text{R}^{4/5.3}$
M0-066	$\text{Hc}^{10} \text{R}^{1.4} \text{R}^{2.5} \text{R}^{3.3} \text{R}^{4/5.3}$

де для кожного варіанта здійснення матриці 0:

x незалежно один від іншого = 0, 1, 2, 3 або 4, переважно x=0, 1 або 2; переважно дорівнює 0 або 1, більше переважно, якщо x=0:

у незалежно один від іншого y=0 або 1; більше переважно, якщо y=0, де конкретні визначення для варіантів здійснення матриці є переважними;

та їх фармацевтично прийнятні солі й/або сольвати,

і за умови, що для кожного варіанта здійснення матриці 0, до якого відноситься ця умова, таких як варіанти здійснення, які включають Hc , визначене за допомогою Hc^1 або Hc^3 , який полягає у тому, що якщо Hc означає оксетаніл, що приєднаний за допомогою атома вуглецю, наступного за атомом кисню оксетанілу, то у зазначеного атома вуглецю немає замісника, приєднаного за допомогою містка $-\text{CH}_2-$.

Повинно бути очевидно, що якщо x і/або y=0, то Hc є незаміщеним, тобто відповідні валентності кільцевих атомів зайняті атомами водню.

У випадку, якщо R^{10} у матриці 0 визначений у недостатньому ступені, то він повинен означати $\text{R}^{10.0.4}$ або $\text{R}^{10.0.5}$, переважно $\text{R}^{10.0.5}$.

Матриця I:

№	Варіант здійснення
MI-001	$\text{Hc}^1 \text{R}^{1.1} \text{R}^{2.1} \text{R}^{3.1} \text{R}^{4/5.1} \text{R}^{10.1}$
MI-002	$\text{Hc}^2 \text{R}^{1.1} \text{R}^{2.1} \text{R}^{3.1} \text{R}^{4/5.1} \text{R}^{10.1}$
MI-003	$\text{Hc}^2 \text{R}^{1.2} \text{R}^{2.3} \text{R}^{3.2} \text{R}^{4/5.2} \text{R}^{10.2}$
MI-004	$\text{Hc}^2 \text{R}^{1.2} \text{R}^{2.3} \text{R}^{3.3} \text{R}^{4/5.2} \text{R}^{10.2}$
MI-005	$\text{Hc}^3 \text{R}^{1.1} \text{R}^{2.1} \text{R}^{3.1} \text{R}^{4/5.1} \text{R}^{10.1}$
MI-006	$\text{Hc}^3 \text{R}^{1.2} \text{R}^{2.1} \text{R}^{3.1} \text{R}^{4/5.1} \text{R}^{10.1}$
MI-007	$\text{Hc}^3 \text{R}^{1.2} \text{R}^{2.2} \text{R}^{3.2} \text{R}^{4/5.2} \text{R}^{10.2}$
MI-008	$\text{Hc}^3 \text{R}^{1.2} \text{R}^{2.3} \text{R}^{3.2} \text{R}^{4/5.3} \text{R}^{10.3}$
MI-009	$\text{Hc}^3 \text{R}^{1.2} \text{R}^{2.3} \text{R}^{3.3} \text{R}^{4/5.3} \text{R}^{10.3}$
MI-010	$\text{Hc}^3 \text{R}^{1.2} \text{R}^{2.4} \text{R}^{3.2} \text{R}^{4/5.3} \text{R}^{10.4}$
MI-011	$\text{Hc}^3 \text{R}^{1.2} \text{R}^{2.5} \text{R}^{3.2} \text{R}^{4/5.3} \text{R}^{10.4}$
MI-012	$\text{Hc}^3 \text{R}^{1.2} \text{R}^{2.5} \text{R}^{3.3} \text{R}^{4/5.3} \text{R}^{10.4}$
MI-013	$\text{Hc}^3 \text{R}^{1.3} \text{R}^{2.1} \text{R}^{3.1} \text{R}^{4/5.1} \text{R}^{10.1}$
MI-014	$\text{Hc}^3 \text{R}^{1.3} \text{R}^{2.2} \text{R}^{3.2} \text{R}^{4/5.2} \text{R}^{10.2}$
MI-015	$\text{Hc}^3 \text{R}^{1.3} \text{R}^{2.3} \text{R}^{3.2} \text{R}^{4/5.3} \text{R}^{10.3}$
MI-016	$\text{Hc}^3 \text{R}^{1.3} \text{R}^{2.4} \text{R}^{3.2} \text{R}^{4/5.3} \text{R}^{10.4}$
MI-017	$\text{Hc}^3 \text{R}^{1.3} \text{R}^{2.4} \text{R}^{3.3} \text{R}^{4/5.3} \text{R}^{10.4}$
MI-018	$\text{Hc}^3 \text{R}^{1.3} \text{R}^{2.5} \text{R}^{3.2} \text{R}^{4/5.3}$
MI-019	$\text{Hc}^3 \text{R}^{1.3} \text{R}^{2.5} \text{R}^{3.3} \text{R}^{4/5.3}$
MI-020	$\text{Hc}^3 \text{R}^{1.4} \text{R}^{2.1} \text{R}^{3.1} \text{R}^{4/5.1} \text{R}^{10.1}$
MI-021	$\text{Hc}^3 \text{R}^{1.4} \text{R}^{2.2} \text{R}^{3.2} \text{R}^{4/5.2} \text{R}^{10.2}$
MI-022	$\text{Hc}^3 \text{R}^{1.4} \text{R}^{2.3} \text{R}^{3.2} \text{R}^{4/5.3} \text{R}^{10.3}$
MI-023	$\text{Hc}^3 \text{R}^{1.4} \text{R}^{2.4} \text{R}^{3.2} \text{R}^{4/5.3} \text{R}^{10.4}$
MI-024	$\text{Hc}^3 \text{R}^{1.4} \text{R}^{2.4} \text{R}^{3.3} \text{R}^{4/5.3} \text{R}^{10.4}$
MI-025	$\text{Hc}^3 \text{R}^{1.4} \text{R}^{2.5} \text{R}^{3.2} \text{R}^{4/5.3}$
MI-026	$\text{Hc}^3 \text{R}^{1.4} \text{R}^{2.5} \text{R}^{3.3} \text{R}^{4/5.3}$
MI-027	$\text{Hc}^4 \text{R}^{1.1} \text{R}^{2.1} \text{R}^{3.1} \text{R}^{4/5.1} \text{R}^{10.1}$
MI-028	$\text{Hc}^4 \text{R}^{1.2} \text{R}^{2.1} \text{R}^{3.1} \text{R}^{4/5.1} \text{R}^{10.1}$

№	Варіант здійснення
MI-029	$Hc^4 R^{1.2} R^{2.2} R^{3.2} R^{4/5.2} R^{10.2}$
MI-030	$Hc^4 R^{1.2} R^{2.3} R^{3.2} R^{4/5.3} R^{10.3}$
MI-031	$Hc^4 R^{1.2} R^{2.4} R^{3.2} R^{4/5.3} R^{10.4}$
MI-032	$Hc^4 R^{1.2} R^{2.5} R^{3.2} R^{4/5.3} R^{10.4}$
MI-033	$Hc^4 R^{1.2} R^{2.1} R^{3.1} R^{4/5.1} R^{10.1}$
MI-034	$Hc^4 R^{1.2} R^{2.2} R^{3.2} R^{4/5.2} R^{10.2}$
MI-035	$Hc^4 R^{1.2} R^{2.3} R^{3.2} R^{4/5.3} R^{10.3}$
MI-036	$Hc^4 R^{1.2} R^{2.4} R^{3.2} R^{4/5.3} R^{10.4}$
MI-037	$Hc^4 R^{1.2} R^{2.4} R^{3.3} R^{4/5.3} R^{10.4}$
MI-038	$Hc^4 R^{1.2} R^{2.5} R^{3.2} R^{4/5.3} R^{10.4}$
MI-039	$Hc^4 R^{1.2} R^{2.5} R^{3.3} R^{4/5.3} R^{10.4}$
MI-040	$Hc^4 R^{1.3} R^{2.1} R^{3.1} R^{4/5.1} R^{10.1}$
MI-041	$Hc^4 R^{1.3} R^{2.2} R^{3.2} R^{4/5.2} R^{10.2}$
MI-042	$Hc^4 R^{1.3} R^{2.3} R^{3.2} R^{4/5.3} R^{10.3}$
MI-043	$Hc^4 R^{1.3} R^{2.3} R^{3.3} R^{4/5.3} R^{10.3}$
MI-044	$Hc^4 R^{1.3} R^{2.4} R^{3.2} R^{4/5.3} R^{10.4}$
MI-045	$Hc^4 R^{1.3} R^{2.4} R^{3.3} R^{4/5.3} R^{10.4}$
MI-046	$Hc^4 R^{1.3} R^{2.5} R^{3.2} R^{4/5.3}$
MI-047	$Hc^4 R^{1.3} R^{2.5} R^{3.3} R^{4/5.3}$
MI-048	$Hc^4 R^{1.4} R^{2.1} R^{3.1} R^{4/5.1} R^{10.1}$
MI-049	$Hc^4 R^{1.4} R^{2.2} R^{3.2} R^{4/5.2} R^{10.2}$
MI-050	$Hc^4 R^{1.4} R^{2.3} R^{3.2} R^{4/5.3} R^{10.3}$
MI-051	$Hc^4 R^{1.4} R^{2.4} R^{3.2} R^{4/5.3} R^{10.4}$
MI-052	$Hc^4 R^{1.4} R^{2.4} R^{3.3} R^{4/5.3} R^{10.4}$
MI-053	$Hc^4 R^{1.4} R^{2.5} R^{3.2} R^{4/5.3}$
MI-054	$Hc^4 R^{1.4} R^{2.5} R^{3.3} R^{4/5.3}$
MI-055	$Hc^{7.1} R^{1.1} R^{2.1} R^{3.1} R^{4/5.1} R^{10.1}$
MI-056	$Hc^{7.1} R^{1.2} R^{2.1} R^{3.1} R^{4/5.1} R^{10.1}$
MI-057	$Hc^{7.1} R^{1.2} R^{2.2} R^{3.2} R^{4/5.2} R^{10.2}$
MI-058	$Hc^{7.1} R^{1.2} R^{2.3} R^{3.2} R^{4/5.3} R^{10.3}$
MI-059	$Hc^{7.1} R^{1.2} R^{2.3} R^{3.3} R^{4/5.3} R^{10.3}$
MI-060	$Hc^{7.1} R^{1.2} R^{2.4} R^{3.2} R^{4/5.3} R^{10.4}$
MI-061	$Hc^{7.1} R^{1.2} R^{2.4} R^{3.3} R^{4/5.3} R^{10.4}$
MI-062	$Hc^{7.1} R^{1.2} R^{2.5} R^{3.2} R^{4/5.3} R^{10.4}$
MI-063	$Hc^{7.1} R^{1.2} R^{2.5} R^{3.3} R^{4/5.3} R^{10.4}$
MI-064	$Hc^{7.1} R^{1.3} R^{2.1} R^{3.1} R^{4/5.1} R^{10.1}$
MI-065	$Hc^{7.1} R^{1.3} R^{2.2} R^{3.2} R^{4/5.2} R^{10.2}$
MI-066	$Hc^{7.1} R^{1.3} R^{2.3} R^{3.2} R^{4/5.3} R^{10.3}$
MI-067	$Hc^{7.1} R^{1.3} R^{2.3} R^{3.3} R^{4/5.3} R^{10.3}$
MI-068	$Hc^{7.1} R^{1.3} R^{2.4} R^{3.2} R^{4/5.3} R^{10.4}$
MI-069	$Hc^{7.1} R^{1.3} R^{2.4} R^{3.3} R^{4/5.3} R^{10.4}$
MI-070	$Hc^{7.1} R^{1.3} R^{2.5} R^{3.2} R^{4/5.3}$
MI-071	$Hc^{7.1} R^{1.3} R^{2.5} R^{3.3} R^{4/5.3}$
MI-072	$Hc^{7.1} R^{1.4} R^{2.1} R^{3.1} R^{4/5.1} R^{10.1}$
MI-073	$Hc^{7.1} R^{1.4} R^{2.2} R^{3.2} R^{4/5.2} R^{10.2}$
MI-074	$Hc^{7.1} R^{1.4} R^{2.3} R^{3.2} R^{4/5.3} R^{10.3}$
MI-075	$Hc^{7.1} R^{1.4} R^{2.3} R^{3.3} R^{4/5.3} R^{10.3}$
MI-076	$Hc^{7.1} R^{1.4} R^{2.4} R^{3.2} R^{4/5.3} R^{10.4}$
MI-077	$Hc^{7.1} R^{1.4} R^{2.4} R^{3.3} R^{4/5.3} R^{10.4}$
MI-078	$Hc^{7.1} R^{1.4} R^{2.5} R^{3.2} R^{4/5.34}$
MI-079	$Hc^{7.1} R^{1.4} R^{2.5} R^{3.3} R^{4/5.3}$
MI-080	$Hc^9 R^{1.2} R^{2.1} R^{3.1} R^{4/5.1} R^{10.1}$
MI-081	$Hc^9 R^{1.2} R^{2.2} R^{3.2} R^{4/5.2} R^{10.2}$
MI-082	$Hc^9 R^{1.2} R^{2.3} R^{3.2} R^{4/5.3} R^{10.3}$
MI-083	$Hc^9 R^{1.2} R^{2.3} R^{3.3} R^{4/5.3} R^{10.3}$
MI-084	$Hc^9 R^{1.2} R^{2.4} R^{3.2} R^{4/5.3} R^{10.4}$
MI-085	$Hc^9 R^{1.2} R^{2.4} R^{3.3} R^{4/5.3} R^{10.4}$

№	Варіант здійснення
MI-086	$\text{Hc}^8\text{R}^{1.2}\text{R}^{2.5}\text{R}^{3.2}\text{R}^{4/5.3}\text{R}^{10.4}$
MI-087	$\text{Hc}^8\text{R}^{1.2}\text{R}^{2.5}\text{R}^{3.3}\text{R}^{4/5.3}\text{R}^{10.4}$
MI-088	$\text{Hc}^8\text{R}^{1.3}\text{R}^{2.1}\text{R}^{3.1}\text{R}^{4/5.1}\text{R}^{10.1}$
MI-089	$\text{Hc}^8\text{R}^{1.3}\text{R}^{2.2}\text{R}^{3.2}\text{R}^{4/5.2}\text{R}^{10.2}$
MI-090	$\text{Hc}^8\text{R}^{1.3}\text{R}^{2.3}\text{R}^{3.2}\text{R}^{4/5.3}\text{R}^{10.3}$
MI-091	$\text{Hc}^8\text{R}^{1.3}\text{R}^{2.3}\text{R}^{3.3}\text{R}^{4/5.3}\text{R}^{10.3}$
MI-092	$\text{Hc}^8\text{R}^{1.3}\text{R}^{2.4}\text{R}^{3.2}\text{R}^{4/5.3}\text{R}^{10.4}$
MI-093	$\text{Hc}^8\text{R}^{1.3}\text{R}^{2.4}\text{R}^{3.3}\text{R}^{4/5.3}\text{R}^{10.4}$
MI-094	$\text{Hc}^8\text{R}^{1.3}\text{R}^{2.5}\text{R}^{3.2}\text{R}^{4/5.3}$
MI-095	$\text{Hc}^8\text{R}^{1.3}\text{R}^{2.5}\text{R}^{3.3}\text{R}^{4/5.3}$
MI-096	$\text{Hc}^8\text{R}^{1.4}\text{R}^{2.1}\text{R}^{3.1}\text{R}^{4/5.1}\text{R}^{10.1}$
MI-097	$\text{Hc}^8\text{R}^{1.4}\text{R}^{2.2}\text{R}^{3.2}\text{R}^{4/5.2}\text{R}^{10.2}$
MI-098	$\text{Hc}^8\text{R}^{1.4}\text{R}^{2.3}\text{R}^{3.2}\text{R}^{4/5.3}\text{R}^{10.3}$
MI-099	$\text{Hc}^8\text{R}^{1.4}\text{R}^{2.3}\text{R}^{3.3}\text{R}^{4/5.3}\text{R}^{10.3}$
MI-100	$\text{Hc}^8\text{R}^{1.4}\text{R}^{2.4}\text{R}^{3.2}\text{R}^{4/5.3}\text{R}^{10.4}$
MI-101	$\text{Hc}^8\text{R}^{1.4}\text{R}^{2.4}\text{R}^{3.3}\text{R}^{4/5.3}\text{R}^{10.4}$
MI-102	$\text{Hc}^8\text{R}^{1.4}\text{R}^{2.5}\text{R}^{3.2}\text{R}^{4/5.3}$
MI-103	$\text{Hc}^8\text{R}^{1.4}\text{R}^{2.5}\text{R}^{3.3}\text{R}^{4/5.3}$

де для кожного варіанта здійснення матриці I:

x незалежно один від іншого дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4, переважно x=0, 1 або 2;

y незалежно один від іншого y=0 або 1;

та їх фармацевтично прийнятні солі й/або сольвати

і за умови, що для кожного варіанта здійснення матриці 0, до якого відноситься ця умова, таких як варіанти здійснення, які включають Hc , визначене за допомогою Hc^1 або Hc^3 , який полягає у тому, що якщо Hc означає оксетаніл, що приєднаний за допомогою атома вуглецю, наступного за атомом кисню оксетанілу, то у зазначеного атома вуглецю немає замісника, приєднаного за допомогою містка $-\text{CH}_2-$.

Повинно бути очевидно, що, якщо x і/або y=0, то Hc є незаміщеним, тобто відповідні валентності кільцевих атомів зайняті атомами водню.

У випадку, якщо R^{10} у матриці I визначений у недостатньому ступені, то він повинен означати $\text{R}^{10.4}$.

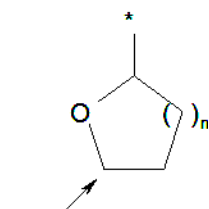
Додаткові варіанти здійснення даного винаходу й підгрупа об'єктів 1-17 і варіанти здійснення матриці 0 або матриці I

Нижче наведені додаткові варіанти здійснення даного винаходу. Кожний з них є незалежним і відокремлюваним один від іншого, тобто є окремим об'єктом даного винаходу.

Додатково відзначені варіанти здійснення $(\text{Hc}^5\text{R}^{1.0.1}\text{R}^{2.0.1}\text{R}^{3.1}\text{R}^{4/5.1}\text{R}^{10.0.1})$ і $(\text{Hc}^6\text{R}^{1.0.1}\text{R}^{2.0.1}\text{R}^{3.1}\text{R}^{4/5.1}\text{R}^{10.0.1})$, а інші характеристики є такими, як зазначено для елементів матриці I.

а.) Підгрупа об'єктів 1-17 і варіанти здійснення матриці 0 або I і значення R^2

(а.1.1) В одній окремій і незалежній підгрупі варіантів здійснення даного винаходу її варіанти здійснення відповідають кожному з об'єктів 1-17 і кожному з варіантів здійснення матриці 0 і матриці I, в якому Hc у групі $\text{Hc}[\text{R}^2]_x[\text{R}^3]_y$ може являти собою групу, що описується наступною формулою D1



(D1)

в якій * означає положення приєднання до піразольної групи у загальній формулі I і n=0, 1, 2 або 3, за тим виключенням, що у цій підгрупі у жодному варіанті здійснення у положенні ** не міститься R^2 , що включає групу $-\text{CH}_2-$, за допомогою якої R^2 приєднаний у зазначеному положенні **.

Ця підгрупа називається "підгрупою а.1.1".

(а.1.2) В одній окремій і незалежній підгрупі варіантів здійснення даного винаходу її варіанти здійснення відповідають кожному з об'єктів 1-17 і кожному з варіантів здійснення матриці 0 і матриці I, в якому $\underline{\text{Hc}}$ у групі $\underline{\text{Hc}}[\text{R}^2]_x[\text{R}^3]_y$ може являти собою групу, що описується наступною формулою D1

5



в якій * означає положення приєднання до піразольної групи у загальній формулі I і $n=0, 1, 2$ або 3; за тим виключенням, що у цій підгрупі у жодному варіанті здійснення у положенні ** не міститься R^2 або R^3 , що не означає H.

10 Ця підгрупа називається "підгрупою а.1.2".

(а.2.1) В одній окремій і незалежній підгрупі варіантів здійснення даного винаходу її варіанти здійснення відповідають кожному з об'єктів 1-17 і кожному з варіантів здійснення матриці 0 і матриці I, в якому $\underline{\text{Hc}}$ у групі $\underline{\text{Hc}}[\text{R}^2]_x[\text{R}^3]_y$ може являти собою групу, що описується наступною формулою D1-2

15



в якій * означає положення приєднання до піразольної групи у загальній формулі I і $n=1, 2$ або 3 і в якій Z^1 вибраний з групи, що включає N, O і $\text{S}(\text{O})_r$, де $r=0, 1, 2$ і Z^2 вибраний з групи, що включає C, N, O і $\text{S}(\text{O})_r$, де $r=0, 1, 2$, у всіх випадках можливі валентності Z^1 або Z^2 , що залишилися, зайняті за допомогою H або, як у цьому випадку, можуть бути зайняті за допомогою R^2 або R^3 ,

20

за тим виключенням, що у цій підгрупі у жодному варіанті здійснення у положенні ** не міститься R^2 , що включає необов'язково заміщену групу $-\text{CH}_2-$ за допомогою якої цей R^2 приєднаний у зазначеному положенні **:

25 Ця підгрупа називається "підгрупою а.2.1".

(а.2.2) В одній окремій і незалежній підгрупі варіантів здійснення даного винаходу її варіанти здійснення відповідають кожному з об'єктів 1-17 і кожному з варіантів здійснення матриці 0 і матриці I, в якому $\underline{\text{Hc}}$ у групі $\underline{\text{Hc}}[\text{R}^2]_x[\text{R}^3]_y$ може являти собою групу, що описується наступною формулою D1-2

30



в якій * означає положення приєднання до піразольної групи у загальній формулі I і $n=1, 2$ або 3 і в якій Z^1 вибраний з групи, що включає N, O і $\text{S}(\text{O})_r$, де $r=0, 1, 2$ і Z^2 вибраний з групи, що включає C, N, O і $\text{S}(\text{O})_r$, де $r=0, 1, 2$, у всіх випадках можливі валентності Z^1 або Z^2 , що залишилися, зайняті за допомогою H або, як у цьому випадку, можуть бути зайняті за допомогою R^2 або R^3 ,

35

здійснення відповідають кожному з об'єктів 1-17 і кожному з варіантів здійснення матриці 0 і матриці I, в якому Hc означає або може означати тетрагідропіраніл або тетрагідротіопіраніл, за тим виключенням, що у цій підгрупі у жодному варіанті здійснення R^2 не означає R^{10} -O-C₂-C₆-алкільну групу, що містить групу CH₂, за допомогою якої вона приєднана до атома C тетрагідропіранілу або тетрагідротіопіранілу, і цей атом C приєднаний в альфа-положенні стосовно кільцевого атома кисню або атома сірки відповідно.

Ця підгрупа називається "підгрупою а.10".

(a.11) В одній окремій і незалежній підгрупі варіантів здійснення даного винаходу її варіанти здійснення відповідають кожному з об'єктів 1-17 і кожному з варіантів здійснення матриці 0 і матриці I, в якому Hc означає або може означати тетрагідропіраніл або тетрагідротіопіраніл, за тим виключенням, що у цій підгрупі у жодному варіанті здійснення R^2 не означає C₁-C₆-алкільну групу, що містить групу CH₂, за допомогою якої вона приєднана в альфа-положенні стосовно кільцевого атома кисню або атома сірки відповідно.

Ця підгрупа називається "підгрупою а.11".

(a.12) В одній окремій і незалежній підгрупі варіантів здійснення даного винаходу її варіанти здійснення відповідають кожному з об'єктів 1-17 і кожному з варіантів здійснення матриці 0 і матриці I, в якому Hc може означати оксетанільну групу, за тим виключенням, що у цій підгрупі у жодному варіанті здійснення Hc не означає оксетанільну групу.

Ця підгрупа називається "підгрупою а.12".

(a.13) В одній окремій і незалежній підгрупі варіантів здійснення даного винаходу її варіанти здійснення відповідають кожному з об'єктів 1-17 і кожному з варіантів здійснення матриці 0 і матриці I, в якому Hc означає або може означати залишок циклічного гексанозильного цукру, в якому у кожній з гідроксигруп водень необов'язково може бути заміщений будь-якою іншою групою, і/або Hc означає або може означати залишок циклічного монодезоксидеозигексанозильного цукру, в якому у кожній з гідроксигруп, що залишилися, водень необов'язково може бути заміщений будь-якою іншою групою, за тим виключенням, що у цій підгрупі у жодному варіанті здійснення R^2 не означає групу CH₃, що приєднана в альфа-положенні стосовно кільцевого атома кисню.

Ця підгрупа називається "підгрупою а.13".

(a.14) В одній окремій і незалежній підгрупі варіантів здійснення даного винаходу її варіанти здійснення відповідають кожному з об'єктів 1-17 і кожному з варіантів здійснення матриці 0 і матриці I, в якому Hc означає або може означати залишок циклічного гексанозильного цукру, в якому у кожній з гідроксигруп водень необов'язково може бути заміщений будь-якою іншою групою, і/або Hc означає або може означати залишок циклічного монодезоксидеозигексанозильного цукру, в якому у кожній з гідроксигруп, що залишилися, водень необов'язково може бути заміщений будь-якою іншою групою, за тим виключенням, що у цій підгрупі у жодному варіанті здійснення R^2 не означає C₁-C₆-алкільну групу, приєднану в альфа-положенні стосовно кільцевого атома кисню.

Ця підгрупа називається "підгрупою а.14".

(a.15) В одній окремій і незалежній підгрупі варіантів здійснення даного винаходу її варіанти здійснення відповідають кожному з об'єктів 1-17 і кожному з варіантів здійснення матриці 0 і матриці I, в якому Hc означає або може означати залишок циклічного гексанозильного цукру, в якому у кожній з гідроксигруп водень необов'язково може бути заміщений будь-якою іншою групою, і/або Hc означає або може означати залишок циклічного монодезоксидеозигексанозильного цукру, в якому у кожній з гідроксигруп, що залишилися, водень необов'язково може бути заміщений будь-якою іншою групою, за тим виключенням, що у цій підгрупі у жодному варіанті здійснення R^2 не означає R^{10} -O-C₂-C₆-алкільну групу, приєднану в альфа-положенні стосовно кільцевого атома кисню.

Ця підгрупа називається "підгрупою а.15".

(a.16) В одній окремій і незалежній підгрупі варіантів здійснення даного винаходу її варіанти здійснення відповідають кожному з об'єктів 1-17 і кожному з варіантів здійснення матриці 0 або матриці I, в якому R^2 визначений так, що він може являти собою групу, вибрану з групи, що включає $(R^{10})_2N$ - і $(R^{10})_2N$ -C₁-C₃-алкіл-, за тим виключенням, що у цій підгрупі у жодному варіанті здійснення R^2 не означає $(R^{10})_2N$ - або $(R^{10})_2N$ -C₁-C₃-алкіл-, тоді як всі інші визначення R^2 не змінені.

Ця підгрупа називається "підгрупою а.16".

b.) Підгрупа варіантів здійснення матриці 0 або матриці I і значення $R^{4/5}$

(b.1) В одній окремій і незалежній підгрупі варіантів здійснення даного винаходу її варіанти здійснення відповідають кожному з варіантів здійснення матриці 0 або матриці I, в яких $R^{4/5}$ означає $R^{4/5,2}$, причому у варіантах здійснення цієї підгрупи

$R^{4/5.2-2}$ означає, що R^4 і R^5 незалежно один від іншого означають Н- або фтор.

Ця підгрупа називається "підгрупою b.1".

c.) Підгрупа варіантів здійснення матриці I і значення R^{10}

(c.1) В одній окремій і незалежній підгрупі варіантів здійснення даного винаходу кожний варіант здійснення вибраний з матриці I, в якому R^{10} визначається за допомогою $R^{10.2}$, $R^{10.3}$ або $R^{10.4}$; для варіантів здійснення цієї підгрупи кожне з визначень $R^{10.2}$, $R^{10.3}$ і $R^{10.4}$ розширено так, що R^{10} також може означати Н, тоді цей R^{10} зв'язаний з атомом азоту.

Ця підгрупа називається "підгрупою c.1".

Повинно бути очевидно, що підгрупи, визначені в а.) і b.) у цьому розділі "Додаткові варіанти здійснення даного винаходу й підгрупа об'єктів 1-17 і варіанти здійснення матриці 0 або матриці I" відповідають варіантам здійснення об'єктів 1-17 і матриці 0, матриці I відповідно, причому обсяг конкретних визначень змінений. У випадку, якщо ці зміни є обмеженнями, нові визначення можна розглядати, як такі, що включають умови. Тому ці варіанти здійснення розглядаються тільки як "підгрупи" об'єктів 1-17 і варіантів здійснення матриці 0, матриці I відповідно.

Кожний варіант здійснення загальної формули I, визначений об'єктами 1-18 і будь-який з елементів матриці 0, матриці I або кожний варіант здійснення, визначений за допомогою наведених вище підгруп а.), b.) або c.) є незалежним і відокремлюваним об'єктом даного винаходу, тобто окремим об'єктом даного винаходу.

Терміни, що використовуються, і визначення

Термінам, спеціально не визначеним у даному винаході, варто надавати такі значення, які їм надав би фахівець у даній області техніки з урахуванням опису й контексту. Приклади включають конкретні замісники або атоми, позначені своїми 1- або 2-літерними позначеннями, такими як Н для водню, N для азоту, С для вуглецю, О для кисню, S для сірки тощо. Після букви необов'язково слідує ризик для позначення зв'язку. При використанні у даному описі, якщо не зазначене інше, наведені нижче терміни мають зазначені значення й використовуються зазначені нижче позначення.

У визначених нижче групах, радикалах або фрагментах, перед групою часто зазначена кількість атомів вуглецю, наприклад, (C₁-C₆)алкіл означає алкільну групу або радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю. Звичайно у групах, що складаються з двох або більшої кількості підгруп, остання названа група є положенням приєднання радикала, наприклад, "тіоалкілалкіл" означає одновалентний радикал формули HS-алкіл-. Якщо позначення замісника починається або закінчується знаком "мінус" або ризиком, тобто -, то цей символ вказує положення приєднання, таке як у наведеному вище прикладі HS-алкіл-, де "алкіл" пов'язаний з групою, для якої HS-алкіл- є замісником. Якщо нижче не зазначене інше, то у всіх формулах і групах використовуються звичайні визначення термінів і звичайні валентності атомів.

Звичайно в обсяг даного винаходу входять всі "таутомерні форми й ізомерні форми й суміші", а саме окремі геометричні ізомери або оптичні ізомери, або рацемічні й нерацемічні суміші ізомерів хімічної структури або сполуки, якщо у назві або структурі сполуки не зазначена конкретна стереохімічна конфігурація або ізомерна форма.

Термін "заміщений" при явному або неявному використанні у даному винаході означає, що у зазначеного атома будь-який один або більше атомів водню заміщені елементом із зазначеної групи замісників за умови, що не перевищена нормальна валентність зазначеного атома. У випадку замісника, приєданого за допомогою подвійного зв'язку, наприклад, оксогрупи, такий замісник заміняє два атоми водню. Заміщення повинне приводити до стабільної сполуки. У цьому контексті "стабільне" переважно означає сполуку, що з фармацевтичної точки зору є хімічно й фізично стабільною для використання в якості активного фармацевтичного інгредієнта фармацевтичної композиції.

Якщо замісник не визначений, ним повинен бути водень.

Термін "необов'язково заміщений" означає, що відповідна група заміщена або не заміщена. Відповідно до цього у кожному випадку використання цього терміна незаміщений варіант є більше кращим об'єктом даного винаходу, тобто переважно, щоб не було таких необов'язкових замісників.

Виразення "фармацевтично прийнятне" використовується у даному винаході для вказівки таких сполук, матеріалів, композицій і/або дозованих форм, які відповідно до основних положень медицини є придатними для використання при зіткненні з тканинами людей і тварин без прояву надмірної токсичності, впливу, що дратує, алергійної реакції або інших утруднень або ускладнень при розумному співвідношенні користь/ризик.

При використанні у даному винаході "фармацевтично прийнятна сіль (солі)" означає похідні розкритих сполук, у яких вихідну сполуку змінюють шляхом перетворення маючого кислотного або основного фрагмента у сольовий. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають,

але не обмежуються тільки ними, солі неорганічних або органічних кислот з основними залишками, такими як аміногрупи; солі лужних металів або органічних сполук з кислотними залишками, такими як карбоксигрупи тощо. Фармацевтично прийнятні солі, включають звичайні нетоксичні солі або четвертинні амонієві солі вихідної сполуки, утворені, наприклад, з нетоксичних неорганічних або органічних кислот. Наприклад, такі звичайні нетоксичні солі включають солі, утворені з неорганічних кислот, таких як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, сульфамінова кислота, фосфорна кислота, азотна кислота тощо; солі, приготовлені з органічних кислот, таких як оцтова кислота, пропіонова кислота, бурштинова кислота, гліколева кислота, стеаринова кислота, молочна кислота, яблучна кислота, винна кислота, лимонна кислота, аскорбінова кислота, памоева кислота, малеїнова кислота, гідроксималеїнова кислота, фенілоцтова кислота, глутамінова кислота, бензойна кислота, саліцилова кислота, сульфанілова кислота, 2-ацетоксибензойна кислота, фумарова кислота, толуолсульфонова кислота, метансульфонова кислота, етиндисульфонова кислота, щавлева кислота, ізотіонова кислота тощо. Оскільки сполуки, запропоновані у даному винаході, можуть містити й кислотні, і основні групи, ці сполуки також можуть міститися у вигляді внутрішніх солей.

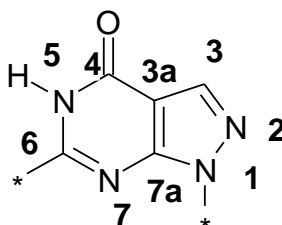
Фармацевтично прийнятні солі, запропоновані у даному винаході, можна синтезувати з вихідної сполуки, що містить основний або кислотний фрагмент, за звичайними хімічними методиками. Звичайно такі солі можна одержати за реакцією цих сполук у формі вільної кислоти або основи зі стехіометричною кількістю відповідної основи або кислоти у воді або органічному розчиннику або в їхній суміші; звичайно є кращими неводні середовища, такі як ефір, етилацетат, етанол, ізопропанол або ацетонітрил.

"Проліками" вважають сполуки, які *in vivo* вивільняють вихідну активну лікарську речовину, запроповану у даному винаході, коли такі проліки вводять ссавцеві. Проліки, запропоновані у даному винаході, одержують шляхом модифікації функціональних груп, що містяться у сполуці, так що при фізіологічних умовах ці модифіковані групи перетворюються у вихідні функціональні групи. Проліки включають сполуки, запропоновані у даному винаході, в яких гідроксигрупа, аміногрупа або сульфгідрильна група пов'язана з іншою групою, так що після введення ссавцеві проліків, запропонованих у даному винаході, відбувається перетворення у зазначену вільну гідроксигрупу, аміногрупу або сульфгідрильну групу. Приклади проліків включають, але не обмежуються тільки ними, ацетатні, форміатні й бензоатні похідні функціональних гідроксигруп і аміногруп у сполуках, запропонованих у даному винаході.

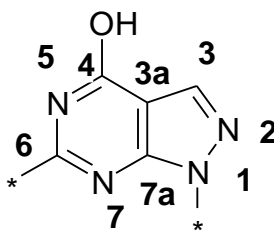
"Метаболіти" вважають похідними сполук, запропонованих у даному винаході, які утворюються *in vivo*. Активними метаболітами є такі метаболіти, які роблять фармацевтичний вплив. Варто розуміти, що метаболіти, зокрема, активні метаболіти сполук, запропонованих у даному винаході, також є об'єктами даного винаходу.

Деякі зі сполук можуть утворювати "сольвати". Для завдань даного винаходу термін "сольвати" означає такі форми сполук, які у твердому або рідкому стані утворюють комплекс шляхом координації з молекулами розчинника. Гідрати є особливою формою сольватів, в яких координація відбувається з водою. У контексті даного винаходу, цей термін в основному використовується для твердих сольватів, таких як аморфні або більше переважно кристалічні сольвати.

"Ядро": Ядро сполук, запропонованих у даному винаході, описується наведеною нижче основною структурою, в якій нумерація виконана напівжирним шрифтом:

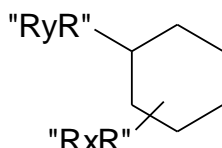


Для фахівця у даній області техніки повинно бути очевидно, що це ядро можна описати його таутомерною "енольною" формою.



У контексті даного винаходу обидва подання структури ядра варто вважати об'єктом даного винаходу, навіть якщо міститься тільки одне з двох подань. Передбачається, що для більшості сполук при нормальних умовах навколишнього середовища й при умовах, які відповідають умовам у фармацевтичній композиції, що містить зазначені сполуки, рівновагу таутомерних форм зміщено у бік піразолопіримідин-4-онового подання. Тому всі варіанти здійснення представлені у вигляді похідних піразолопіримідин-4-ону або, точніше у вигляді похідних піразоло[3,4-d]піримідин-4-ону.

"Зв'язки": Якщо у хімічній формулі кільцевої системи або певної групи замісник безпосередньо пов'язаний з атомом або групою, такий як замісник "RyR" у наведеній нижче формулі, це означає, що цей замісник приєднаний тільки до відповідного атома. Однак, якщо зв'язок від іншого замісника, такого як "RxR" спрямований не до певного атома кільцевої системи, а спрямований до центра кільця або групи, це означає, що такий замісник "RxR" може бути пов'язаний з будь-яким доступним атомом кільцевої системи/групи, якщо не зазначене інше.



Символ зв'язку "-" (= знак "мінус") або символ "-*" (= знак "мінус", потім знак зірочки) означає зв'язок, за допомогою якого замісник зв'язується з відповідною іншою частиною молекули/ядром. У випадку, коли знак "мінус" представляється недостатньо зрозумілим, до символу зв'язку "-" додають зірочку, щоб вказати положення сполуки зазначеного зв'язку з відповідної головної частини молекули/ядром.

Звичайно зв'язок з однією з визначених у даному винаході гетероциклоалкільних, гетероциклільних або гетероарильних груп може утворюватися через атом С або необов'язково через атом N.

Термін "арил" при використанні у даній заявці означає фенільну, біфенільну, інданільну, інденільну, 1,2,3,4-тетрагідронафтильну або нафтильну групу, він переважно означає фенільну або нафтильну групу, більше переважно фенільну групу. Це визначення відноситься до використання "арилу" у будь-якому контексті у даному описі при відсутності додаткового визначення.

Термін C₁-C_n-алкіл означає насичену, розгалужену або нерозгалужену вуглеводневу групу, що містить від 1 до n атомів С, де n означає число, вибране з групи, що включає 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10, переважно з групи, що включає 2, 3, 4, 5, або 6, більше переважно з групи, що включає 2, 3 або 4. Приклади таких груп включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, неопентил, трет-пентил, н-гексил, ізогексил тощо. Як повинно бути очевидно з контексту, така C₁-C_n-алкільна група необов'язково може бути заміщеною.

Це визначення відноситься до використання "алкілу" у будь-якому прийнятному контексті у даному описі при відсутності додаткового визначення.

У випадках, коли термін "C₁-C_n-алкіл" використовується між двома іншими групами/замісниками, як, наприклад, у "C₁-C_n-циклоалкіл-C₁-C_n-алкіл-О-", це означає, що фрагмент "C₁-C_n-алкіл" утворить місток між зазначеними двома іншими групами. У цьому прикладі він утворить місток між C₁-C_n-циклоалкілом і іншою групою, як у групі "циклопропілметилокси-". Повинно бути очевидно, що у таких випадках "C₁-C_n-алкіл" являє собою "C₁-C_n-алкіленовий" місток, такий як метилен, етилен тощо. Ці групи, містком між якими є "C₁-C_n-алкіл", можуть бути пов'язані з "C₁-C_n-алкілом" у будь-якому його положенні. Переважно, щоб права група була розташована на правому кінці алкільної групи, а ліва група - на лівому

кінці алкільної групи. Це відноситься й до інших замісників.

Термін C_2-C_n -алкеніл, де n дорівнює від 3 до 6, означає розгалужену або нерозгалужену вуглеводневу групу, що містить від 2 до n атомів С і щонайменше одну групу $C=C$ (тобто вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок), в якій n переважно має значення, вибране з групи, що

5 включає 3, 4, 5, 6, 7, або 8, більше переважно 3, 4, 5 або 6, більше переважно 3 або 4. Приклади таких груп включають етиніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл, ізопропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, 3-бутеніл, 1-пропеніл, 1-пентеніл, 2-пентеніл, 3-пентеніл, 4-пентеніл, 2-бутеніл, 1-гексеніл, 2-гексеніл, 3-гексеніл, 4-гексеніл, 5-гексеніл тощо. Як повинно бути очевидно з контексту, така C_2-C_n -алкенільна група необов'язково може бути заміщеною.

10 Це визначення відноситься до використання "алкенілу" у будь-якому прийнятному контексті у даному описі при відсутності додаткового визначення.

У випадках, коли термін " C_2-C_n -алкеніл" використовується між двома іншими групами/замісниками, застосовне визначення, аналогічне використаному для C_1-C_n -алкілу.

Термін C_2-C_n -алкініл, де n дорівнює від 3 до 6, означає розгалужену або нерозгалужену вуглеводневу групу, що містить від 2 до n атомів С і щонайменше одну групу $C\equiv C$ (тобто вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок), в якій n переважно має значення, вибране з групи, що

15 включає 3, 4, 5, 6, 7 або 8, більше переважно 3, 4, 5 або 6, більше переважно 3 або 4. Приклади таких груп включають етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл, 1-бутиніл, 2-бутиніл, 3-бутиніл, 1-пентиніл, 2-пентиніл, 3-пентиніл, 4-пентиніл, 1-гексиніл, 2-гексиніл, 3-гексиніл, 4-гексиніл, 5-гексиніл тощо. Як повинно бути очевидно з контексту, така C_2-C_n -алкінільна група необов'язково може бути заміщеною.

Це визначення відноситься до використання "алкінілу" у будь-якому прийнятному контексті у даному описі при відсутності додаткового визначення.

У випадках, коли термін " C_2-C_n -алкініл" використовується між двома іншими групами/замісниками, застосовне визначення, аналогічне використаному для C_1-C_n -алкілу.

Термін " C_3-C_n -циклоалкіл" означає насичену моноциклічну групу, що містить від 3 до n кільцевих атомів С. Переважно, якщо n дорівнює від 4 до 8 (= 4, 5, 6, 7 або 8), більше переважно від 4 до 7, більше переважно, коли такий C_3-C_n -циклоалкіл є 5- або 6-членним. Приклади таких груп включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил тощо. Це визначення відноситься до "циклоалкілу" у будь-якому прийнятному

30 контексті у даному описі при відсутності додаткового визначення.

Термін галоген означає атом, вибраний з групи, що включає F, Cl, Br і I. Термін "гетероарил" при використанні у даній заявці означає гетероциклічну моно- або біциклічну ароматичну кільцеву систему, що у самій кільцевій системі на додаток щонайменше до одного атома С

35 включає один або більше гетероатомів, незалежно вибраних із групи, що включає N, O і/або S. Моноциклічна кільцева система переважно містить від 5 до 6 елементів кільця, біциклічна кільцева система переважно містить від 8 до 10 елементів кільця. Кращими є гетероарили, що містять до 3 гетероатомів, більше кращими, що містять до 2 гетероатомів, більше кращими, що містять 1 гетероатом. Кращим гетероатомом є N. Прикладами таких фрагментів є бензimidазоліл, бензизоксазоліл, бензо[1,4]-оксазиніл, бензоксазол-2-оніл, бензофураніл, бензоізотіазоліл, 1,3-бензодіоксоліл, бензотіадіазоліл, бензотіазоліл, бензотієніл, бензоксадіазоліл, бензоксазоліл, хроманіл, хроменіл, хромоніл, циннолініл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл, 2,3-дигідробензофураніл, 3,4-дигідробензо[1,4]оксазиніл, 2,3-дигідроіндоліл, 1,3-дигідроізобензофураніл, 2,3-дигідроізоіндоліл, 6,7-дигідропіролізиніл, 45 дигідрохінолін-2-оніл, дигідрохінолін-4-оніл, фураніл, імідазо[1,2-а]піразиніл, імідазо[1,2-а]піридил, імідазоліл, імідазопіридил, імідазо[4,5-д]тіазоліл, індазоліл, індолізиніл, індоліл, ізобензофураніл, ізобензотієніл, ізохроманіл, ізохроменіл, ізоіндоліл, ізохінолін-2-оніл, ізохінолініл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, нафтиридиніл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, оксазоліпіридил, оксазоліл, оксо-2,3-дигідробензimidазоліл, оксо-2,3-дигідроіндоліл, 1-оксоінданіл, фталазиніл, птеридиніл, пуриніл, піразиніл, піразоло[1,5-а]піридил, піразоло[1,5-а]піримідиніл, піразоліл, піридазиніл, піридопіримідиніл, піридил (піридиніл), піридил-N-оксид, піримідиніл, піримідопіримідиніл, піролопіридил, піролопіримідиніл, піроліл, хіназолініл, хінолін-4-оніл, хінолініл, хіноксалініл, 1,2,3,4-тетрагідрохінолініл, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл, тетразоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, 1,2,5-тіадіазоліл, тіазоліл, 55 тієно[2,3-д]імідазоліл, тієно[3,2-б]піроліл, тієно[3,2-б]тіофеніл, тієніл, триазиніл або триазоліл.

Кращими гетероарильними групами є фураніл, ізоксазоліл, піразоліл, піридил, піримідиніл, тієніл і тіазоліл.

Більше кращими гетероарильними групами є оксадіазоліл, триазоліл, піразоліл, фураніл і піридил, більше кращими є піразоліл і піридил.

60 Визначення піразолу включає ізомери 1Н-, 3Н- і 4Н-піразол. Кращий піразоліл являє собою

1H-піразоліл.

Визначення імідазолу включає ізомери 1H-, 2H- і 4H-імідазол. Кращим визначенням імідазолілу є 1H-імідазоліл.

Визначення триазолу включає ізомери 1H-, 3H- і 4H-[1,2,4]-триазол, а також 1H-, 2H- і 4H-[1,2,3]-триазол. Тому визначення триазолілу включає 1H-[1,2,4]-триазол-1-, -3- і -5-іл, 3H-[1,2,4]-триазол-3- і -5-іл, 4H-[1,2,4]-триазол-3-, -4- і -5-іл, 1H-[1,2,3]-триазол-1-, -4- і -5-іл, 2H-[1,2,3]-триазол-2-, -4- і -5-іл, а також 4H-[1,2,3]-триазол-4- і -5-іл.

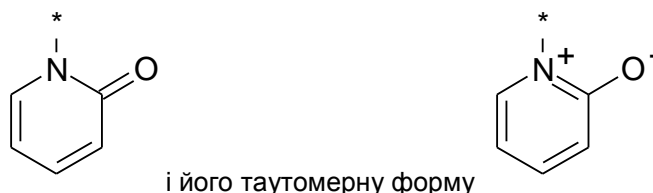
Термін тетразол включає ізомери 1H-, 2H- і 5H-тетразол. Тому визначення тетразолілу включає 1H-тетразол-1- і -5-іл, 2H-тетразол-2- і -5-іл і 5H-тетразол-5-іл.

Визначення індолу включає ізомери 1H- і 3H-індол. Термін індоліл переважно означає 1H-індол-1-іл.

Термін ізоіндол включає ізомери 1H- і 2H-ізоіндол.

Це визначення відноситься до "гетероарилу" у будь-якому прийнятному контексті у даному описі при відсутності додаткового визначення.

Термін "приєднаний через атом N піридин-2-он" при використанні у даній заявці означає:



Термін "гетероциклоалкіл" у контексті даного винаходу означає насичену 8-членну, переважно 5-, 6- або 7-членну кільцеву систему або 12-членну біциклічну кільцеву систему, що містить 1, 2, 3 або 4 гетероатома, вибраних із групи, що включає N, O і/або S. Кращими є 1, 2 або 3 гетероатома.

Краща кількість атомів вуглецю дорівнює від 3 до 7 і містяться 1, 2, 3 або 4 гетероатома, вибраних із групи, що включає N, O і/або S. Такі гетероциклоалкільні групи називають C₃-C₇-гетероциклоалкілами.

Кращими є насичені гетероциклоалкільні кільця, що містять 5, 6, або 7 кільцевих атомів, з яких 1 або 2 є гетероатомами й інші є атомами C.

Якщо зазначені C₃-C₇-гетероциклоалкільні замісники, то кращими їх варіантами здійснення є 5-, 6- або 7-членні цикли, більше переважно моноциклічні системи. Вони містять 1, 2, 3, або 4 гетероатома, вибраних із групи, що включає N, O і/або S, причому наявність 1 або 2 таких гетероатомів є кращим, більше краща наявність 1 такого гетероатома.

Кращі приклади гетероциклоалкілів включають морфолінільну, піперидинільну, піперазинільну, тіоморфолінільну, оксатіанільну, дитіанільну, діоксанільну, піролідінільну, тетрагідрофуранільну, діоксоланільну, оксатіоланільну, імідазолідінільну, тетрагідропіранільну, піролінільну, тетрагідротієнільну, оксазолідінільну, гомопіперазинільну, гомопіперидинільну, гомоморфолінільну, гомотіоморфолінільну, азетидинільну, 1,3-діазациклогексанільну або піразолідінільну групу.

Це визначення відноситься до "гетероциклоалкілу" у будь-якому прийнятному контексті у даному описі при відсутності додаткового спеціального визначення.

Термін "гетероцикліл" спеціально використовують для визначення групи Hc у формулі I і утворених з неї формулах і тому буде використовуватися незалежно від визначення "гетероциклоалкілу". Однак визначення "гетероциклоалкілу" повинні включатися у визначення "гетероциклілу". Hc являє собою групу, що являє собою або щонайменше містить неароматичну гетероциклоалкільну групу, що пов'язана з ядром.

У контексті даного винаходу й при використанні у даному винаході, особливо у контексті Hc "гетероцикліл" означає неароматичну моноциклічну, біциклічну або трициклічну кільцеву систему, в якій елементами кільця є атоми вуглецю й щонайменше один, переважно від 1 до 3 гетероатомів, вибраних із групи, що включає азот, кисень і сірку, атом сірки є частиною групи -S(O)_g, - де g дорівнює 0, 1 або 2. Така кільцева система також може бути мостиковою. Такі системи у контексті даного винаходу також будуть називатися гетеромоноциклічними, гетеробіциклічними, або гетеротрициклічними кільцевими системами.

Ця гетероциклільна група може бути насиченою або частково ненасиченою, причому у системах, що містять більше однієї кільцевої системи, щонайменше одна з них не є ароматичною. Ця щонайменше одна неароматична кільцева система містить зазначений щонайменше один гетероатом.

Ця гетероциклічна група може бути пов'язана з ядром більше, ніж одним шляхом. Якщо конкретне положення зв'язування не зазначене, то маються на увазі всі можливі положення зв'язування. Наприклад, термін "тетрагідропіраніл" включає 2-, 3-, або 4-тетрагідропіраніл тощо. У випадках наявності більше однієї кільцевої системи, зв'язок з ядром відбувається щонайменше через один кільцевий атом неароматичної кільцевої системи, що містить щонайменше один гетероатом. Переважно, якщо ця гетероциклічна група пов'язана з ядром через азот або один з насичених атомів вуглецю зазначеної кільцевої системи. Більше переважно, якщо вона приєднана до ядра через атом вуглецю неароматичної гетероциклічної кільцевої системи.

Така гетероциклічна група може бути сконденсована, відповідно анелована з циклоалкілом, іншою гетероциклічною групою, ароматичною кільцевою системою, такою як феніл, або може бути частиною спіроциклічної системи. У конденсованій або анелованій системі ці дві кільцеві системи мають загальний зв'язок між двома сусідніми кільцевими атомами. У спірановому варіанті ці дві кільцеві системи одним загальним атомом.

Моногетероциклічні кільцеві системи відповідно до цього визначення є неароматичними моноциклічними кільцевими системами, в яких щонайменше один, переважно від 1 до 3 атомів вуглецю замінені гетероатомами, такими як азот, кисень або сірка, атом сірки є частиною групи $-S(O)_r$ - де r дорівнює 0, 1 або 2, переважно містять від 4 до 8 кільцевих атомів. У цьому контексті кращими є 5-, 6- або 7-членні, насичені або щонайменше частково ненасичені гетероциклічні кільця.

Гетеробіциклічні кільцеві системи відповідно до цього визначення є біциклічними кільцевими системами, в яких щонайменше один, переважно від 1 до 3 атомів вуглецю замінені гетероатомами, такими як азот, кисень або сірка, атом сірки є частиною групи $-S(O)_r$ - де r дорівнює 0, 1 або 2; кільцева система містить щонайменше одне неароматичне кільце, що містить зазначений щонайменше один гетероатом, і біциклічна кільцева система переважно містить від 7 до 12 кільцевих атомів. У цьому контексті кращими є 8-, 9- або 10-членні, насичені або щонайменше частково ненасичені гетероциклічні кільця.

Гетеротрициклічні кільцеві системи відповідно до цього визначення є трициклічними системами анелованих моноциклічних систем, в яких щонайменше один, переважно від 1 до 3 атомів вуглецю замінені гетероатомами, такими як азот, кисень або сірка, атом сірки є частиною групи $-S(O)_r$ - де r дорівнює 0, 1 або 2; кільцева система містить щонайменше одне неароматичне кільце, що містить зазначений щонайменше один гетероатом, і трициклічна кільцева система переважно містить від 7 до 14 кільцевих атомів.

Термін спіроциклічна система, як зазначено відповідно до цього визначення, переважно означає 5-10-членні спіроциклічні кільця, які необов'язково можуть містити 1, 2 або 3 гетероатома, вибраних із групи, що включає кисень, сірку й азот. Такі системи необов'язково можуть бути анеловані з ароматичною кільцевою системою, такою як феніл.

Порядок переваги гетероциклічних кільцевих систем є таким: моноциклічні кільцеві системи є більше кращими, ніж біциклічні кільцеві системи, які є більше кращими, ніж трициклічні.

Прикладами таких гетероциклічних груп H_c у контексті даного винаходу є наступні групи:

де -* означає зв'язок, за допомогою якого зазначена група пов'язана з атомом азоту ядра, якому привласнений номер 1.

5 Наведене вище визначення відноситься до "гетероциклілу" у будь-якому прийнятному контексті у даному описі при відсутності додаткового визначення.

Термін "оксогрупа" означає атом кисню як замісник, що приєднаний подвійним зв'язком, переважно якщо він приєднаний до атома С. У випадку використання оксогрупи як замісник оксогрупа заміщає 2 атоми водню у відповідного атома незаміщеної сполуки.

10 Наведені нижче схеми як приклад ілюструють спосіб одержання сполук, запропонованих у даному винаході:

Схема 1

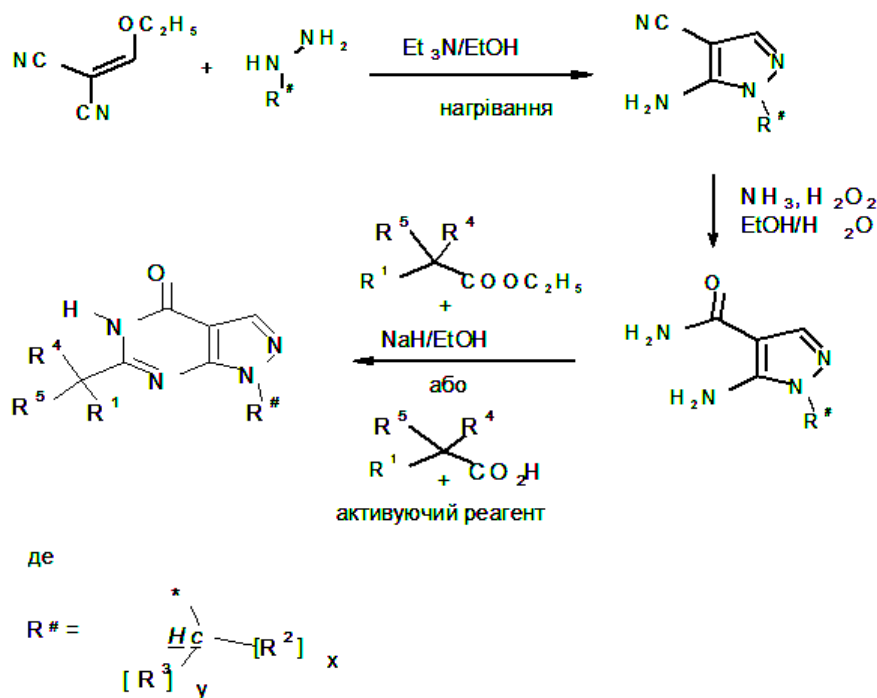


Схема 1: На першій стадії 2-етоксиметиленмалононітрil конденсують з монозаміщеними гідразинами шляхом нагрівання у придатному розчиннику, такому як етанол, у присутності основи (наприклад, триетиламіну) і одержують 5-аміно-1H-піразол-4-карбонітрil. На другій стадії ці сполуки перетворюють у відповідні амід, наприклад, шляхом обробки етанольного розчину аміаком (25 % у воді) і перексидом водню (35 % у воді). На третій стадії нагрівання з ефірами карбонових кислот у лужному середовищі (наприклад, гідрид натрію в етанолі) або карбоновими кислотами з реагентом, що активує (наприклад, поліфосфорною кислотою) дає піразоло[3,4-d] піримідин-4-они як кінцеві продукти [див., наприклад, A. Miyashita et al., Heterocycles 1990, 31, 1309ff].

Схеми 2 і 3 ілюструють альтернативний спосіб одержання кінцевих сполук: у цих наведених як приклад методиках амід 5-аміно-1H-піразол-4-карбонової кислоти на першій стадії конденсують з придатним складноефірним похідним і після цього на другій стадії проводять алкілювання придатними електрофільними реагентами.

Схема 2

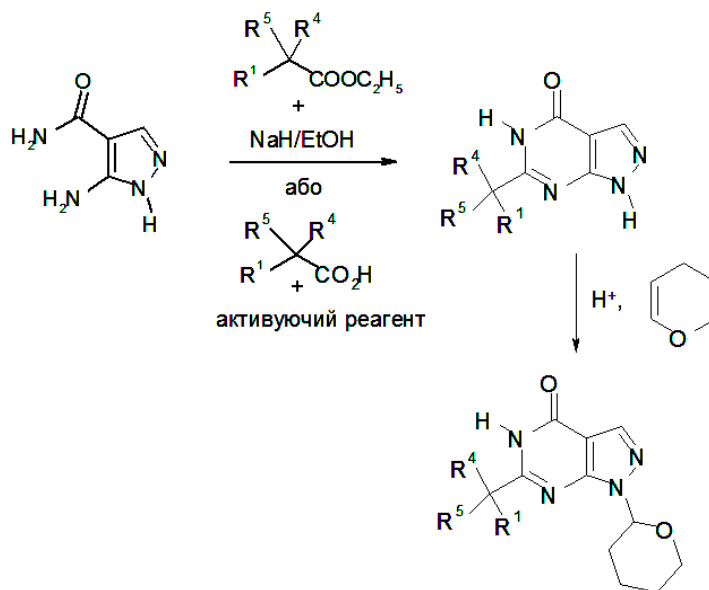
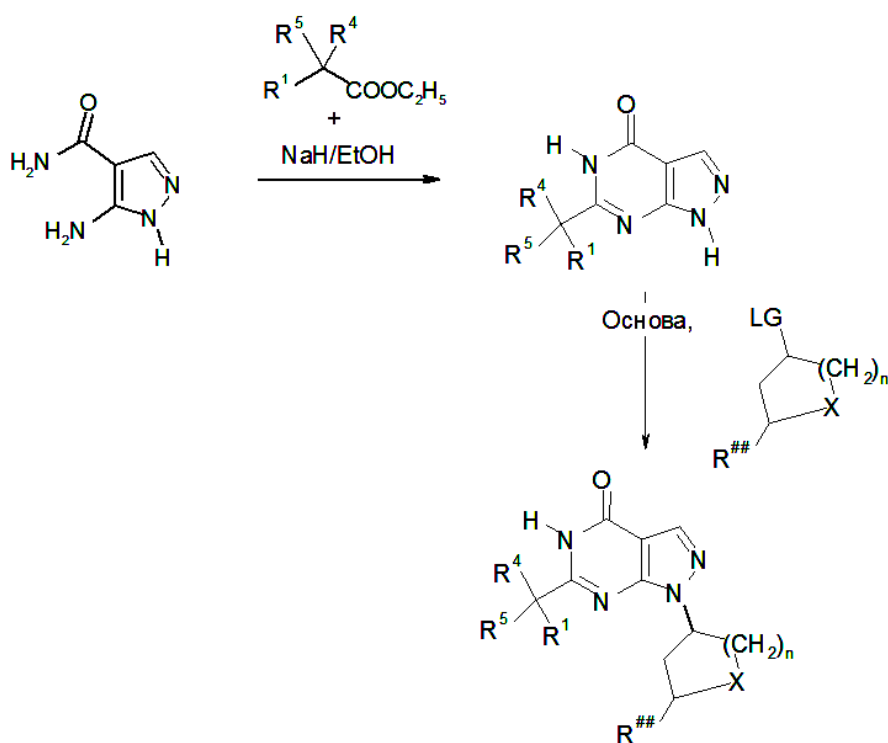


Схема 3



$X = O, NH, NR^2, S, SO$ або SO_2

$R^{##} = R^2$ або R^3

$LG = Br-, Cl-, I-, CH_3-SO_2-O-,$ п-толуолсульфоніл-

$n = 1, 2$

Основа = $N(C_2H_5)_3, KO^tBu, NaH$

- 5 Схема 4 ілюструє альтернативні методики одержання кінцевих сполук: у наведених як приклад методиках аміди 5-аміно-1H-піразол-4-карбонової кислоти на першій стадії конденсують з придатними складноефірними похідними (2-бромфеніл)-оцтової кислоти й після цього на другій стадії проводять заміщення атома бром ароматичним або гетероароматичним залишком, наприклад, за реакцією Судзуки або Ульмана.

10 Схема 4

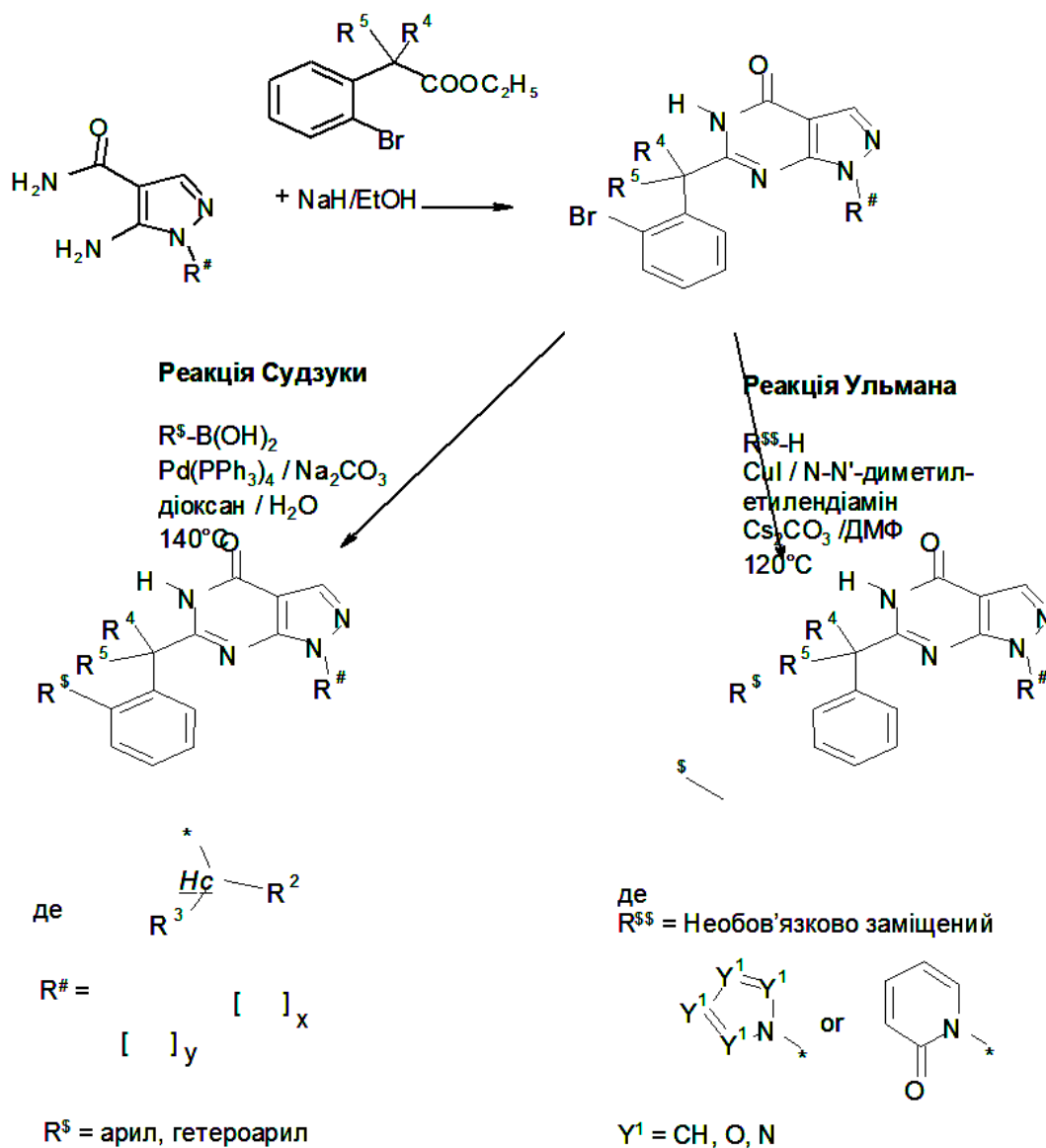
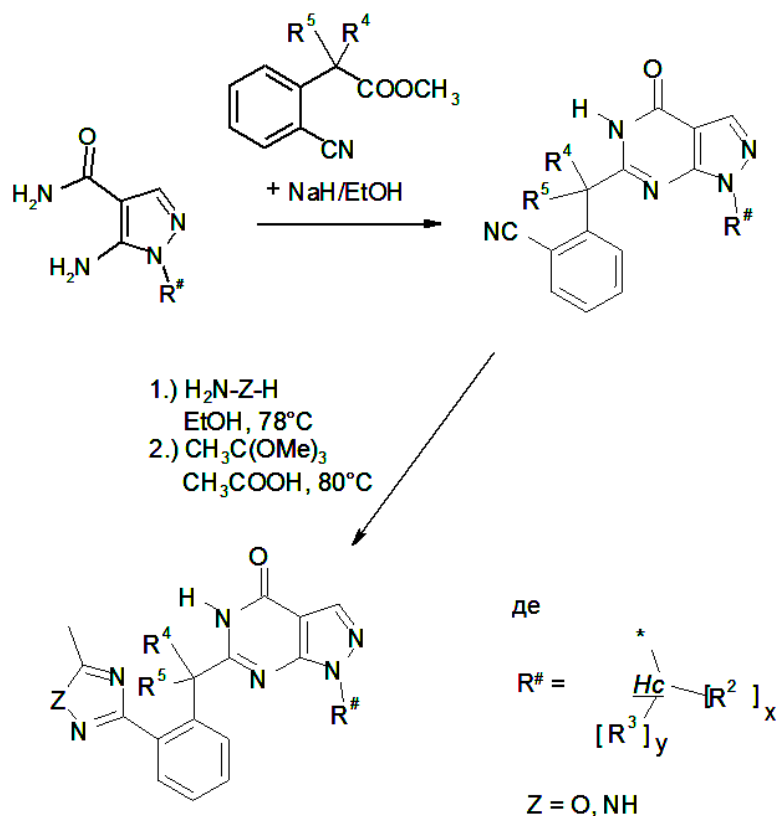


Схема 5 ілюструє альтернативну методику одержання сполук: у наведеній як приклад методиці амід 5-аміно-1Н-піразол-4-карбонової кислоти на першій стадії конденсують зі складноефірними похідними (2-ціанофеніл)-оцтової кислоти й після цього на другій стадії проводять перетворення нітрильної групи у 5-членну гетероароматичну групу.

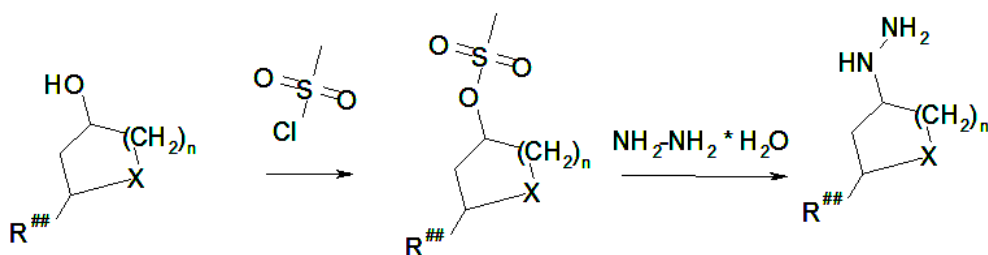
Схема 5



5

10

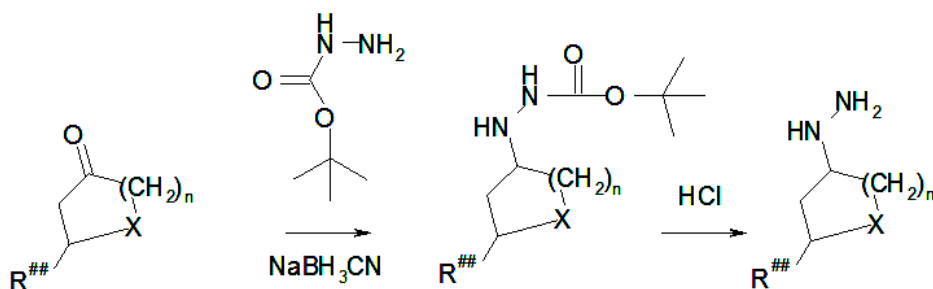
Схема 6



X = O, NH, NR², S, SO and SO₂

$$R^{\#} = R^2 \text{ a6o } R^3$$
$$n = 1,2$$

Схема 7



$X = O, NH, NR^2, S, SO \text{ або } SO_2$

$R^{\#} = R^2 \text{ або } R^3$

$n = 1, 2$

Додаткова інформація наведена у WO04099210 (зокрема, від останнього абзацу на стор. 9 до абзацу 8 на стор. 14, включена у даний винахід як посилання).

5 Сполуки, запропоновані у даному винаході, характеризуються коштовним діапазоном фармакологічних впливів, що неможливо було прогнозувати. Зокрема, вони інгібують PDE9A.

Кращі сполуки, запропоновані у даному винаході, характеризуються високоселективним профілем інгібування або модулювання конкретних представників сімейства PDE9 або інших сімейств PDE, при явній перевазі (селективності) інгібування PDE9A.

10 Сполуки, запропоновані у даному винаході, приблизно характеризуються сприятливим профілем безпеки.

Спосіб лікування

Даний винахід відноситься до сполук, які вважаються ефективними й селективними інгібіторами фосфодіестерази 9A і можуть використовуватися для розробки лікарських засобів. 15 Такі лікарські засоби переважно варто використовувати для лікування захворювань, при яких інгібування PDE9A може привести до терапевтичного, профілактичного ефекту або ефекту, що модифікує захворювання. Лікарські засоби переважно варто використовувати для поліпшення сприйняття, зосередженості, пізнавальної здатності, здатності до навчання або пам'яті, таких як, що відбуваються, зокрема при ситуаціях/захворюваннях/синдромах, таких як слабе порушення пізнавальної здатності, вікові порушення здатності до навчання й пам'яті, вікова амнезія, 20 мультиінфарктне слабоумство, черепно-мозкова травма, удар, слабоумство, що виникло після ударів (постінсультне слабоумство), посттравматичне слабоумство, загальні порушення зосередженості, порушення зосередженості у дітей, що має проблеми зі здатністю до навчання й пам'яті, хвороба Альцгеймера, слабоумство з тількими Леві, слабоумство з дегенерацією лобових часток, включаючи синдром Піка, хвороба Паркінсона, прогресуючий ядерний параліч, 25 слабоумство з кортикобазальною дегенерацією, бічний аміотрофічний склероз (ALS), хвороба Гентингтона, розсіяний склероз, дегенерація таламуса, слабоумство Крейтцфельда-Якоба, слабоумство, пов'язане з ВІЛ (вірус імунodefіциту людини), шизофренія зі слабоумством або психоз Корсакова.

30 Іншим об'єктом даного винаходу є лікування захворювання, яке можливе шляхом модулювання PDE9A, зокрема, порушень сну, таких як інсомнія або нарколепсія, біполярного порушення, метаболічного синдрому, ожиріння, цукрового діабету, включаючи діабет типу 1 або типу 2, гіперглікемії, дисліпідемії, порушеної переносимості глюкози або захворювань яєчок, головного мозку, тонкого кишечника, кістякових м'язів, серця, легенів, вилокової залози або 35 селезінки.

Таким чином, медичний об'єкт даного винаходу можна коротко описати так, що сполука, яка відповідає будь-якому кращому варіанту здійснення даного винаходу, описаному у даному винаході, зокрема, сполука формули I, визначена кожним з об'єктів 1-17, кожним з елементів/варіантів здійснення матриці 0 або матриці I, або сполука, вибрана з числа типових 40 кінцевих сполук (див. об'єкт 18 або розділ, присвячений типовим варіантам здійснення) застосовується як лікарський засіб.

Такий лікарський засіб переважно призначений для лікування захворювання ЦНС.

В альтернативному застосуванні лікарський засіб призначений для лікування захворювання ЦНС, лікування якого можливо шляхом інгібування PDE9.

В альтернативному застосуванні лікарський засіб призначений для лікування захворювання, лікування якого можливо шляхом інгібування PDE9.

В альтернативному застосуванні лікарський засіб призначений для лікування, поліпшення протікання й/або попередження порушення пізнавальної здатності, пов'язаного зі сприйняттям, зосередженістю, пізнавальною здатністю, здатністю до навчання або пам'яттю.

В альтернативному застосуванні лікарський засіб призначений для лікування поліпшення протікання й/або попередження порушення пізнавальної здатності, пов'язаної з віковими порушеннями здатності до навчання й пам'яті, віковій амнезії, мультиінфарктного слабоумства, черепно-мозкової травми, удару, слабоумства, що виникло після ударів (постінсультне слабоумство), посттравматичного слабоумства, загальних порушень зосередженості, порушень зосередженості у дітей, що мають проблеми зі здатністю до навчання й пам'яті, хворобі Альцгеймера, слабоумства з тільцями Леві, слабоумства з дегенерацією лобових часток, включаючи синдром Піка, хвороби Паркінсона, прогресуючого ядерного паралічу, слабоумства з кортикобазальною дегенерацією, бічного аміотрофічного склерозу (ALS), хвороби Гентингтона, розсіяного склерозу, дегенерації таламуса, слабоумства Крейтцфельда-Якоба, слабоумства, пов'язаного з ВІЛ (вірус імунodefіциту людини), шизофренії зі слабоумством або психозу Корсакова.

В альтернативному застосуванні лікарський засіб призначений для лікування хвороби Альцгеймера.

В альтернативному застосуванні лікарський засіб призначений для лікування порушень сну, біполярного порушення, метаболічного синдрому, ожиріння, цукрового діабету, гіперглікемії, дисліпідемії, порушеної переносимості глюкози або захворювань яєчок, головного мозку, тонкого кишечника, кістякових м'язів, серця, легенів, вилочкової залози або селезінки.

Фармацевтичні композиції

Лікарські засоби для введення містять сполуку, запропоновану у даному винаході, у терапевтично ефективній кількості. "Терапевтично ефективна кількість" означає, що при введенні лікарського засобу у відповідному режимі, пристосованому до стану пацієнта, кількості зазначеної сполуки формули (I) буде досить для ефективного лікування, попередження або вповільнення прогресування відповідного захворювання або іншого поліпшення стану пацієнта, що страждає від такого захворювання. Може виявитися, що "терапевтично ефективна кількість", що використовується при монотерапії, відрізняється від "терапевтично ефективної кількості", що використовується у комбінованій терапії разом з іншим лікарським засобом.

Діапазон доз сполук загальної формули (I), що вводяться на добу, звичайно становить від 0,1 до 5000 мг, переважно від 0,1 до 1000 мг, переважно від 2 до 500 мг, більше переважно від 5 до 250 мг, найбільше переважно від 10 до 100 мг. Дозована форма (наприклад, таблетка) переважно містить від 2 до 250 мг, особливо переважно від 10 до 100 мг сполук, запропонованих у даному винаході.

Реальна фармацевтично ефективна кількість або терапевтична доза, зрозуміло, буде залежати від факторів, відомих фахівцям у даній області техніки, таких як вік, маса тіла, стать або інші характеристики пацієнта, шлях введення, важкість захворювання тощо.

Сполуки, запропоновані у даному винаході, можна вводити пероральним, парентеральним (внутрішньовенним, внутрішньом'язовим тощо), назальним, сублінгвальним, інгаляційним, внутрішньооболонковим, місцевим або ректальним шляхом. Придатні препарати для введення сполук, запропонованих у даному винаході, включають, наприклад, пластирі, таблетки, капсули, пігулки, пелети, драже, порошки, коржі, супозиторії, рідкі препарати, такі як розчини, суспензії, емульсії, краплі, сиропи, еліксири або газоподібні препарати, такі як аерозолі, спреї тощо. Вміст фармацевтично активної сполуки (сполук) повинен перебувати у діапазоні від 0,05 до 90 мас. %, переважно від 0,1 до 50 мас. % у перерахуванні на масу композиції у цілому. Придатні таблетки можна виготовити, наприклад, шляхом змішування активної речовини (речовин) з відомими інертними наповнювачами, наприклад, інертними розріджувачами, такими як карбонат кальцію, фосфат кальцію або лактоза, розпушувачами, такими як кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота, сполучними, такими як крохмаль або желатин, змазуючими речовинами, такими як стеарат магнію або тальк і/або агентами для вповільнення вивільнення, такими як карбоксиметилцелюлоза, ацетат-фталат целюлози або полівінілацетат. Таблетки також можуть містити декілька шарів.

Таблетки з покриттям можна виготовити шляхом нанесення на ядра, отримані аналогічно таблеткам, покриття з речовини, що звичайно використовується для нанесення на таблетки, наприклад, колідону або шелаку, гуміарабіку, тальку, діоксиду титану або цукру. Для забезпечення вповільненого вивільнення й попередження несумісності ядро також може складатися з декількох шарів. Аналогічним чином, покриття таблетки може складатися з ряду

шарів, що забезпечують уповільнене вивільнення, можливо, з включенням інертних наповнювачів, зазначених вище для таблеток.

Сиропи й еліксири, що містять активні речовини або їхні комбінації, запропоновані у даному винаході, можуть додатково містити підсолоджувач, такий як сахарин, цикламат, гліцерин або цукор, і підсилювач смаку, наприклад, ароматизатор, такий як ванілін або апельсиновий екстракт. Вони також можуть містити суспендуючі допоміжні речовини або загусники, такі як натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, агенти, що змочують, такі як, наприклад, продукти конденсації жирних спиртів з етиленоксидом, або консерванти, такі як п-гідроксибензоати.

Розчини готують звичайним чином, наприклад, шляхом додавання ізотонічних агентів, консервантів, таких як п-гідроксибензоати, або стабілізаторів, таких як солі лужних металів етилендіамінтетраоцтової кислоти, необов'язково з використанням емульгаторів і/або диспергуючих агентів, хоча, якщо як розріджувач використовують воду, то в якості сольоватуючих або розчинюючих засобів необов'язково можна використовувати органічні розчинники й розчини можна поміщати у флакони або ампули для ін'єкції або сулії для вливання.

Капсули, що містять одну або більше активних речовин або комбінації активних речовин, наприклад, можна виготовити шляхом змішування активних речовин з інертними носіями, такими як лактоза або сорбіт, та їхнього розміщення у капсули з желатину.

Придатні супозиторії, наприклад, можна виготовити шляхом змішування з носіями, призначеним для цієї мети, такими як нейтральні жири або поліетиленгліколь або його похідні.

Інертні наповнювачі, які можна використовувати, включають, наприклад, воду, фармацевтично прийнятні органічні розчинники, такі як парафіни (наприклад, фракції нафти), рослинні масла (наприклад, арахісове або кунжутне масло), одно- або багатоатомні спирти (наприклад, етанол або гліцерин), носії, такі як, наприклад, порошкоподібні природні мінерали (наприклад, каоліни, глини, тальк, крейда), порошкоподібні синтетичні мінерали (наприклад, високодисперсна кремнієва кислота й силікати), цукри (наприклад, тростинний цукор, лактоза й глюкоза), емульгатори (наприклад, лігнін, відпрацьовані сульфатні луги, метилцелюлоза, крохмаль і полівінілпіролідон) і речовини, що змазують (наприклад, стеарат магнію, тальк, стеаринова кислота й лаурилсульфат натрію).

Таблетки для перорального введення на додаток до зазначених носіїв, зрозуміло, можуть містити добавки, такі як цитрат натрію, карбонат кальцію й дикальційфосфат, разом із різними додатковими речовинами, такими як крохмаль, переважно картопляний крохмаль, желатин тощо. Для готування таблеток також можна використовувати речовини, що змазують, такі як стеарат магнію, лаурилсульфат натрію й тальк. У випадку водних суспензій на додаток до зазначених вище інертних наповнювачів активні речовини можна об'єднати з різними засобами, що підсилюють смак або барвниками.

Доза сполук, запропонованих у даному винаході, зрозуміло, сильно залежить від методики введення й захворювання, що піддається лікуванню. При введенні шляхом інгаляції сполуки формули (I) характеризуються високою активністю навіть при дозах, що перебувають у мікрограмовому діапазоні. Сполуки формули (I) також можна ефективно використовувати у кількостях, що перевищують ті, які перебувають у мікрограмовому діапазоні. Крім того, доза може перебувати, наприклад, у грамовому діапазоні.

Комбінації з іншими активними речовинами

Іншим об'єктом даного винаходу є зазначені вище фармацевтичні препарати, такі як характеризуються тим, що вони містять сполуку, запропоновану у даному винаході.

Іншим об'єктом даного винаходу є комбінація кожної з таких сполук, запропонованих у даному винаході, переважно щонайменше однієї сполуки, запропонованої у даному винаході, з іншою сполукою, вибраною з групи, що включає, наприклад інгібітори бета-секретази; інгібітори гамма-секретази; модулятори гамма-секретази; інгібітори агрегації амілоїдів, такі як, наприклад альцгемер; нейропротективні речовини прямої або непрямої дії й/або речовини, що модифікують захворювання; антиоксиданти, такі як наприклад, вітамін Е, гінкго білоба або гінкголід; протизапальні речовини, такі як наприклад, інгібітори Cox, не стероїдні протизапальні засоби, додатково або винятково здатні знижувати вміст A β ; інгібітори HMG-CoA редуктази, такі як статини; інгібітори ацетилхолінестерази, такі як донепезил, рівастигмін, такрин, галантамін; антагоністи рецептора NMDA, такі як, наприклад, мемантин; агоністи рецептора AMPA; позитивні модулятори рецептора AMPA, AMPкіни - інгібітори рецептора повторного захоплення моноамінів; речовини, що впливають на концентрацію або вивільнення нейротрансмітерів; речовини, що викликають секрецію гормону росту, такі як ібутаморенмезилат і капроморелін; антагоністи або зворотні агоністи рецептора CB-1; антибіотики, такі як міноциклін або рифампіцин; інгібітори PDE1, PDE2, PDE4, PDE5 і/або PDE10, зворотні агоністи рецептора

GABAA; антагоністи рецептора GABAA; агоністи або часткові агоністи нікотинного рецептора; агоністи або часткові агоністи нікотинного рецептора альфа-4-бета-2; агоністи або часткові агоністи нікотинного рецептора альфа-7; антагоністи гістамінового рецептора H3; агоністи або часткові агоністи рецептора 5-HT4; антагоністи рецептора 5-HT6; антагоністи альфа-2-адренорецептора, антагоністи кальцію; агоністи або позитивні модулятори мускаринового рецептора M1; антагоністи мускаринового рецептора M2; антагоністи мускаринового рецептора M4; позитивні модулятори метаботропного глутаматного рецептора 5; антагоністи метаботропного глутаматного рецептора 2 та інші речовини, які модулюють рецептори або ферменти таким чином, що підвищується ефективність і/або безпека сполук, запропонованих у даному винаході, або скорочуються небажані побічні ефекти.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, що містять одну або більше, переважно одну активну речовину, що вибрана з числа сполук, запропонованих у даному винаході, і/або відповідних солей, а також одну або більше, переважно одну активну речовину, вибрану з групи, що включає альцегмед, вітамін Е, гінколід, донепезил, рівастигмін, такрин, галантамін, мемантин, ібутаморенмезилат, капроморелін, міноциклін і/або рифампіцин, необов'язково разом з одним або більшою кількістю інертних носіїв і/або розріджувачів.

Сполуки, запропоновані у даному винаході, також можна використовувати у комбінації з методиками імунотерапії, такими як, наприклад, активна імунізація за допомогою Abeta (амілоїдні бета-пептиди) або її частини або пасивна імунізація гуманізованими антитілами до Abeta, або фрагментами антитіл або нанотілами, для лікування зазначених вище захворювань і патологічних станів.

Компоненти комбінацій, запропонованих у даному винаході, можуть перебувати одночасно в одній дозованій формі, тобто у вигляді комбінованого препарату, наприклад, два компоненти можуть бути включені в одну таблетку, наприклад, у різні шари зазначеної таблетки. Компоненти комбінацій також можуть бути використовуватися окремо у вигляді вільної комбінації, тобто сполуки, запропоновані у даному винаході, перебувають в одній дозованій формі й один або більше зазначених вище компонентів комбінації перебувають в іншій дозованій формі. Ці дві дозовані форми можуть являти собою рівноцінні дозовані форми, наприклад, при спільному введенні двох таблеток, одна з яких містить терапевтично ефективну кількість сполуки, запропонованої у даному винаході, а друга містить терапевтично ефективну кількість зазначеного вище компонента комбінації. При необхідності також можна комбінувати різні форми, що вводяться. Можна приготувати форми, що вводяться, будь-якого типу.

Сполука, запропонована у даному винаході, або її фізіологічно прийнятна сіль у комбінації з іншою активною речовиною можна використовувати одночасно або по черзі, але переважно швидко одне за іншим. При одночасному введенні ці дві активні речовини вводять пацієнтові спільно, при черговому введенні ці дві активні речовини вводять пацієнтові послідовно з проміжком, меншим або рівним 12, переважно меншим або рівним 6 годинам.

На дозовані форми або форми, що вводяться, не накладають обмеження, у контексті даного винаходу можна використовувати будь-яку придатну дозовану форму. Типові дозовані форми можна вибрати із числа твердих препаратів, таких як пластирі, таблетки, капсули, пігулки, пелети, драже, порошки, коржі, супозиторії, рідких препаратів, таких як розчини, суспензії, емульсії, краплі, сиропи, еліксири або газоподібні препарати, такі як аерозолі, спреї тощо.

Дозовані форми з успіхом готують у вигляді дозованих одиниць, кожна дозована одиниця забезпечує введення однієї дози кожного активного компонента, що міститься. Інгредієнти вибирають відповідно до шляху введення й дозованої форми.

Дозування компонентів комбінацій, зазначених вище, переважно становить від 1/5 від звичайно мінімальної дози, що рекомендується, до 1/1 від дози, що рекомендується звичайно.

Дозовані форми вводять пацієнтові, наприклад, 1, 2, 3 або 4 рази на добу залежно від типу препарату. У випадку препаратів уповільненого або пролонгованого вивільнення або інших фармацевтичних препаратів введення можна проводити по-іншому (наприклад, один раз на тиждень або на місяць тощо). Сполуки, запропоновані у даному винаході, переважно вводити 3 рази на добу або рідше, більше переважно один або два рази на добу.

Приклади

Фармацевтичні композиції

Зазначені нижче фармацевтичні препарати можуть ілюструвати даний винахід, не обмежуючи його обсяг:

Нижче описані деякі приклади препаратів і термін "активна речовина" означає одну або більше сполук, запропонованих у даному винаході, включаючи їхні солі. У випадку однієї або більшої кількості зазначених вище комбінацій з однією або більше інших активних речовин термін "активна речовина" також включає додаткові активні речовини.

Приклад А

Таблетки, що містять 100 мг активної речовини

Сполука:	
1 таблетка містить:	
активна речовина	100,0 мг
лактоза	80,0 мг
кукурудзяний крохмаль	34,0 мг
полівінілпіролідон	4,0 мг
стеарат магнію	2,0 мг
	220,0 мг

Діаметр: 10 мм, біпланарна, з фаскою по обидва боки й насічкою з однієї сторони.

Приклад В

Таблетки, що містять 150 мг активної речовини

Сполука:	
1 таблетка містить:	
активна речовина	150,0 мг
порошкоподібна лактоза	89,0 мг
кукурудзяний крохмаль	40,0 мг
колоїдний діоксид кремнію	10,0 мг
полівінілпіролідон	10,0 мг
стеарат магнію	1,0 мг
	300,0 мг

5

Діаметр: 10 мм, плоска

Приклад С

Капсули із твердого желатину, що містять 150 мг активної речовини

1 Капсула містить:	150,0 мг
активна речовина	приблизно 80,0 мг
кукурудзяний крохмаль (висушений)	приблизно 87,0 мг
лактоза (порошкоподібна)	3,0 мг
стеарат магнію	
	приблизно 320,0 мг

Оболонка капсули: капсула із твердого желатину, розмір 1.

10

Приклад D

Супозиторії, що містять 150 мг активної речовини

1 Супозиторій містить:	
активна речовина	150,0 мг
поліетиленгліколь 1500	550,0 мг
поліетиленгліколь 6000	460,0 мг
поліоксіетиленсорбітанмоностеарат	840,0 мг
	2000,0 мг

Приклад Е

Ампули, що містять 10 мг активної речовини

Сполука:	10,0 мг
активна речовина	
0,01 н. хлористоводнева кислота	скільки потрібно
бідистильована вода	до 2,0 мл

Приклад F

Ампули, що містять 50 мг активної речовини

Сполука:	
активна речовина	50,0 мг
0,01 н. хлористоводнева кислота	скільки потрібно
бідистильована вода	до 10,0 мл

- Готування зазначених вище препаратів можна провести за стандартними методиками.
- 5 Біологічне дослідження
- Вплив *in vitro* сполук, запропонованих у даному винаході, можна продемонструвати за допомогою наведених нижче біологічних досліджень.
- Протокол дослідження PDE9A2:
- Дослідження ферментативної активності PDE9A2 проводили за допомогою сцинтиляційно-проксимального аналізу (СПА) у цілому відповідно до протоколу виготовлювача (Amersham Biosciences, product number: TRKQ 7100).
- 10 Як джерело ферменту використовували лізат (забуферений фосфатом фізіологічний розчин з додаванням 1 % Triton X-100 та інгібіторів протеази, продукт розпаду клітин видаляли центрифугуванням при 13000 об/хв протягом 30 хв) клітин SF 9, експресуючих PDE9A2 чоловік.
- 15 Повна кількість білка, використаного при аналізі, мінялася залежно від ступеня зараження й ефективності продукування клітинами SF9 і перебувало у діапазоні 0,1-100 нг.
- Звичайно умови проведення аналізу були наступними:
- повний об'єм при аналізі: 40 мкл
 - кількість білка: 0,1-50 нг
 - 20 - концентрація субстрату (cGMP): 20 нМ; ~1 мкКи/л
 - тривалість інкубації: 60 хв при кімнатній температурі
 - кінцева концентрація ДМСО: 0,2-1 %
- Аналізи проводили у 384-ямкових планшетах. Досліджувані реагенти, а також фермент і субстрат розводили у буфері для аналізу. Буфер для аналізу містив 50 мМ Tris [трис(гідроксиметиламінометан)], 8,3 мМ MgCl₂, 1,7 мМ етиленглікольтетраоцтову кислоту, 0,1 % бичачий сироватковий альбумін, 0,05 % Tween 20; значення рН буфера для аналізу встановлювали рівним 7,5. Реакцію зупиняли шляхом введення надлишку специфічного інгібітора PDE9 (наприклад, сполуки, зазначеної у WO04099210).
- 25 Визначення інгібування у %:
- 30 Активність позитивного контролю (за винятком значення для негативного контролю = тла) приймали рівною 100 % і активність у присутності досліджуваної сполуки виражали щодо цього значення, прийнятого за 100 %. У цьому випадку може бути можливим інгібування, що перевищує 100 %, внаслідок коливання значення для позитивного контролю у цьому експерименті, однак у такому випадку наведене значення інгібування у % приймали рівним
- 35 100 %.
- Визначення IC₅₀:
- IC₅₀ можна розрахувати за допомогою GraphPadPrism або іншого придатного програмного забезпечення з завданням значення, рівного 100, для позитивного контролю й рівного 0 для негативного контролю. Для розрахунку значень IC₅₀ розведення досліджуваних сполук (субстратів) варто вибирати й досліджувати за зазначеним вище протоколом.
- 40 Дані
- Наведені нижче виражені у % значення інгібування показують, що сполуки, запропоновані у даному винаході, застосовні для інгібування PDE9 і тому мають корисні фармакологічні характеристики. Наведені приклади не є обмежувачими. У таблиці також наведені значення IC₅₀.

Зазначено, що ці значення перебувають у наномолярному діапазоні (нМ), тобто у діапазоні від 1 до 100 нМ або у діапазоні від 101 до 1200 нМ. Конкретне значення IC₅₀ перебуває у зазначеному діапазоні. Номер приклада відноситься до заключних прикладів, описаних у розділі "Типові варіанти здійснення" (див. також об'єкт 18 даного винаходу).

5 Всі значення отримані за методикою, описаною у даному винаході.

Приклад №	Інгібування PDE9A2 у % (при концентрації, рівній 10 мкМ)	IC ₅₀ у діапазоні (нМ)
1	100	1-100
2	99	1-100
3	99	1-100
4	98	1-100
5	99	1-100
6	98	1-100
7	98	1-100
8	100	1-100
9	99	1-100
10	98	1-100
11	98	1-100
12	97	1-100
13	90	101-1200
14	96	101-1200
15	92	101-1200
16	86	101-1200
17	100	1-100
18	99	1-100
19	99	1-100
20	98	1-100
21	97	101-1200
22	98	1-100
23	99	1-100
24	86	101-1200
25	96	1-100
26	91	101-1200
27	99	1-100
28	98	1-100
29	96	1-100
30	100	1-100
31	98	1-100
32	100	1-100
33	97	1-100
34	93	101-1200
35	100	101-1200
36	100	1-100
37	97	1-100
38	99	1-100
39	99	1-100
40	99	1-100
40-1	100	1-100
40-2	100	1-100
40-3	100	101-1200
40-4	92	101-1200
40-5	98	1-100
40-6	97	1-100
40-7	95	101-1200
41	92	101-1200
42	92	101-1200
43	98	1-100

Приклад №	Інгібування PDE9A2 у % (при концентрації, рівній 10 мкМ)	IC ₅₀ у діапазоні (нМ)
44	99	1-100
45	98	1-100
46	100	1-100
47	97	1-100
48	96	1-100
49	98	1-100
50	97	1-100
51	96	1-100
52	100	1-100
53	99	1-100
54	97	1-100
55	97	1-100
56	95	1-100
57	100	1-100
58	96	1-100
60	97	1-100
61	97	1-100
62	95	1-100
63	92	101-1200
64	97	1-100
65	97	1-100
66	91	101-1200
67	95	101-1200
68	97	1-100
69	99	1-100
70	99	1-100
71	99	1-100
72	91	101-1200
73	97	1-100
74	95	1-100
75	98	1-100
76	98	1-100
77	89	101-1200
78	99	101-1200
79	99	1-100
80	94	1-100
81	78	101-1200
82	100	1-100
83	96	1-100
84	97	1-100
85	99	1-100
86	95	101-1200
87	86	101-1200
88	96	1-100
89	95	101-1200
90	100	1-100
91	99	1-100
92	98	1-100
93	97	1-100
94	96	101-1200
95	98	1-100
96	99	1-100
97	98	1-100
98	97	1-100
99	96	1-100
100	93	101-1200

Приклад №	Інгібування PDE9A2 у % (при концентрації, рівній 10 мкМ)	IC ₅₀ у діапазоні (нМ)
101	98	1-100
102	100	1-100
103	99	1-100
104	95	101-1200
105	84	101-1200
106	87	101-1200
108	89	101-1200
111	88	101-1200
112	97	1-100
113	92	101-1200
114	89	101-1200
115	92	101-1200
116	93	101-1200
117	97	1-100
118	89	101-1200
119	95	1-100
120	95	1-100
121	94	101-1200
122	85	101-1200
123	91	101-1200
124	95	101-1200
125	95	1-100
126	98	1-100
127	97	1-100
128	99	1-100
129	99	1-100
130	99	1-100
131	97	1-100
132	90	101-1200
132-1	97	1-100
132-2	100	1-100
132-3	89	101-1200
132-4	98	1-100
132-5	100	1-100
132-6	99	1-100
132-7	94	1-100
132-8	94	101-1200
132-9	95	101-1200
133	98	1-100
134	99	1-100
135	98	1-100
136	100	1-100
137	99	1-100
138	100	1-100
139	99	1-100
140	100	1-100
141	99	1-100
142	98	1-100
143	100	1-100
144	100	1-100
145	84	101-1200
146	91	101-1200
147	99	1-100
147-1	86	101-1200
147-2	87	101-1200
147-3	95	1-100

Приклад №	Інгібування PDE9A2 у % (при концентрації, рівній 10 мкМ)	IC ₅₀ у діапазоні (нМ)
148	86	101-1200
149	95	101-1200
150	90	101-1200
151	92	101-1200
152	93	101-1200
153	90	101-1200
154	100	1-100
155	100	1 – 100
156	99	1 – 100
157	97	1-100
158	97	1-100
159	100	1-100
160	96	1-100
161	95	101-1200
162	98	1-100
163	97	101-1200
164	98	101-1200
165	99	101-1200
166	92	101-1200
167	93	101-1200
168	90	101-1200
169	86	101-1200
170	75	101-1200
171	100	101-1200
172	100	1-100
173	86	101-1200
174	89	101-1200
175	88	101-1200
176	85	101-1200
177	93	101-1200
178	92	101-1200
179	91	101-1200
180	96	101-1200
181	96	1-100
182	100	1-100
183	99	1-100
184	97	1-100
185	100	1-100
186	97	1-100
187	96	1-100
188	96	1-100
189	90	101-1200
190	82	101-1200
191	92	101-1200
192	100	101-1200
193	99	101-1200
194	97	101-1200
195	88	101-1200
196	91	101-1200
197	91	101-1200
198	100	101-1200
199	88	101-1200
200	91	101-1200
201	85	101-1200
202	83	101-1200
203	84	101-1200

Приклад №	Інгібування PDE9A2 у % (при концентрації, рівній 10 мкМ)	IC ₅₀ у діапазоні (нМ)
204	87	101-1200
205	100	1-100
206	82	101-1200
207	100	1-100
208	100	101-1200
209	89	101-1200
210	97	1-100
211	99	1-100
212	92	101-1200
213	86	101-1200
214	98	1-100
215	93	101-1200
216	96	1-100
217	97	101-1200
218	88	101-1200
219	100	1-100
220	100	1-100
221	100	1-100
222	100	1-100
223	100	1-100
224	100	1-100
225	100	1-100
226	100	1-100
227	100	1-100
228	100	1-100
229	99	1-100
230	100	1-100
230-1	98	1-100
230-2	100	1-100
230-3	99	1-100
230-4	98	101-1200
231	95	1-100
232	99	1-100
233	100	1-100
234	100	1-100
235	98	101-1200
236	93	101-1200
237	89	101-1200

Вплив in vivo:

Вплив in vivo сполук, запропонованих у даному винаході, можна досліджувати за допомогою Нового тесту розпізнавання об'єктів за методикою, описаною у публікації Prickaerts et al. (Neuroscience, 2002, 113, 351-361).

Додаткова інформація й біологічні дослідження сполук, запропонованих у даному винаході, також наведена у публікації Neuropharmacology, 2008, 55, 908-918.

Одержання сполук

Абревіатури:

10 ХІАД хімічна іонізація при атмосферному тиску

ДДМ детектор з діодною матрицею

ДМСО диметилсульфоксид

ІЕР іонізація електророзпиленням (у МС)

год. година(и)

15 ВЕРХ високоефективна рідинна хроматографія

ВЕРХ-МС зв'язана високоефективна рідинна хроматографія з мас-спектрометричним детектуванням

ГХ-МС газова хроматографія зі мас-спектрометричним детектуванням

РХСТ рідинна хроматографія середнього тиску

- мл мілілітр
мкл мікролітр
хв хвилина(и)
МС мас-спектрометрія
- 5 КТ кімнатна температура
R_t час утримання (у ВЕРХ)
R_f коефіцієнт запізнювання (у ТШХ)
ТВТУ 2-(1 Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронійтетрафторборат
- 10 ТФК трифтороцтова кислота
ТШХ тонкошарова хроматографія
Методики LC-МС:
Методика А
- Прилад: ВЕРХ/МС ThermoFinnigan. HPLC Surveyor ДДМ, іонний уловлювач LCQduo;
15 колонка: Sunryse MC-C18, 5 мкм, 4,6×100 мм; елюент А: вода + 20 мм форміат амонію; елюент В: ацетонітрил + 20 мм форміат амонію; градієнтний режим: А/В (95:5) протягом 1 хв, потім до А/В (5:95) за 7 хв і при цьому складі протягом 1,5 хв; швидкість потоку: 0,85 мл/хв; УФ-детектування: 254 нм; джерело іонів: IEP
- Методика 1
- 20 Тип приладу для МС: Waters Micromass ZQ; тип приладу для ВЕРХ: Waters Alliance 2695, детектор з діодною матрицею Waters 2996; колонка: Varian Microsorb 100 C18, 30×4,6 мм, 3,0 мкм; елюент А: вода + 0,13 % ТФК, елюент В: ацетонітрил; градієнтний режим: 0,0 хв 5 % В → 0,18 хв 5 % В → 2,0 хв 98 % В → 2,2 хв 98 % В → 2,3 хв 5 % В → 2,5 хв 5 % В; швидкість потоку: 3,5 мл/хв; УФ-детектування: 210-380 нм.
- 25 Методика 2
- Тип приладу для МС: Waters Micromass ZQ; тип приладу для ВЕРХ: Waters Alliance 2695, детектор з діодною матрицею Waters 2996; колонка: Merck Chromolith Performance RP18e, 100×1 мм; елюент А: вода + 0,13 % ТФК, елюент В: ацетонітрил; градієнтний режим: 0,0 хв 5 % В → 0,2 хв 5 % В → 1,6 хв 98 % В → 1,9 хв 98 % В → 2,0 хв 5 % В → 2,2 хв 5 % В; швидкість потоку: 3,5 мл/хв; УФ-детектування: 210-380 нм.
- 30 Методика 1D
- Прилад: ВЕРХ-МС ThermoFinnigan. HPLC Surveyor ДДМ, квадрупольний MSQ; колонка: Sunryse MC-C18, 5 мкм, 4,6×100 мм; елюент А: 90 % вода + 10 % ацетонітрил + форміат амонію 10 мм; елюент В: ацетонітрил 90 % + 10 % вода + форміат амонію 10 мм; градієнтний режим: А (100) протягом 1 хв, потім до В (100) за 7 хв і при цьому складі протягом 1 хв; швидкість потоку: 1,2 мл/хв; УФ-детектування: 254 нм; джерело іонів: ХІАД.
- 35 Методика 1E
- Прилад: ВЕРХ-МС ThermoFinnigan. HPLC Surveyor ДДМ, квадрупольний MSQ; колонка: Symmetry C8, 5 мкм, 3×150 мм; елюент А: 90 % вода + 10 % ацетонітрил + форміат амонію 10 мМ; елюент В: ацетонітрил 90 % + 10 % H₂O + форміат амонію 10 мМ; градієнтний режим: А (100) протягом 1,5 хв, потім до В (100) за 10 хв і при цьому складі протягом 1,5 хв; швидкість потоку: 1,2 мл/хв; УФ-детектування: 254 нм; джерело іонів: ХІАД
- 40 Методика 1E fusion
- Прилад: ВЕРХ-МС ThermoFinnigan. HPLC Surveyor ДДМ, квадрупольний MSQ; колонка: Synergi Fusion-RP80A, 4 мкм, 4,60×100 мм; елюент А: 90 % вода + 10 % ацетонітрил + форміат амонію 10 мМ; елюент В: ацетонітрил 90 % + 10 % H₂O + форміат амонію 10 мМ; градієнтний режим: А (100 %) протягом 1,5 хв, потім до В (100 %) за 10 хв і при цьому складі протягом 1,5 хв; швидкість потоку: 1,2 мл/хв; УФ-детектування: 254 нм; джерело іонів: ХІАД
- 45 Методика 1E hydro
- Прилад: ВЕРХ-МС ThermoFinnigan. HPLC Surveyor ДДМ, квадрупольний MSQ; колонка: Synergi Гидро-RP80A, 4 мкм, 4,60×100 мм; елюент А: 90 % вода + 10 % ацетонітрил + форміат амонію 10 мМ; елюент В: ацетонітрил 90 % + 10 % H₂O + форміат амонію 10 мМ; градієнтний режим: А (100 %) протягом 1,5 хв, потім до В (100 %) за 10 хв і при цьому складі протягом 1,5 хв; швидкість потоку: 1,2 мл/хв; УФ-детектування: 254 нм; джерело іонів: ХІАД
- 50 Методика 2F
- Прилад: ВЕРХ-МС ThermoFinnigan. HPLC Surveyor ДДМ, іонний уловлювач Finnigan LCQduo; колонка: Symmetry-C18, 5 мкм, 3×150 мм; елюент А: 95 % вода + 5 % ацетонітрил + мурашина кислота 0,1 %; елюент В: ацетонітрил 95 % + 5 % вода + мурашина кислота 0,1 %; градієнтний режим: А/В (95/5) протягом 1,5 хв, потім до А/В (5/95) за 10 хв і при цьому складі протягом 1,5 хв; швидкість потоку: 1 мл/хв; УФ-детектування: 254 нм; джерело іонів: IEP
- 60

Методика 2L

Прилад: BEPX-MC ThermoFinnigan. HPLC Surveyor ДДМ, іонний уловлювач Finnigan LCQduo; колонка: Symmetry Shield, 5 мкм, 4,6×150 мм; елюент А: 90 % вода + 10 % ацетонітрил + мурашина кислота 0,1 %; елюент В: ацетонітрил 90 % + 10 % вода + мурашина кислота 0,1 %; швидкість потоку: 0,85 мл/хв; УФ-детектування: 254 нм; джерело іонів: IEP

Методика Grad_C8_acidic

Прилад: BEPX-MC Waters. HPLC Alliance 2695 ДДМ, квадрупольний ZQ; колонка: Xterra MC-C8, 3,5 мкм, 4,6×50 мм; елюент А: вода + 0,1 % ТФК + 10 % ацетонітрил; елюент В: ацетонітрил; градієнтний режим: А/В (80:20), потім до А/В (10:90) за 3,25 хв і при цьому складі протягом 0,75 хв; швидкість потоку: 1,3 мл/хв; УФ-детектування: 254 нм; джерело іонів: IEP

Методика Grad_C18_acidic

Прилад: BEPX-MC Waters. HPLC Alliance 2695 ДДМ, квадрупольний ZQ; колонка: Sunfire MC-C18, 3,5 мкм, 4,6×50 мм; елюент А: вода + 0,1 % ТФК + 10 % ацетонітрил; елюент В: ацетонітрил; градієнтний режим: А/В (80:20), потім до А/В (10:90) за 3,25 хв і при цьому складі протягом 0,75 хв; швидкість потоку: 1,3 мл/хв; УФ-детектування: 254 нм; джерело іонів: IEP.

Методика Grad_90_10_C8_acidic

Прилад: BEPX-MC Waters. HPLC Alliance 2695 ДДМ, квадрупольний ZQ; колонка: Xterra MC-C8, 3,5 мкм, 4,6×50 мм; елюент А: вода + 0,1 % ТФК + 10 % ацетонітрил; елюент В: ацетонітрил; градієнтний режим: А (100 %), потім до А/В (10:90) за 3,25 хв і при цьому складі протягом 0,75 хв; швидкість потоку: 1,3 мл/хв; УФ-детектування: 254 нм; джерело іонів: IEP.

Методика Grad_90_10_C18_acidic

Прилад: BEPX-MC Waters. HPLC Alliance 2695 ДДМ, квадрупольний ZQ; колонка: Xterra MC-C18, 3,5 мкм, 4,6×50 мм; елюент А: вода + 0,1 % ТФК + 10 % ацетонітрил; елюент В: ацетонітрил; градієнтний режим: А (100), потім до А/В (10:90) за 3,25 хв і при цьому складі протягом 0,75 хв; швидкість потоку: 1,3 мл/хв; УФ-детектування: 254 нм; джерело іонів: IEP.

Методика Grad_C8_NH₄COOH

Прилад: BEPX-MC Waters. HPLC Alliance 2695 ДДМ, квадрупольний ZQ; колонка: Xterra MC-C8, 3,5 мкм, 4,6×50 мм; елюент А: вода + форміат амонію 5 мм + 10 % ацетонітрил; елюент В: ацетонітрил; градієнтний режим: А 100 %, потім до А/В (10:90) за 3,25 хв і при цьому складі протягом 0,75 хв; швидкість потоку: 1,3 мл/хв; УФ-детектування: 254 нм; джерело іонів: IEP.

Методики хіральної BEPX

Прилад: Agilent 1100. Колонка: Chiralpak AS-H Daicel, 4,6 мкм, 4,6×250 мм;

Методика Chiral 1: елюент: гексан/етанол 97/3 (в ізократичному режимі); швидкість потоку: 1,0 мл/хв; УФ-детектування: 254 нм.

Методика Chiral 2: елюент: гексан/етанол 98/2 (в ізократичному режимі); швидкість потоку: 1,0 мл/хв; УФ-детектування: 254 нм

Методика Chiral 3: елюент: гексан/етанол 80/20 (в ізократичному режимі); швидкість потоку: 1,0 мл/хв; УФ-детектування: 254 нм

Методики ГХ/MC

Методика 3А

Прилад: ГХ/MC Finnigan. Trace GC, квадрупольний MSQ. Колонка: DB-5MS, 25 м×0,25 мм×0,25 мкм; газ-носії: гелій, постійна швидкість потоку 1 мл/хв; програма печі: 50 °C (витримання протягом 1 хв), до 100 °C зі швидкістю 10 °C/хв, до 200 °C зі швидкістю 20 °C/хв, до 300 °C зі швидкістю 30 °C/хв елюент, детектування: Trace MSQ, квадрупольний, джерело іонів: ЕУ (іонізація електронним ударом), діапазон сканування: 50-450 ат. од.

Методика 3А, 1

Прилад: ГХ/MC Finnigan Thermo Scientific. Trace GC Ultra, DSQ II з однією квадрупольною лінзою. Колонка: DB-5MS UI, 25 м×0,25 мм×0,25 мкм; газ-носії: гелій, постійна швидкість потоку 1 мл/хв; програма печі: 50 °C (витримання протягом 1 хв), до 100 °C зі швидкістю 10 °C/хв, до 200 °C зі швидкістю 20 °C/хв, до 300 °C зі швидкістю 30 °C/хв елюент, детектування: Trace DSQ, з однією квадрупольною лінзою

Мікрохвильове нагрівання:

Типи мікрохвильових апаратів:

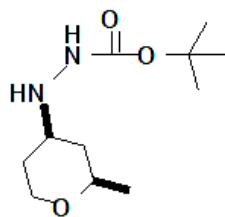
- Прилади Discover® CEM, забезпечені посудинами ємністю 10 і 35 мл;

- Тип мікрохвильового апарата: Biotage Initiator Sixty.

Загальні зауваження про подання структур

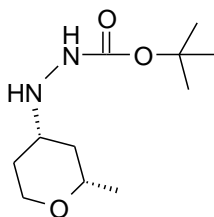
Деякі сполуки містять один або більше хіральних центрів. Представлена структура описує тільки одну, а необов'язково всі можливі стереохімічні конфігурації сполуки. Однак у таких випадках після структури зазначено, наприклад, "цис-рацемічна суміш", щоб відзначити інші можливі стереохімічні конфігурації.

Прикладом є, наприклад, наведена нижче структура 7D. Представлена структурна формула має вигляд



Цис - рацемічна суміш

Додане вираження "цис-рацемічна суміш" вказує на другу можливу стереохімічну конфігурацію:



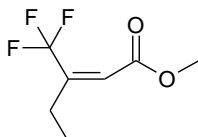
Такий підхід використовується й для інших зображених структур.

Синтез

Нижче описане одержання сполук, які є типовими для даного винаходу. Якщо методика одержання конкретної сполуки не описана докладно, то фахівець у даній області техніки у наведених нижче описах зможе знайти опис аналогічних методик, які у принципі можна використовувати. У деяких випадках зазначено, що сполуки, зазначені у прикладах, можна одержати аналогічно тому, як це виконано в іншому прикладі. Якщо наведено вказівку на "аналогічну методику", то умови проведення реакцій є приблизно такими ж, навіть якщо можна змінити молярні співвідношення реагентів і едуктів. Також повинно бути очевидно, що в описаній методиці можна хімічно змінити вихідні речовини, тобто якщо описано реакцію конденсації складного ефіру, при якій компонент, що містить гідроксигрупу, є відщеплювальною групою, а не фрагментом продукту, то можна змінити компонент, що містить гідроксигрупу, без значної зміни методики у цілому.

Вихідні сполуки:

Приклад 1A

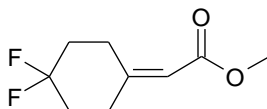


Розчин 70 г (201 ммоль) карбетоксиметилена трифенілфосфоран у 300 мл діетилового ефіру охолоджували до 0 °C і 25 г (198 ммоль) 1,1,1-трифторбутанон додавали. Розчин нагрівали до кімнатної температури й перемішували протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували й фільтрат концентрували при зниженому тиску (700 мбар і температура лазні дорівнює 40 °C). Залишок очищали за допомогою перегонки у вакуумі (170 мбар і температура лазні дорівнює 130 °C, головна фракція: 95-96 °C). Одержували 29 г (75 %) продукту у вигляді безбарвного масла.

ВЕРХ-МС (методика 1): R_t : 1,77 хв

МС (ІЕР⁺): $m/z=196$ (M+H)⁺

Приклад 1AA



400 мг (10,0 ммоль) Гідриду натрію (60 % у мінеральному маслі) суспендували у 10 мл ТГФ (тетрагідрофуран) і охолоджували до 4 °C. При перемішуванні додавали розчин 1,3 мл (8,99 ммоль) триметилфосфоноацетату у 10 мл ТГФ. Суміш перемішували протягом 1 год. при такій же температурі. Потім при 0 °C додавали розчин 4,4-дифторциклогексанону у 10 мл ТГФ. Суміші давали нагрітися до кімнатної температури й перемішували протягом 14 год. Додавали ТГФ і воду й ТГФ випарювали. Залишок розбавляли етилацетатом, промивали водою й

насиченим розчином гідрокарбонату натрію й випарювали й одержували 1,49 г (95 %) продукту.

МС (ЕУ): $m/z=190$ (M)⁺

У наведених нижче прикладах 1B, 1C, 1D, 1E, 2A, 2B, 2C і 2D показано, як рацемічні кислоти 3-трифторметилпентанову кислоту й 3-трифторметилмасляну кислоту можна перетворити у дві

енантіомерні форми вільної кислоти. Виділення можна провести шляхом поділу діастереоізомерних проміжних продуктів. Ці дві чисті енантіомерні форми вільної кислоти

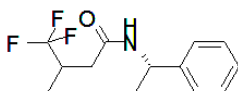
будуть називатися енантіомер А і енантіомер В відповідно. Відповідні діастереоізомерні

проміжні продукти будуть називатися діастереоізомер А і діастереоізомер В відповідно.

Такий же підхід можна використовувати для поділу енантіомерів інших рацемічних сумішей,

якщо це є придатним.

Приклад 1B



Діастереоізомер А

Розчин рацемічної 3-трифторметилпентанової кислоти (8 г, 47 ммоль), TBUT (16,6 г, 52 ммоль) і діізопропілетиламіну (24,1 мл, 141 ммоль) у диметилформаміді (80 мл) перемішували при 20 °С протягом 1 год., потім додавали (S)-(-)- 1-фенілетиламін (10 г, 82 ммоль) і суміш перемішували протягом 16 год. при 20 °С. Розчинник видаляли й додавали дихлорметан (200 мл). Отриману суміш промивали 10 % лимонною кислотою у воді (200 мл), 20 % K₂CO₃ у воді (100 мл) і сушили над сульфатом натрію. Випарювання розчинника давало неочищену тверду речовину, що змішували з метанолом (10 мл) і фільтрували через шар активованого основного оксиду алюмінію. Поділ діастереоізомерів проводили за допомогою флеш-хроматографії на SiO₂ при елюванні сумішшю циклогексан/етилацетат 85/15.

4,5 г (35,8 %) Шуканої сполуки одержували у вигляді білої твердої речовини.

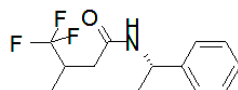
R_f: 0,25 (циклогексан/етилацетат 85/15, прояв лужним розчином KMnO₄)

ВЕРХ-МС (методика 1E hydro): R_t: 9,35 хв

МС (ХІАД⁺): $m/z=274$ (M+H)⁺.

Хіральна ВЕРХ (методика Chiral 1): R_t: 5,58 хв ДН (діастереоізомерний надлишок): >99 %

Приклад 1C



Діастереоізомер В

4,4 г (34,2 %) Білої твердої речовини одержували як другий продукт флеш-хроматографії сполуки приклада 1B.

R_f: 0,20 (циклогексан/етилацетат 85/15, прояв лужним розчином KMnO₄)

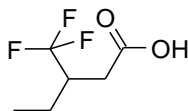
ВЕРХ-МС (методика 1E hydro): R_t: 9,33 хв

МС (ХІАД⁺): $m/z=274$ (M+H)⁺.

Хіральна ВЕРХ (методика Chiral 1): R_t: 6,18 хв ДН: >99 %

Приклад 1D

3-Трифторметилпентанова кислота, енантіомер А



Енантіомер А

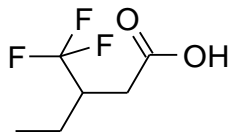
Розчин сполуки приклада 1B (4,6 г, 17 ммоль) у діоксані (15 мл) обробляли за допомогою H₂SO₄ 70 % у воді (25 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 16 год. Суміш охолоджували, підлугувували до pH 14 за допомогою 32 % NaOH у воді, розбавляли водою (50 мл) і екстрагували дихлорметаном (2×200 мл). Отриманий розчин підкисляли до pH 1 за допомогою 9 н. HCl, екстрагували дихлорметаном (3×500 мл) і об'єднані органічні фази сушили. Випарювання розчинника давало 2,47 г (86,3 %) коричневого масла.

R_f: 0,66 (дихлорметан/метанол 9/1, прояв бромкрезоловим зеленим)

Хіральна ВЕРХ (методика Chiral 1): R_t: 5,58 хв ЕН (енантіомерний надлишок): >99 %

Приклад 1Е

3-трифторметилпентанова кислота, енантіомер В



5

Енантіомер В

За аналогією з одержанням у прикладі 1D шукану сполуку одержували з використанням сполуки приклада 1С як вихідну речовину.

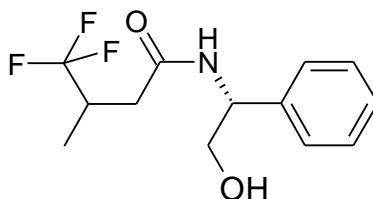
Вихід: 80,3 %

10

R_f: 0,66 (дихлорметан/метанол 9/1, прояв бромкрезоловим зеленим)Хіральна ВЕРХ (методика Chiral 1): R_t: 5,08 хв ЕН: >99 %

Приклад 2А

4,4,4-Трифтор-N-((R)-2-гідрокси-1-фенілетил)-3-метилбутирамід, діастереоізомер А



15

Розчин 3-(трифторметил)масляної кислоти (10 г, 64 ммоль) у диметилформаміді (100 мл) обробляли N-(3-диметиламінопропіл)- N'-етилкарбодіімідгідрохлоридом (14,7 г, 77 ммоль), 4-диметиламінопіридином (11 г, 89,7 ммоль) і (R)-(-)-фенілгліцином (9,9 г, 70,5 ммоль). Суміш перемішували при 20 °С протягом 16 год., потім концентрували для зменшення об'єму й обробляли 10 % лимонною кислотою у воді (300 мл). Суміш екстрагували етиловим ефіром (2×200 мл) і відділену органічну фазу промивали за допомогою 10 % NaHCO₃ (150 мл) і розсолем (150 мл). Органічну фазу сушили й випарювали й одержували 13,1 г неочищеної білої твердої речовини.

20

Поділ діастереоізомерів проводили за допомогою флеш-хроматографії на SiO₂ при елюванні сумішшю етилацетат/гексан 6/4.

25

5,32 г (30,2 %) Шуканої сполуки одержували у вигляді білої твердої речовини.

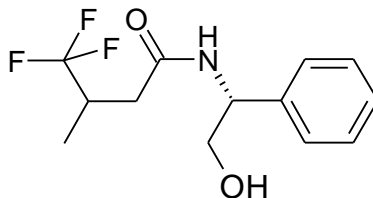
R_f: 0,23 (етилацетат/гексан 6/4)ВЕРХ-МС (1Е hydro): R_t: 6,97 хв

30

МС (ХІАД⁺): m/z=276 (M+H)⁺.

Приклад 2В

4,4,4-Трифтор-N-((R)-2-гідрокси-1-фенілетил)-3-метилбутирамід, діастереоізомер В



35

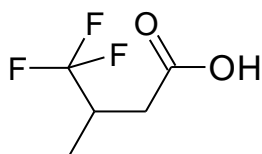
3,08 г (17,5 %) Білої твердої речовини одержували як другий продукт флеш-хроматографії сполуки приклада 2А.

R_f: 0,16 (етилацетат/гексан 6/4)ВЕРХ-МС (1Е hydro): R_t: 6,92 хв

40

МС (ХІАД⁺): m/z=276 (M+H)⁺.

Приклад 2С, енантіомер А



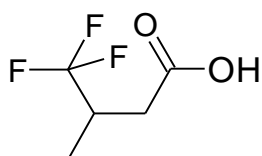
Розчин сполуки приклада 2A (2 г, 7,26 ммоль) у тетрагідрофурані (10 мл) обробляли за допомогою 70 % H_2SO_4 у воді (10 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 16 год. Суміш охолоджували, підлговували до pH 14 за допомогою NaOH 32 % у воді, розбавляли водою (50 мл) і екстрагували дихлорметаном (2×50 мл). Отриманий розчин підкисляли до pH 1 за допомогою 9 н. HCl, екстрагували дихлорметаном (3×50 мл) і об'єднані органічні фази сушили. Випарювання розчинника давало 0,84 г (74,1 %) коричневого масла.

ВЕРХ-МС (1E hydro): R_t : 1,73 хв

МС (ХІАД): $m/z=155$ (M-H)⁻.

Хіральна ВЕРХ (методика Chiral 2): R_t : 6,92 хв ЕН: 99 %

Приклад 2D, енантіомер В



За аналогією з одержанням у прикладі 2C шукану сполуку одержували з використанням сполуки приклада 2B як вихідна речовина. Одержували 1,4 г (8,96 ммоль)

Вихід: 82,3 %

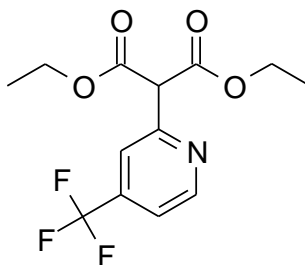
ВЕРХ-МС (1E hydro): R_t : 1,30 хв

МС (ХІАД): $m/z=155$ (M-H)⁻.

Хіральна ВЕРХ (методика Chiral 2): R_t : 6,49 хв ЕН: 98,6 %

Приклад 3A

Діетиловий ефір 2-(4-трифторметилпіридин-2-іл)-малонової кислоти



Суспензію гідриду натрію 60 % у мінеральному маслі (1,65 г, 41 ммоль) у безводному діоксані (36 мл) при 25 °C обробляли діетилмалонатом (6,3 мл, 41 ммоль) і нагрівали при 60 °C протягом 30 хв. Додавали хлорид міді(I) (1,63 г, 17 ммоль), суміш нагрівали при 80 °C і додавали 2-хлор-4-(трифторметил)-піридин і температуру підвищували до 100 °C і нагрівали протягом 16 год. Після охолодження до 20 °C суміш підкисляли за допомогою 37 % HCl, розбавляли водою (120 мл) і екстрагували дихлорметаном (2×60 мл). Органічну фазу сушили й випарювали й одержували неочищене масло, що очищали за допомогою флеш-хроматографії при елююванні сумішшю н-гексан/етилацетат від 95/5 до 60/40.

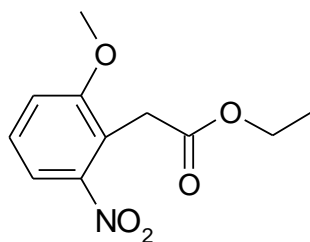
Одержували 1,9 г (38 %) у вигляді безбарвного масла.

ВЕРХ-МС (2F): R_t : 12,24 хв

МС (ІЕР⁺): $m/z=306$ (M+H)⁺.

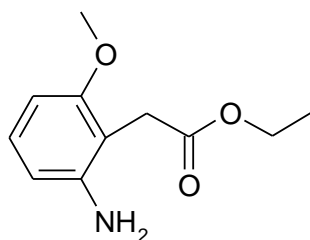
Приклад 4A

Сполуку наступного приклада синтезували за аналогією з одержанням у прикладі 5U з використанням відповідної кислоти (Sinova Inc., Bethesda, MD 20814, USA) як вихідна речовина.



ВЕРХ-МС (методика 1): R_f : 1,47 хв
 МС (ІЕР⁺): $m/z=194$ (M+H-EtOH)⁺
 Приклад 4В

5

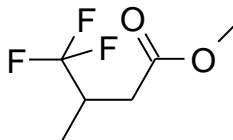


2,0 г (8,6 ммоль) Сполуки приклада 4А розчиняли у 40 мл етанолу, додавали Pd (10 % на деревному вугіллі) і суміш гідрували при кімнатній температурі (2 год., 50 фунт-сила/дюйм²). Реакційну суміш фільтрували й залишок промивали етанолом. Розчинник випарювали при зниженому тиску, одержували 1,80 г (100 %) продукту.

ВЕРХ-МС (методика 1): R_f : 0,91 хв
 МС (ІЕР⁺): $m/z=210$ (M+H)⁺

Приклад 5А

Метилловий ефір 3-трифторметилпентанової кислоти, енантіомер А



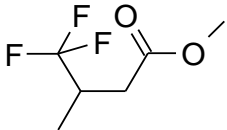
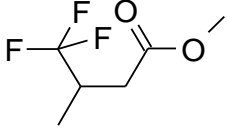
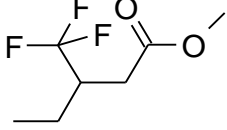
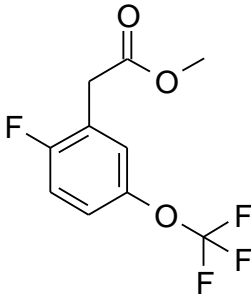
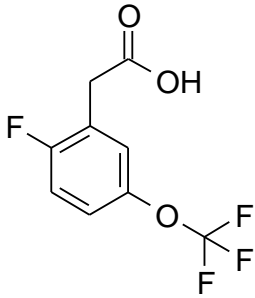
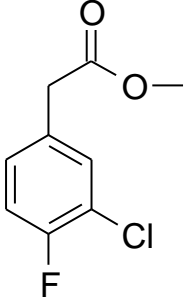
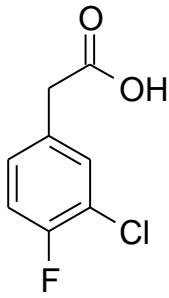
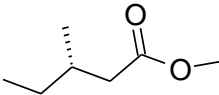
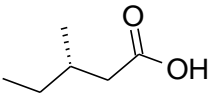
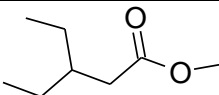
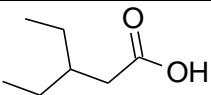
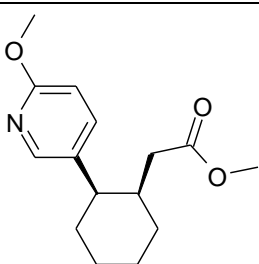
Енантіомер А

При перемішуванні до розчину сполуки приклада 1D (250 мг, 1,47 ммоль) у дихлорметані (10 мл) і метанолі (0,25 мл) в атмосфері азоту при 0 °С по краплях додавали триметилсилілдіазометан (2,0 М розчин у діетиловому ефірі) (2,1 мл, 4,19 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 год., підтримуючи температуру нижче 5 °С. Розчинник видаляли (40 °С, 25 бар) і одержували 250 мг (75,4 %) жовтого масла, що використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

ГХ (методика 3А): R_f : 3,29 хв

МС (ЕУ): m/z : 165 (M-19)⁺, 155 (M-29)⁺, 153 (M-31)⁺

Сполуки наступних прикладів синтезували за аналогією з одержанням у прикладі 5А з використанням відповідних кислот як вихідні речовини:

	Структура	Вихідна речовина: карбонова кислота	R _t [хв]	МС m/z
Приклад 5B Енантіомер А		Приклад 2C	8,01 (методика 3A)	170 [EY]
Приклад 5 C Енантіомер В		Приклад 2D	8,01 (методика 3A)	170 [EY]
Приклад 5D Енантіомер В		Приклад 1E	3,29 (методика 3A)	165(M-19) ⁺ , 155(M-29) ⁺ , 153(M-31) ⁺ [EY]
Приклад 5E			7,82 (методика 3A)	252 [EY]
Приклад 5F			9,53 (методика 3A)	202 [EY]
Приклад 5G Енантіомер S			3,92 (методика 3A)	130 [EY]
Приклад 5H			5,09 Методика 3A	115 (M-29) ⁺ [EY]
Приклад 5HA цис- рацемічна суміш		Приклад 18A	1,22 (методика 1)	264 [IEP, (M+H) ⁺]

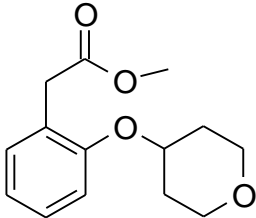
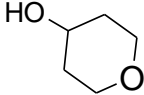
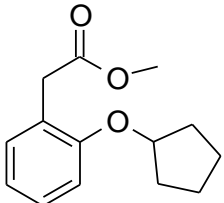
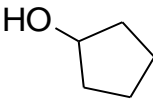
Приклад 5I
Метилловий ефір [2-(1-ацетилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-оцтової кислоти

5

10

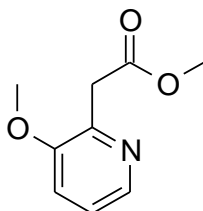
Сполуки наступних прикладів синтезували за аналогією з одержанням у прикладі 5G з використанням відповідних спиртів як вихідні речовини:

	Структура	Вихідна речовина: спирт	R _f	R _t [хв]	MC m/z
Приклад 5J рацемічна суміш				2,53 (методика Grad_C8_NH4COOH)	292 (M+H) ⁺
Приклад 5K			0,35 (гексан/ етилацетат 8/2)		
Приклад 5L			0,2 (гексан/ етилацетат 7/3)		
Приклад 5M			0,2 (гексан/ етилацетат 7/3)		

	Структура	Вихідна речовина: спирт	R _f	R _t [хв]	МС m/z
Приклад 5Q			0,25 (гексан/ етилацетат 7/3)		
Приклад 5P			0,35 (гексан/ етилацетат)		

Приклад 5Q

Метилловий ефір (3-метоксипіридин-2-іл)-оцтової кислоти



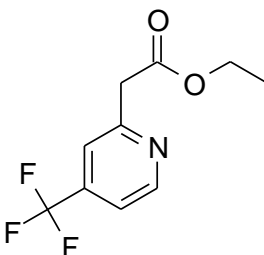
5

Суміш (3-метокси-2-піридин-2-іл)ацетонітрилу (400 мг, 2,7 ммоль) з 2 мл метанолу й 96 % сірчаною кислотою (1,8 мл, 32 ммоль) нагрівали у мікрохвильовій печі при 120 °С протягом 1 год. Суміш охолоджували до 0 °С, підлюговували твердим NaHCO₃, розбавляли водою (2 мл) і екстрагували дихлорметаном. Відділену органічну фазу сушили й випарювали й одержували 450 мг (92 %) темно-жовтого масла, що використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

ВЕРХ-МС (методика Grad_C8_NH₄COOH): R_t: 1,92 хвМС (ІЕР⁺): m/z=182 (M+H)⁺.

Приклад 5R

Етиловий ефір (4-трифторметилпіридин-2-іл)-оцтової кислоти



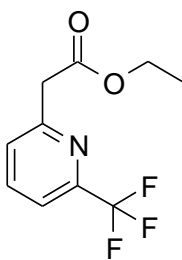
Розчин сполуки приклада 3А (1,0 г, 3,27 ммоль) у безводному ДМСО (8 мл) обробляли водою (60 мкл, 3,27 ммоль) і хлоридом літію (347 мг, 8,2 ммоль). Отриману суміш нагрівали при 120 °С протягом 16 год. Після охолодження до 20 °С суміш обробляли розсолем (12 мл) і екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Органічну фазу сушили й випарювали й одержували неочищене масло, що очищали за допомогою флеш-хроматографії при елюванні сумішшю н-гексан/етилацетат 8/2.

Одержували 390 мг (51 %) у вигляді безбарвного масла.

ВЕРХ-МС (методика 2F): R_t: 11,09 хвМС (ІЕР⁺): m/z=234 (M+H)⁺

Приклад 5S

Етиловий ефір (6-трифторметилпіридин-2-іл)-оцтової кислоти



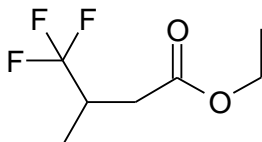
- 5 Суміш карбонату цезію (1,87 г, 5,75 ммоль) і три-трет-бутилфосфіну (107 мкл, 0,44 ммоль) у сухому 1,2 диметоксіетані (10 мл) обробляли трис-(дибензиліденацетон) дипалладієм (81 мг, 0,09 ммоль), 2-бром-6-(трифторметил)піридином (1 г, 4,42 ммоль) і діетилмалонатом (0,8 мл, 5,3 ммоль) в атмосфері азоту. Суміш нагрівали при 150 °С протягом 30 хв у мікрохвильовій печі. Після охолодження до 20 °С суміш обробляли насиченим розчином хлориду амонію (120 мл) і екстрагували етиловим ефіром (3×80 мл). Органічну фазу сушили й випарювали й одержували неочищене масло, що очищали за допомогою флеш-хроматографії при елюванні сумішшю н-гексан/етиловий ефір 6/1.

Одержували 460 мг (81 %) у вигляді безбарвного масла.

ГХ (методика 3А): R_t : 8,28 хв

- 15 МС (ЕУ): $m/z=233 (M)^+$

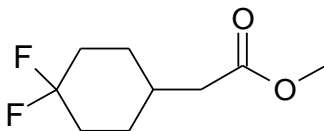
Приклад 5Т, рацемічна суміш



- 20 29 г (148 ммоль) Сполуки приклада 1А поєднували з 2 г Pd/C (10 %) і гідрували при кімнатній температурі (6 год., 15 фунт-сила/дюйм²). Реакційну суміш фільтрували й промивали діетиловим ефіром. Розчинник випарювали при зниженому тиску (500 мбар, температура лазні дорівнює 40 °С). Одержували 27,6 г (94 %) продукту у вигляді безбарвної рідини.

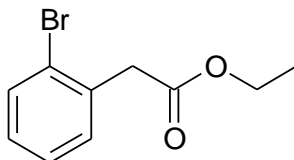
ВЕРХ-МС (методика 1): R_t : 1,65 хв

- 25 Приклад 5ТА



- 30 1,49 г (95 %, 7,43 ммоль) розчиняли у 20 мл етанолу й гідрували над 150 мг Pd/C (10 %) при атмосферному тиску протягом 14 год. Суміш фільтрували й розчинник видаляли й одержували 1,27 г (89 %) продукту.

Приклад 5У



- 35

Розчин 15 г (69,8 ммоль) (2-бромфеніл)-оцтової кислоти у 50 мл етанолу охолоджували до 0 °С по краплях додавали 8 мл (110 ммоль) тіонілхлориду. Реакційну суміш нагрівали при 50 °С протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок змішували з етилацетатом і фільтрували через 30 г основного оксиду алюмінію. Фільтрат випарювали при зниженому тиску. Одержували 18 г (92 %) продукту.

- 40

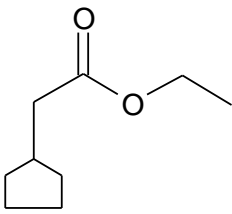
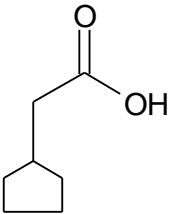
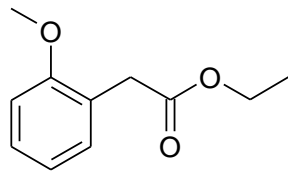
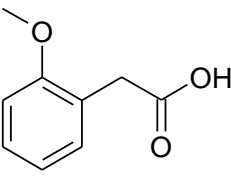
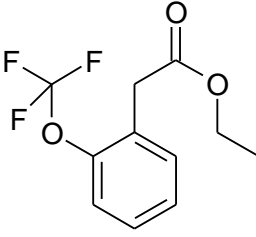
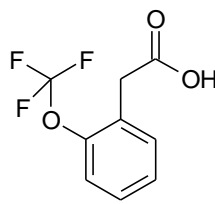
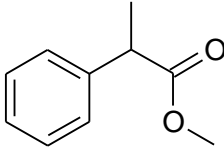
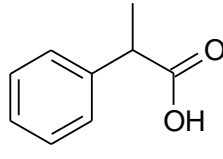
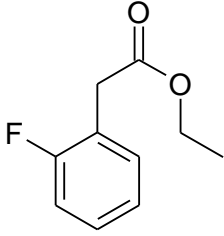
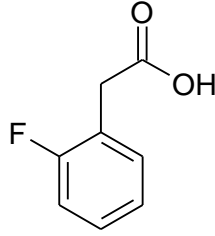
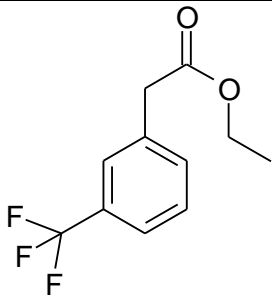
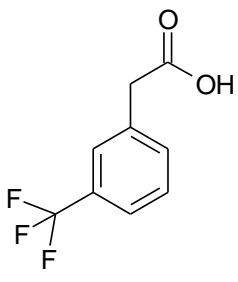
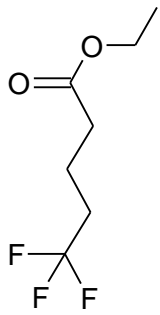
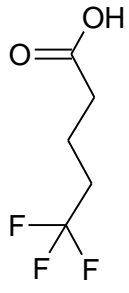
ВЕРХ-МС (методика 1): R_t : 1,62 хв

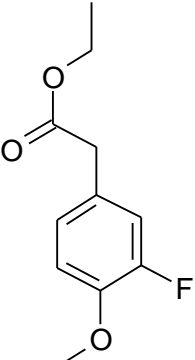
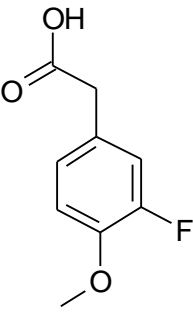
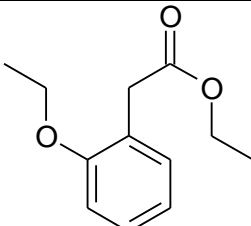
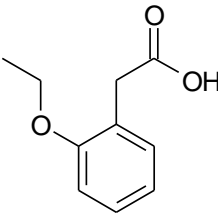
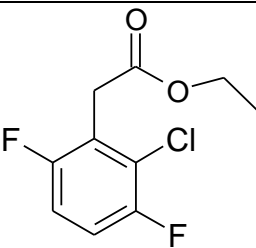
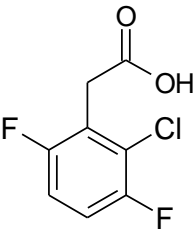
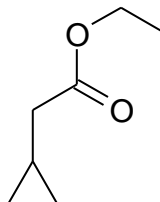
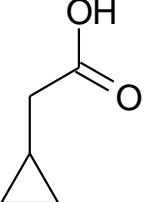
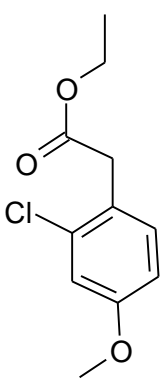
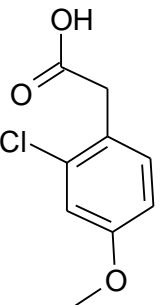
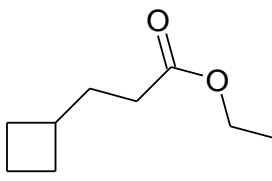
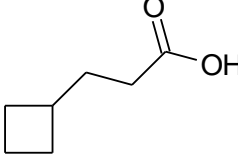
МС (ІЕР⁺): $m/z=243/45$ (Br) (M+H)⁺

Сполуки наступних прикладів синтезували за аналогією з одержанням у прикладі 5U з використанням відповідних кислот як вихідні речовини.

5

	Структура	Вихідна речовина	R_t [хв]	МС (ІЕР m/z)
Приклад 5V				185 (M+H) ⁺
Приклад 5Y			1,56 (методика 1)	199/201 (XI (хімічна іонізація)) (M+H) ⁺
Приклад 5W			1,53 (методика 1)	201 (M+H) ⁺
Приклад 5X				171 (M+H) ⁺
Приклад 5Z			1,74 (методика 1)	233/235/237 (2Cl) (M+H) ⁺
Приклад 5AA рацемічна суміш				133 (M+H) ⁺
Приклад 5AB				201 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР m/z)
Приклад 5AC			1,65 (методика 1)	157/58 (M+H) ⁺
Приклад 5AD			1,36 (методика 1)	195 (M+H) ⁺
Приклад 5AE			1,69 (методика 1)	249/50 (M+H) ⁺
Приклад 5AF рацемічна суміш				є у продажу
Приклад 5AG			1,46 (методика 1)	
Приклад 5AH			1,63 (методика 1)	
Приклад 5AI				185 (M+H) ⁺

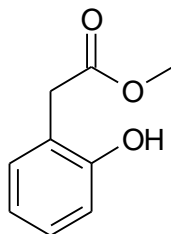
	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР m/z)
Приклад 5AJ			1,43 (методика 1)	213 (M+H) ⁺
Приклад 5AK				
Приклад 5AL			1,58 (методика 1)	235/237 (Xl) (M+H) ⁺
Приклад 5ALA			1,29 (методика 1)	129 (M+H) ⁺
Приклад 5ALB			1,54 (методика 1)	229/231 (Xl) (M+H) ⁺
Приклад 5ALC			1,62 (методика 1)	157 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР m/z)
Приклад 5ALD			1,56 (методика 1)	209 (M+H) ⁺
Приклад 5ALE			1,59 (методика 1)	291 (M+H) ⁺

Приклад 5AM

Сполуку наступного приклада синтезували за аналогією з одержанням у прикладі 5U з використанням відповідної кислоти як вихідна речовина й метанол як розчинник.

5



ВЕРХ-МС (методика 1): R_t: 1,04 хв

МС (ІЕР⁺): m/z=167 (M+H)⁺

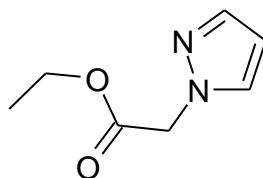
10

Сполуки наступних прикладів синтезували за аналогією з одержанням у прикладі 5AM з використанням відповідних кислот як вихідні речовини.

	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 5AMA			1,52 (методика 1)	236 (M+NH ₄) ⁺

Приклад 5AN

15



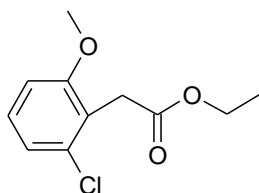
20

6,0 г (88,5 ммоль) Піразол розчиняли у 60 мл ДМСО й порціями додавали 10,4 г (93 ммоль) трет-бутилату калію, підтримуючи температуру у діапазоні 20-25 °С. Реакційну суміш перемішували 10 хв при кімнатній температурі. По краплях додавали 10,8 мл (98 ммоль) етилбромацетату, підтримуючи температуру у діапазоні 25-35 °С. Реакційну суміш перемішували протягом 2 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш додавали до насиченого водного розчину NaCl і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили,

фільтрували й фільтрат випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної РХСТ (SiO_2 , елюент дихлорметан/метанол 95/5), одержували 10,4 г (38 %) продукту.

Приклад 5АО

5

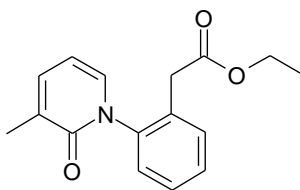


1,83 г (7,7 ммоль) Сполуки приклада 4В перемішували з 60 мл 4 н. HCl і охолоджували у лазні з льодом. По краплях додавали розчин 1,15 г (16,4 ммоль) нітриту натрію у 13,5 мл води. Через 10 хв по краплях додавали розчин 3,9 г (39,5 ммоль) хлориду міді(I) у 20 мл концентрованої HCl . Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури й перемішували протягом 30 хв. Суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар нейтралізували карбонатом калію, фільтрували через целіт і фільтрат екстрагували водою. Органічний шар сушили, фільтрували й фільтрат випарювали при зниженому тиску. Одержували 1,24 г (62 %) продукту.

ВЕРХ-МС (методика 1): R_f : 1,60 хв

МС (IEP^+): $m/z=229/231$ (XI) ($\text{M}+\text{H}^+$)

Приклад 5АР



20

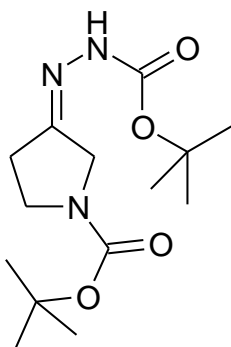
В атмосфері аргону 1,00 г (4,11 ммоль) сполуки приклада 5U, 540 мг (4,95 ммоль) 3-метилпіридону й 80 мг (0,42 ммоль) йодиду міді(I) перемішували з 5 мл ДМСО й 1,14 г (8,25 ммоль) карбонату калію додавали 120 мг (0,82 ммоль) 8-гідроксіноліну. Суміш перемішували протягом 48 год. при 120°C . Після охолодження до кімнатної температури суміш розчиняли в етилацетаті й промивали за допомогою 1 М HCl і насиченим розчином хлориду натрію. Органічну фазу відокремлювали, сушили й випарювали. Залишок очищали за допомогою ВЕРХ (елюент А: вода + 0,13 % ТФК, елюент В: ацетонітрил). Ацетонітрил випарювали й залишок екстрагували етилацетатом. Органічну фазу сушили й випарювали й одержували 633 мг (57 %) шуканого продукту.

30

ВЕРХ-МС (методика 1): R_f : 1,56 хв

МС (IEP^+): $m/z=272$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

Приклад 6А



35

10 г (54 ммоль) 1-N-Вос-3-піролідінону розчиняли у 50 мл етанолу й додавали 7,3 г (55,2 ммоль) трет-бутилкарбазату. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі

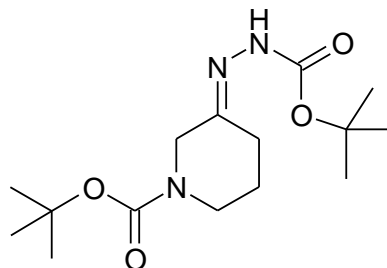
протягом 2 год. Розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної РХСТ (SiO_2 , елюент дихлорметан/метанол 95/5). Одержували 18 г (89 %) продукту у вигляді масла.

5 ВЕРХ-МС (методика 1): R_f : 1,35 хв

МС (IEP^+): $m/z=298$ ($\text{M}-\text{H}^+$)

Приклад 6В

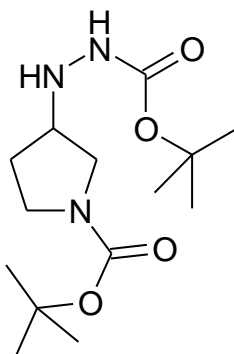
Сполуку наступного приклада синтезували за аналогією з одержанням у прикладі 6А, з використанням 1-*N*-Вос-3-піперидону як вихідна речовина.



10

ВЕРХ-МС (методика 1): R_f : 1,45 хв

Приклад 7А, рацемічна суміш



15

18 г (48 ммоль) Сполуки приклада 6А розчиняли у 300 мл метанолу, додавали 2,5 г Pd/C (10 %) і суміш гідрували при кімнатній температурі (8 год., 50 фунт-сила/дюйм²). Реакційну суміш фільтрували й залишок промивали метанолом. Розчинник випарювали при зниженому тиску. Одержували 16 г продукту у вигляді безбарвного масла і його використовували без додаткового очищення.

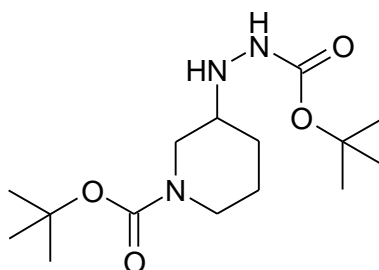
20

ВЕРХ-МС (методика 1): R_f : 1,36 хв

Приклад 7В, рацемічна суміш

Сполуку наступного приклада синтезували за аналогією з одержанням у прикладі 7А з використанням сполуки приклада 6В як вихідна речовина.

25

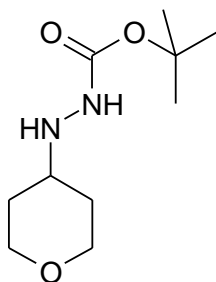


30

ВЕРХ-МС (методика 1): R_f : 1,42 хв

МС (IEP^+): $m/z=316$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

Приклад 7С



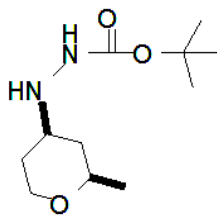
- 10 г (100 ммоль) Тетрагідропіран-4-ону розчиняли у 100 мл метанолу й додавали 14,5 г (110 ммоль) трет-бутилкарбазату. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок перемішували у 140 мл оцтової кислоти (50 %), додавали 6,9 г (110 ммоль) ціаноборогідриду натрію й суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш нейтралізували за допомогою 4М NaOH і екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію й насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували, і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержували 19 г (88 %) продукту у вигляді білої твердої речовини.

МС (ІЕР⁺): m/z=217 (M+H)⁺

Сполуку наступного приклада синтезували за аналогією з одержанням у прикладі 7С з використанням відповідного кетону як вихідна речовина.

	Структура	Вихідна речовина: кетон	R _t [хв]	МС m/z
Приклад 7СА цис- рацемічна суміш			11,12 (методика 3А)	174 [ЕУ, (M-56) ⁺]
Приклад 7СВ транс- рацемічна суміш			11,22 - (методика 3А)	174 [ЕУ, (M-56) ⁺]
Приклад 7СС			0,99 (методика 1)	177 [ІЕР, (M-56+H) ⁺]

Приклад 7D



Цис - рацемічна суміш

5

Розчин 2-метилтетрагідропіран-4-ону (2,2 г, 19,7 ммоль) у метанолі (30 мл) обробляли трет-бутилкарбазатом (2,6 г, 19,7 ммоль) і перемішували протягом 3 год. при 20 °С. Випарювання розчинника давало білу тверду речовину, що перемішували у 30 мл оцтової кислоти (50 % у воді) і обробляли порціями ціаноборогідриду натрію (1,2 г, 19,7 ммоль). Суміш перемішували при 20 °С протягом 16 год., потім нейтралізували за допомогою 5 н. NaOH і екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу промивали насиченим розчином NaHCO₃ і розсолем, сушили, фільтрували й випарювали й одержували неочищену тверду речовину. Поділ діастереоізомерів проводили за допомогою флеш-хроматографії на SiO₂ при елюванні сумішшю циклогексан/етилацетат полярності, що збільшується (від 7/3 до 1/1) і одержували 1,85 г (41 %) білої твердої речовини.

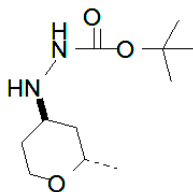
Rf: 0,29 (гексан/етилацетат 1:1)

ВЕРХ-МС (методика Grad_90_10_C8_acidic): R_f: 1,79 хв

МС (ІЕР⁺): m/z=131 (M-100+H)⁺

Цис-розташування метильної і карбазильної груп визначали за допомогою кореляції ROESY для H-2/H-4.

Приклад 7E



Транс - рацемічна суміш

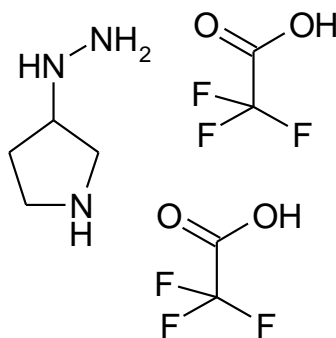
Одержували 0,7 г (16 %) безбарвного масла як другий продукт флеш-хроматографії сполуки прикладу 7D

Rf: 0,29 (гексан/етилацетат 1:1 прояв реагентом Панкалді)

ВЕРХ-МС (методика Grad_90_10_C8_acidic): R_f: 1,96 хв

МС (ІЕР⁺): m/z=131 (M-100+H)⁺

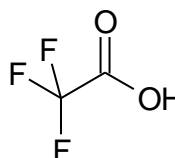
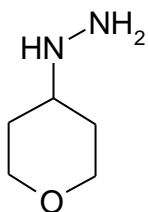
Приклад 8A, рацемічна суміш



14 г (46,5 ммоль) Сполуки приклада 7А розчиняли у 50 мл дихлорметану, охолоджували у лазні з льодом і додавали 25 мл (325 ммоль) трифтороцтової кислоти. Реакційну суміш перемішували протягом 3 год. при кімнатній температурі. Розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної РХСТ (SiO_2 , елюент дихлорметан/метанол 8/2). Одержували 12 г (78 %) продукту.

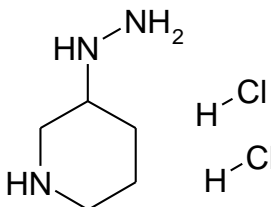
Приклад 8В

Сполуку наступного приклада синтезували за аналогією з одержанням у прикладі 8А з використанням сполуки приклада 7С як вихідна речовина.



МС (ІЕР⁺): $m/z=117$ (M+H)⁺

Приклад 8С, рацемічна суміш

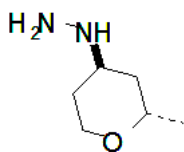


13,0 г (37,1 ммоль) Сполуки приклада 7В розчиняли у 5 мл діоксану й додавали 93 мл (371 ммоль) хлористоводневої кислоти у діоксані (4 М). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали 40 мл діетилового ефіру й суміш перемішували 15 хв при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували. Одержували 7,0 г (100 %) продукту у вигляді білої твердої речовини.

Сполуки наступних прикладів синтезували за аналогією з одержанням у прикладі 8С з використанням відповідного Вос-гідразину як вихідна речовина.

	Структура	Вихідна речовина: Вос-гідразин	МС m/z
Приклад 8СА цис- рацемічна суміш		Приклад 7СА	131 (M+H) ⁺
Приклад 8СВ транс-рацемічна суміш		Приклад 7СВ	131 (M+H) ⁺
Приклад 8СС		Приклад 7СС	133 (M+H) ⁺

Приклад 8D



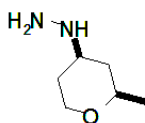
транс-рацемічна суміш

5 Розчин сполуки приклада 7E (700 мг, 3 ммоль) у діоксані (5 мл) обробляли за допомогою 4 н. HCl у діоксані (15 мл, 60 ммоль) і суміш перемішували при 20 °C протягом 18 год. Розчинник випарювали й одержували 560 мг (91 %) липкої твердої речовини, що використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

ВЕРХ-МС (Grad_C8_NH₄COOH_Lowmass): R_t: 0,67 хв

10 МС (ІЕР⁺): m/z=131 (M+H)⁺

Приклад 8E



Цис - рацемічна суміш

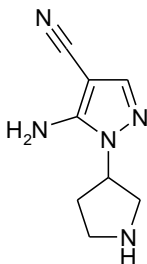
За аналогією з одержанням у прикладі 8D шукану сполуку одержували з використанням сполуки приклада 7D як вихідна речовина.

15 Вихід: 68,3 %

ВЕРХ-МС (методика Grad_C8_NH₄COOH_Lowmass): R_t: 0,70 хв

МС (ІЕР⁺): m/z=131 (M+H)⁺

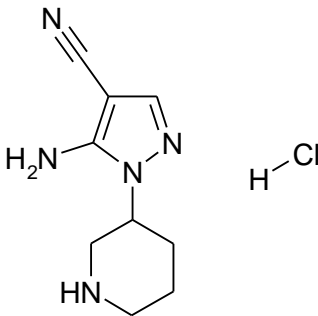
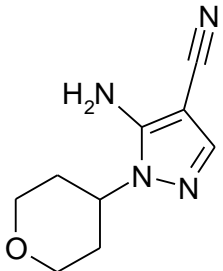
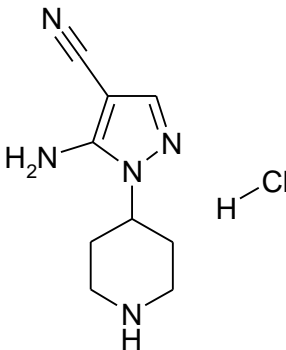
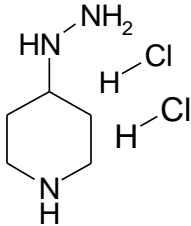
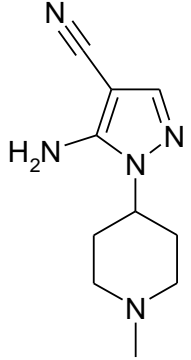
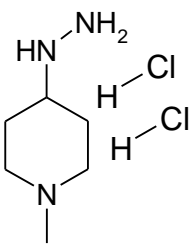
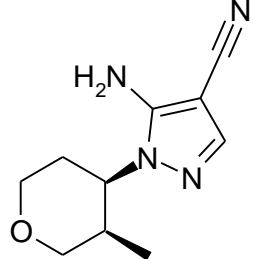
Приклад 9A, рацемічна суміш



20 32,0 г (77,8 ммоль) Сполуки приклада 8A перемішували з 12,0 г (98,3 ммоль) етоксиметиленамалодинітрилу у 250 мл етанолу й додавали 40 мл (288 ммоль) триетиламіну. Реакційну суміш нагрівали при 50 °C протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної РХСТ (SiO₂, елюент дихлорметан/метанол 8/2).

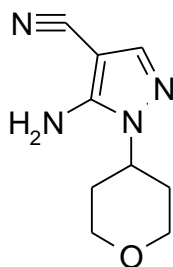
25 ВЕРХ-МС (методика 1): R_t: 0,29 хв

Сполуки наступних прикладів синтезували за аналогією з одержанням у прикладі 9A з використанням відповідних гідразинів як вихідні речовини.

	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 9В рацемічна суміш		Приклад 8С	0,59 (методика 1)	192 (M+H) ⁺
Приклад 9С		Приклад 8В	0,76 (методика 1)	193 (M+H) ⁺
Приклад 9D			0,32 (методика 1)	192 (M+H) ⁺
Приклад 9Е			0,40 (методика 1)	206 (M+H) ⁺
Приклад 9ЕА цис- рацемічна суміш		Приклад 8СА	1,90 Grad C8NH ₄ CCOH	207 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 9ЕВ транс-рацемічна суміш		Приклад 8СВ	1,87 Grad C8NH ₄ CCOH	207 (M+H) ⁺
Приклад 9ЕС		Приклад 8СС	1,01 (методика 1)	209 (M+H) ⁺

Приклад 9F



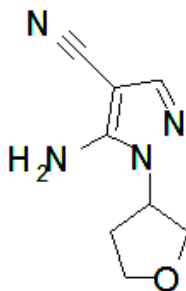
- 5 Суміш 4,4 г (38 ммоль) (тетрагідропіран-4-іл)-гідразину й 4,7 г (38 ммоль) етоксиметиленамалононітрилу у 90 мл етанолу й 10,5 мл (103 ммоль) триетиламіну перемішували при 50 °С протягом 30 хв. Після охолодження до 20 °С розчинник видаляли при зниженому тиску й залишок обробляли сумішшю вода/дихлорметан = 1/1. Отриману суспензію перемішували протягом 15 хв і потім фільтрували й одержували жовту тверду речовину, що
- 10 потім промивали дихлорметаном, водою й дихлорметаном. Тверду речовину сушили при 45 °С при зниженому тиску. 2,7 г (37 %) Шуканої сполуки одержували у вигляді жовтої твердої речовини й використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Сполуки наступних прикладів синтезували за аналогією з одержанням у прикладі 9F з використанням відповідних гідразинів як вихідні речовини:

	Структура	Вихідна речовина: гідразин	R _t [хв]	МС m/z
Приклад 9G рацемічна суміш			1,31 (методика Grad_90_10_C8_acidic)	179 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина: гідразин	R _t [хв]	MC m/z
Приклад 9H рацемічна суміш			4,97 (методика 1E hydro)	193 (M+H) ⁺
Приклад 9I транс- рацемічна суміш		Приклад 8D	2,14 (методика Grad_10_90_C8_acidic)	207 (M+H) ⁺
Приклад 9J цис- рацемічна суміш		Приклад 8E	1,91 (методика Grad_10_90_C8_acidic)	207 (M+H) ⁺

Приклад 9GA (енантіомер A)



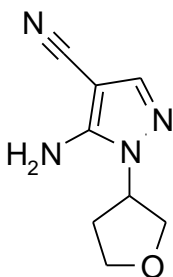
Енантіомер A

- 5 Сполуку приклада 9G піддавали хіральному поділу для виділення його енантіомерів. Енантіомер A, що має невідому, але одну стереохімічну конфігурацію, виділяли при наступних умовах.

Використана кількість	5 г
Хіральна колонка	Daicel Chiralpak AD 50×300 мм
Рухлива фаза	н-гексан (60 %)/ метил-трет-бутиловий ефір (40 %)/етанол (5 %) об./об.
Швидкість потоку	20 мл/хв
Детектування	УФ при 254 нм
Режим введення	безперервний

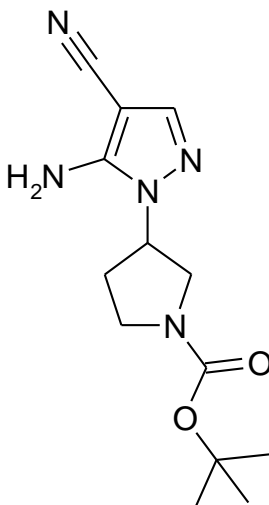
- 10 Одержували 1 г енантіомеру A.
Енантіомерний надлишок 99,3 %; час утримання 27,83 хв; (аналітична методика: Chiral 3)

Приклад 9GB (енантіомер В)

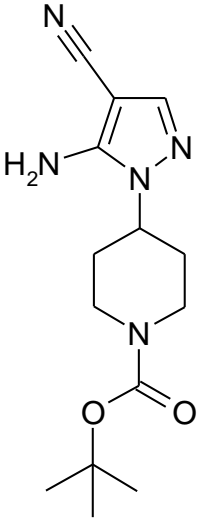
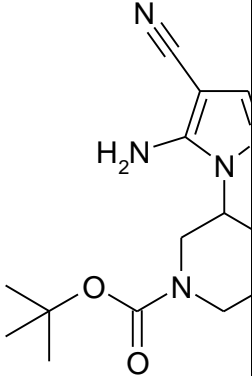


Енантіомер В

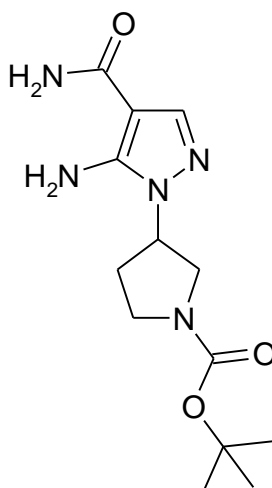
Виділяли при таких же умовах у вигляді енантіомеру А, одержували 0,5 г; енантіомерний надлишок 96,7 %; R_f : 30,94 хв; (аналітична методика: Chiral 3).
Приклад 10А, рацемічна суміш



- 4,0 г (22,6 ммоль) Сполуки приклада 9А перемішували з 60 мл тетрагідрофурану й додавали 5,7 г (30 ммоль) ди-трет-бутилдикарбамату. Реакційну суміш нагрівали при 60 °С протягом 5 год. Після охолодження до кімнатної температури розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної РХСТ (SiO_2 , елюент дихлорметан/метанол 9/1).
ВЕРХ-МС (методика 1): R_f : 1,28 хв
МС (ІЕР⁺): $m/z=278$ ($M+H$)⁺
Сполуки наступних прикладів синтезували за аналогією з одержанням у прикладі 10А з використанням відповідних піразолів як вихідні речовини.

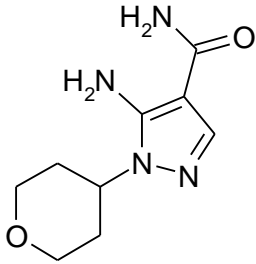
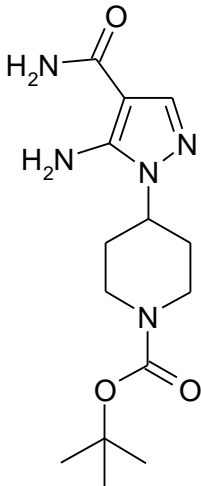
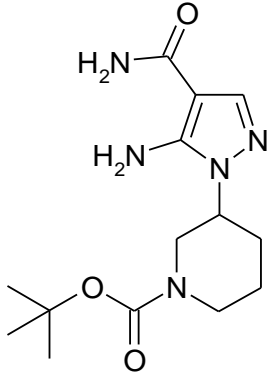
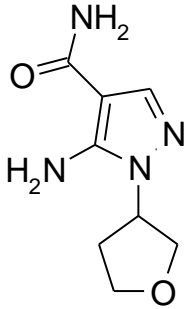
	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 10В		Приклад 9D	1,30 (методика 1)	292 (M+H) ⁺
Приклад 10С рацемічна суміш		Приклад 9В	1,33 (методика 1)	292 (M+H) ⁺

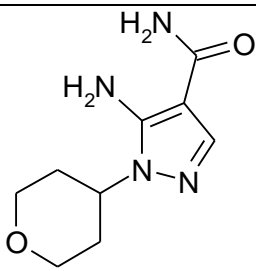
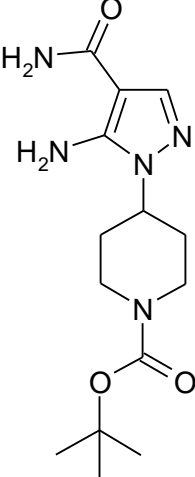
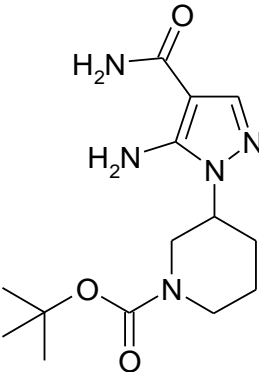
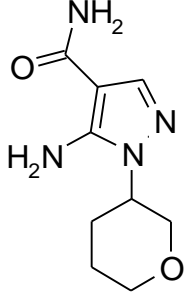
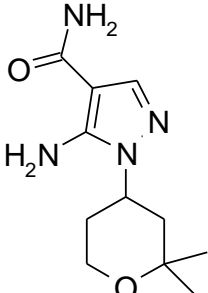
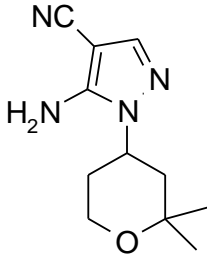
Приклад 11А, рацемічна суміш

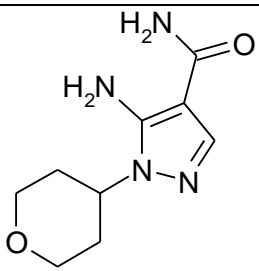
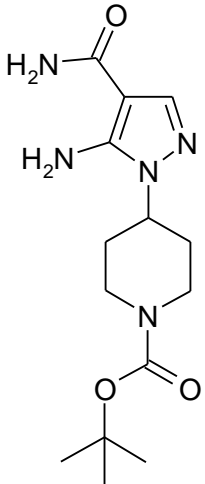
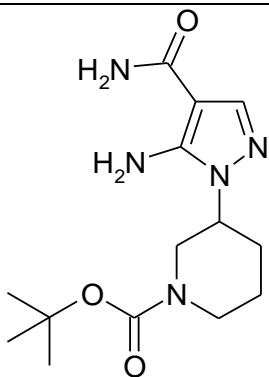
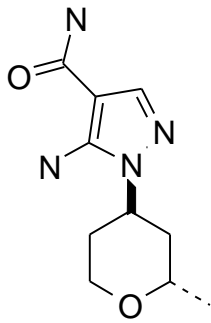
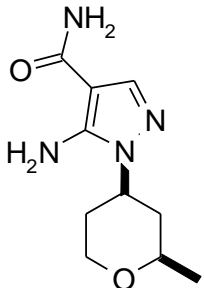


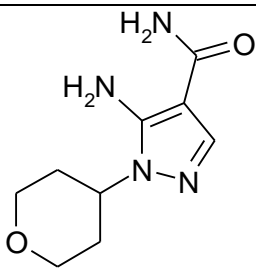
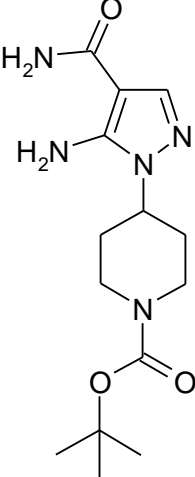
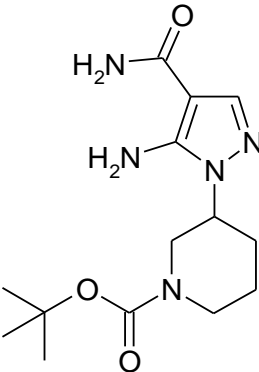
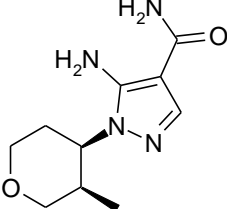
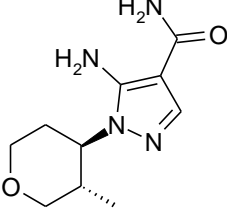
- 5 2,4 г (8,96 ммоль) Сполуки приклада 10А розчиняли у 30 мл етанолу. При кімнатній температурі протягом 10 хв повільно додавали розчин 10 мл (120 ммоль) пероксиду водню (35 % у воді) і 50 мл аміаку (25 % у воді). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Розчин обережно концентрували при зниженому тиску до об'єму, що дорівнює 50 мл. Утворювався осад і його збирали фільтруванням. Одержували 1,3 г (50 %) продукту у вигляді твердої речовини.
- 10 ВЕРХ-МС (методика 1): R_t: 1,08 хв
МС (ІЕР⁺): m/z=296 (M+H)⁺
Сполуки наступних прикладів синтезували за аналогією з одержанням у прикладі 11А з

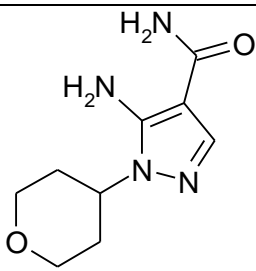
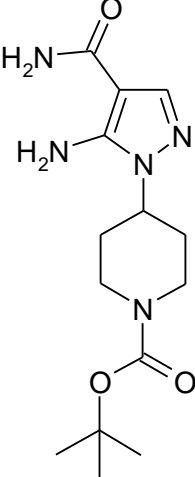
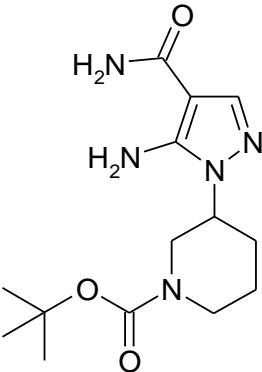
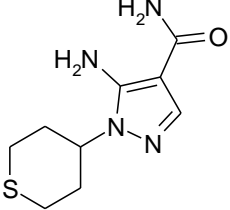
використанням відповідних піразолів як вихідні речовини.

	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР ^{+/•} , m/z)
Приклад 11В		Приклад 9С	0,44 (методика 1)	211 (M+H) ⁺
Приклад 11С		Приклад 10В	1,12 (методика 1)	308 (M-H) ⁻
Приклад 11D рацемічна суміш		Приклад 10С	1,13 (методика 1)	310/311 (M+H) ⁺ ВЕРХ-МС
Приклад 11Е рацемічна суміш		Приклад 9G	2,39 (методика 2F)	197 (M+H) ⁺

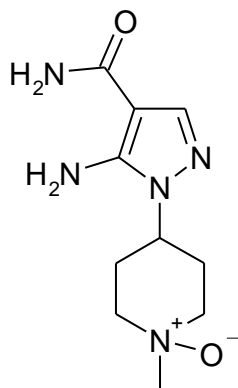
	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР ^{+/·} , m/z)
Приклад 11В		Приклад 9С	0,44 (методика 1)	211 (M+H) ⁺
Приклад 11С		Приклад 10В	1,12 (методика 1)	308 (M-H) ⁻
Приклад 11D рацемічна суміш		Приклад 10С	1,13 (методика 1)	310/311 (M+H) ⁺ ВЕРХ-МС
Приклад 11F рацемі- ческа суміш		Приклад 9Н	0,95 (методика Grad_C8_NH ₄ COOH)	211 (M+H) ⁺
Приклад 11G рацемічна суміш			1,57 (методика Grad_C8_NH ₄ COOH)	339 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР ^{+/•} , m/z)
Приклад 11В		Приклад 9С	0,44 (методика 1)	211 (M+H) ⁺
Приклад 11С		Приклад 10В	1,12 (методика 1)	308 (M-H) ⁻
Приклад 11D рацемічна суміш		Приклад 10С	1,13 (методика 1)	310/311 (M+H) ⁺ ВЕРХ-МС
Приклад 11Н транс, рацемічна суміш		Приклад 9І	1,27 (методика Grad_90_10_C8_acidic)	225 (M+H) ⁺
Приклад 11І цис- рацемічна суміш		Приклад 9J	1,27 (методика Grad_90_10_C8_acidic)	225 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР ^{+/•} , m/z)
Приклад 11В		Приклад 9С	0,44 (методика 1)	211 (M+H) ⁺
Приклад 11С		Приклад 10В	1,12 (методика 1)	308 (M-H) ⁻
Приклад 11D рацемічна суміш		Приклад 10С	1,13 (методика 1)	310/311 (M+H) ⁺ ВЕРХ-МС
Приклад 11ІА цис- рацемічна суміш		Приклад 9ЕА	1,11 (методика Grad_C8_NH4COOH)	225 (M+H) ⁺
Приклад 11ІВ транс- рацемічна суміш		Приклад 9ЕВ	1,14 (методика Grad_C8_NH4COOH)	225 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР ^{+/•} , m/z)
Приклад 11В		Приклад 9С	0,44 (методика 1)	211 (M+H) ⁺
Приклад 11С		Приклад 10В	1,12 (методика 1)	308 (M-H) ⁻
Приклад 11D рацемічна суміш		Приклад 10С	1,13 (методика 1)	310/311 (M+H) ⁺ ВЕРХ-МС
Приклад 11ІС		Приклад 9ЕС		227 (M+H) ⁺

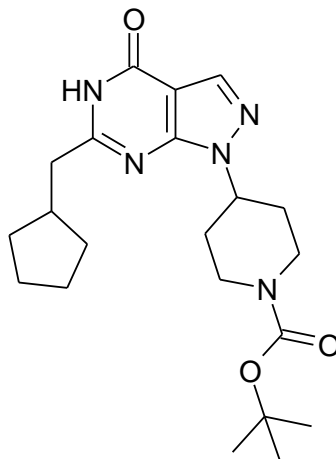
Приклад 11J, рацемічна суміш



2,30 г (11,2 ммоль) Сполуки приклада 9Е розчиняли у 6 мл диметилсульфоксиду. При охолодженні льодом додавали 8 мл (77,6 ммоль) пероксиду водню й 1,7 г (12,3 ммоль) карбонату калію. Потім реакційну суміш перемішували протягом 15 хв при кімнатній температурі. Реакційну суміш охолоджували у лазні з льодом, додавали 100 мл води й екстрагували дихлорметаном. Водну фазу випарювали при зниженому тиску. Залишок перемішували у дихлорметані й фільтрували. Одержували 2,8 г (52 %) продукту у вигляді білої твердої речовини.

ВЕРХ-МС (методика 1): R_f : 0,24 хв

Приклад 12А

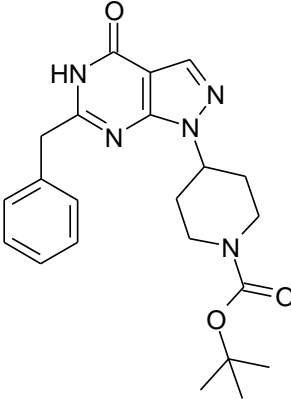
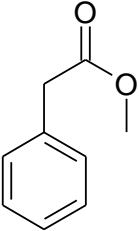
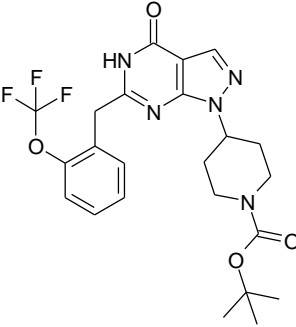
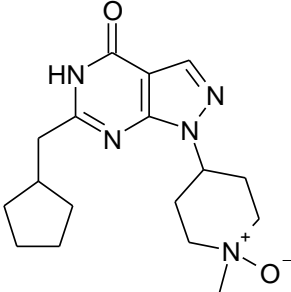
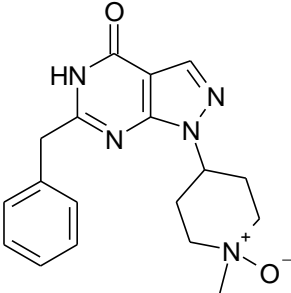
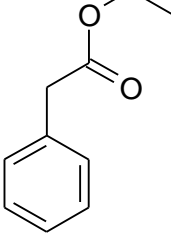
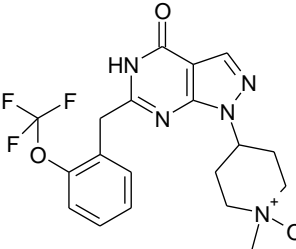


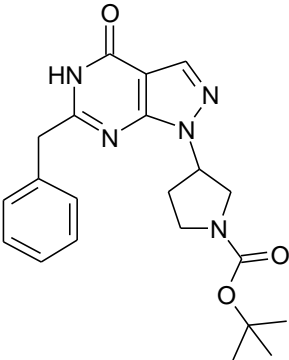
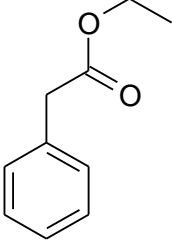
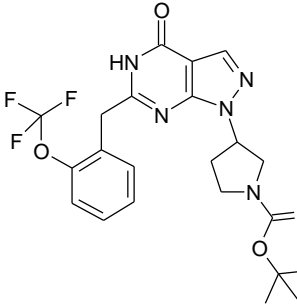
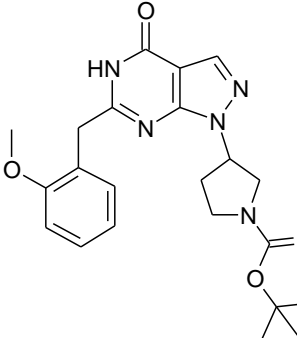
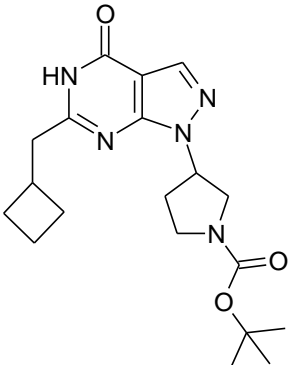
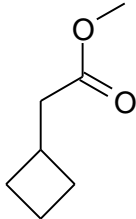
660 мг (2,13 ммоль) Сполуки приклада 11С розчиняли у 15 мл абсолютного етанолу. 1,85 г (10,7 ммоль) сполуки приклада 5АС і 430 мг (10,7 ммоль) гідриду натрію (60 % суспензія у мінеральному маслі) додавали. Реакційну суміш нагрівали при 150 °С протягом 30 хв у мікровхвильовій печі. Після охолодження до кімнатної температури розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (елюент А: вода + 0,13 % ТФК, елюент В: ацетонітрил). Одержували 320 мг (38 %) продукту у вигляді білої твердої речовини.

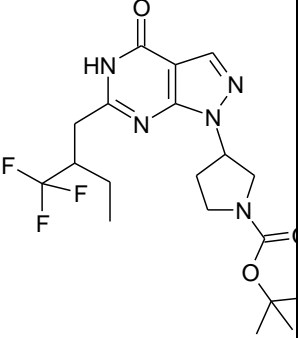
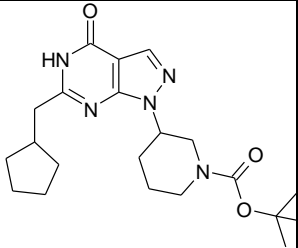
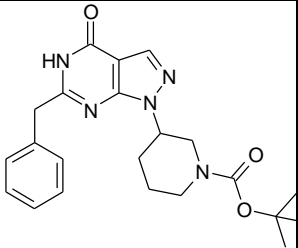
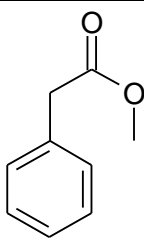
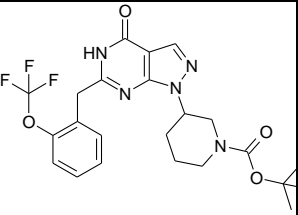
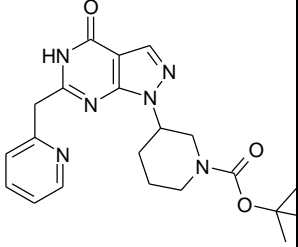
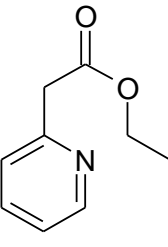
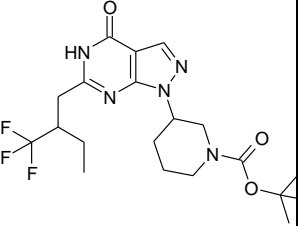
ВЕРХ-МС (методика 1): R_f : 1,61 хв

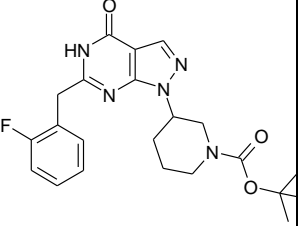
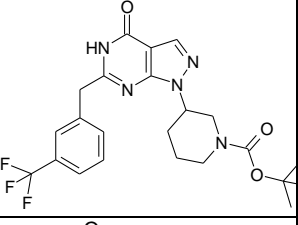
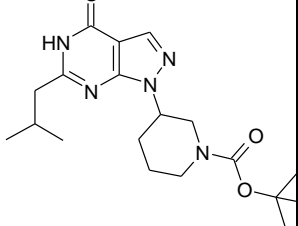
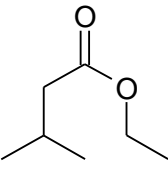
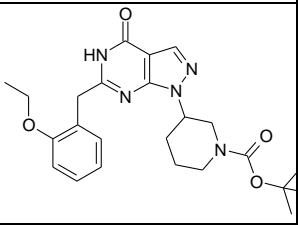
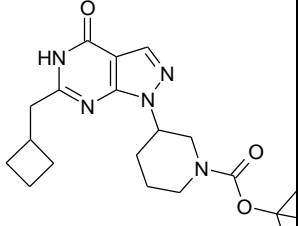
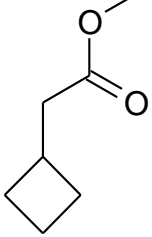
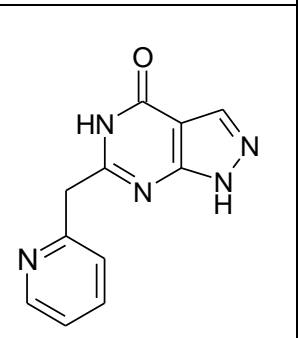
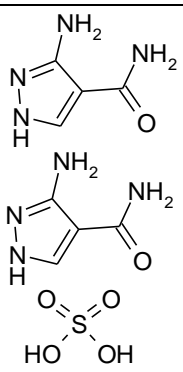
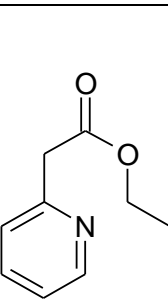
МС (ІЕР⁺): $m/z=402$ (M+H)⁺

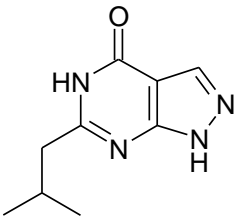
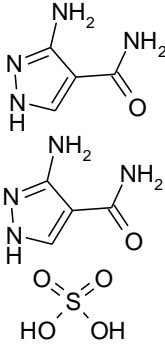
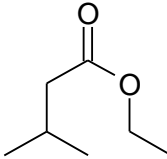
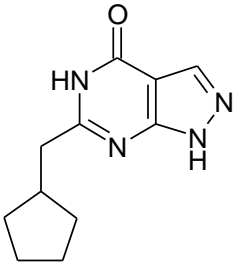
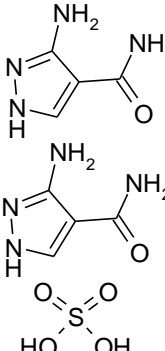
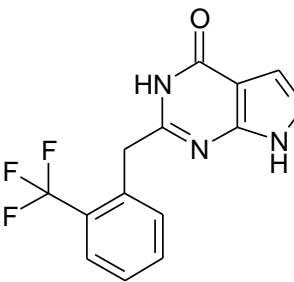
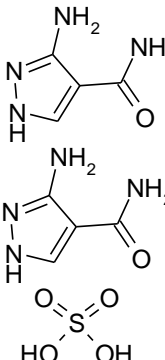
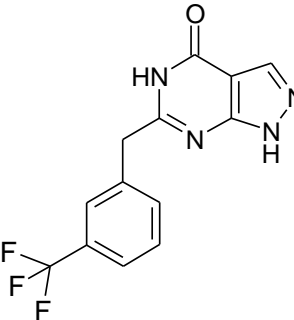
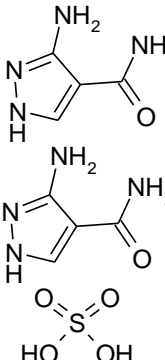
Сполуки наступних прикладів синтезували за аналогією з одержанням у прикладі 12А з використанням відповідних піразолів і складних ефірів як вихідні речовини.

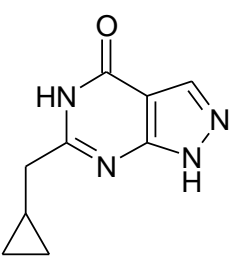
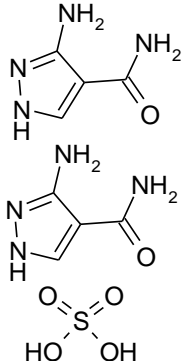
	Структура	Вихідна речовина: піразол	Вихідна речовина: складний ефір	R _t [хв]	МС (ІЕР [±] , m/z)
Приклад 12В		Приклад 11С		1,52 (методика 1)	410 (M+H) ⁺
Приклад 12С		Приклад 11С	Приклад 5АЕ	1,66 (методика 1)	492 (M-H) ⁻
Приклад 12D суміш стереоізомерів		Приклад 11J	Приклад 5АС	1,02 (методика 1)	332 (M+H) ⁺
Приклад 12Е суміш стереоізомерів		Приклад 11J		0,96 (методика 1)	340 (M+H) ⁺
Приклад 12F суміш стереоізомерів		Приклад 11J	Приклад 5АЕ	1,12 (методика 1)	424 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина: піразол	Вихідна речовина: складний ефір	R _t [хв]	МС (ІЕР ^{+/-} , m/z)
Приклад 12G рацемічна суміш		Приклад 11A		1,49 (методика 1)	396 (M+H) ⁺
Приклад 12H рацемічна суміш		Приклад 11A	Приклад 5AE	1,62 (методика 1)	480 (M+H) ⁺
Приклад 12I рацемічна суміш		Приклад 11A	Приклад 5AD	1,52 (методика 1)	426 (M+H) ⁺
Приклад 12J рацемічна суміш		Приклад 11A		1,49 (методика 1)	374 (M+H) ⁺

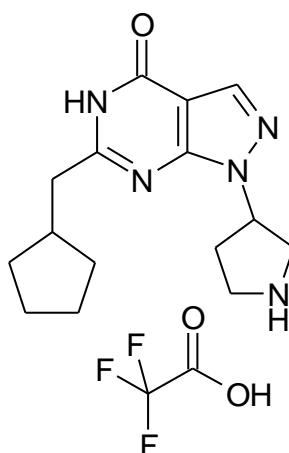
	Структура	Вихідна речовина: піразол	Вихідна речовина: складний ефір	R _t [хв]	МС (ІЕР [±] , m/z)
Приклад 12K суміш стереоізомерів		Приклад 11A	Приклад 5T	1,58 (методика 1)	428 (M-H) ⁻
Приклад 12L рацемічна суміш		Приклад 11D	Приклад 5AC	1,65 (методика 1)	402 (M+H) ⁺
Приклад 12M рацемічна суміш		Приклад 11D		1,55 (методика 1)	408 (M+H) ⁺
Приклад 12N рацемічна суміш		Приклад 11D	Приклад 5AE	1,67 (методика 1)	494 (M+H) ⁺
Приклад 12O рацемічна суміш		Приклад 11D		1,13 (методика 1)	411 (M+H) ⁺
Приклад 12P суміш стереоізомерів		Приклад 11D	Приклад 5T	1,63 (методика 1)	444 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина: піразол	Вихідна речовина: складний ефір	R _t [хв]	МС (ІЕР ^{+/-} , m/z)
Приклад 12Q рацемічна суміш		Приклад 11D	Приклад 5AG	1,53 (методика 1)	428 (M+H) ⁺
Приклад 12R рацемічна суміш		Приклад 11D	Приклад 5AH	1,66 (методика 1)	478 (M+H) ⁺
Приклад 12S рацемічна суміш		Приклад 11D		1,51 (методика 1)	376 (M+H) ⁺
Приклад 12T рацемічна суміш		Приклад 11D	Приклад 5AK	1,63 (методика 1)	454 (M+H) ⁺
Приклад 12U рацемічна суміш		Приклад 11D		1,56 (методика 1)	388 (M+H) ⁺
Приклад 12V				1,77 (методика 2F)	228 (M+H) ⁺

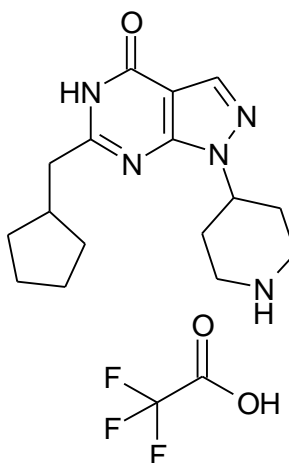
	Структура	Вихідна речовина: піразол	Вихідна речовина: складний ефір	R _t [хв]	МС (ІЕР ^{+/-} , m/z)
Приклад 12W				6,96 (методика 2F)	193 (M+H) ⁺
Приклад 12X			Приклад 5AC	8,28 (методика 2F)	219 (M+H) ⁺
Приклад 12Y			Приклад 5AMA	9,15 (методика 2F)	295 (M+H) ⁺
Приклад 12Z			Приклад 5AH	9,54 (методика 2F)	295 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина: піразол	Вихідна речовина: складний ефір	R _t [хв]	МС (ІЕР [±] , m/z)
Приклад 12AA			Приклад 5ALA	6,48 (методика 2F)	191 (M+H) ⁺

Приклад 13A, рацемічна суміш



- 400 мг (1,35 ммоль) Сполуки приклада 11A розчиняли у 8 мл абсолютного етанолу, додавали 840 мг (5,4 ммоль) сполуки приклада 5AC і 220 мг (5,5 ммоль) гідриду натрію (60 % суспензія у мінеральному маслі). Реакційну суміш нагрівали при 150 °С протягом 30 хв у мікрохвильовій печі. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш підкисляли 4 н. хлористоводневою кислотою. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (елюент А: вода + 0,13 % ТФК, елюент В: ацетонітрил).
- Одержували 250 мг (46 %) продукту у вигляді білої твердої речовини.
- ВЕРХ-МС (методика 1): R_t: 0,93 хв
 МС (ІЕР[±]): m/z=288 (M+H)⁺
 Приклад 13B



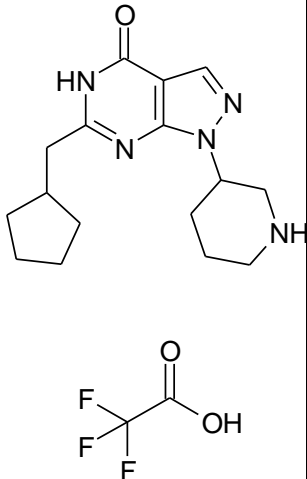
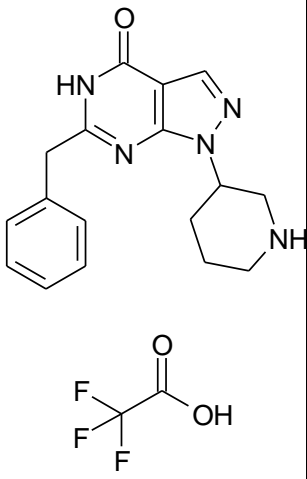
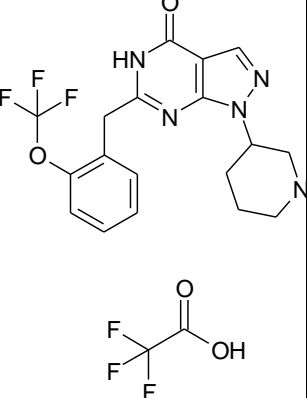
- 330 мг (0,82 ммоль) Сполуки приклада 12A розчиняли у 3 мл дихлорметану й додавали 1 мл трифтороцтової кислоти. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом

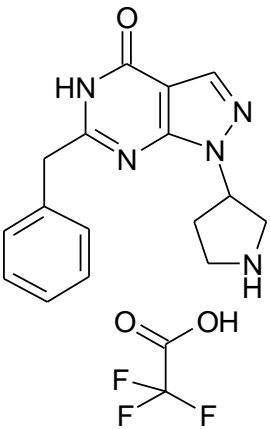
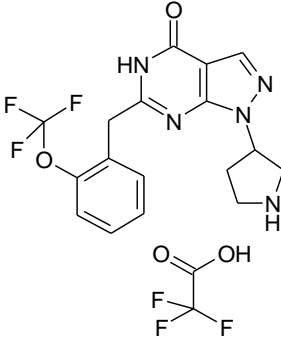
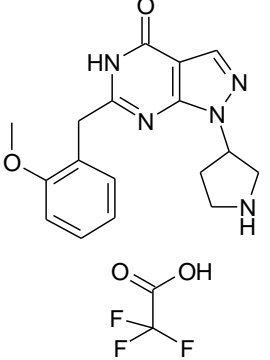
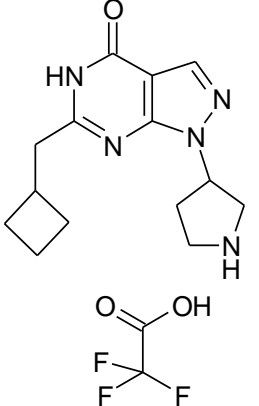
ночі. Розчинник випарювали при зниженому тиску. Продукт, що залишився, очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (елюент А: вода + 0,13 % ТФК, елюент В: ацетонітрил). Одержували 240 мг (70 %) продукту.

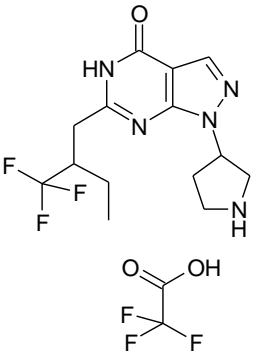
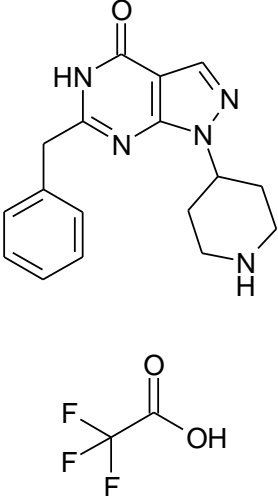
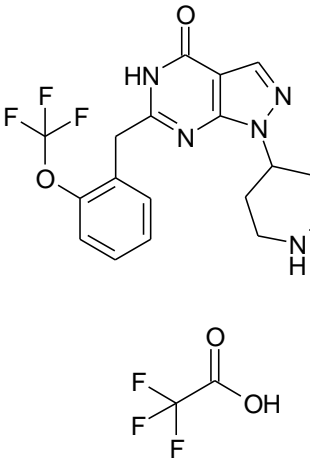
ВЕРХ-МС (методика 1): R_t : 0,96 хв

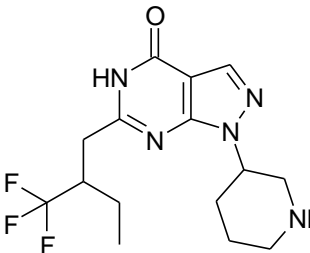
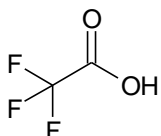
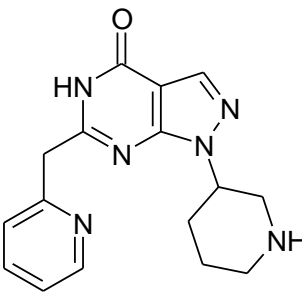
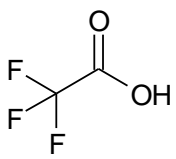
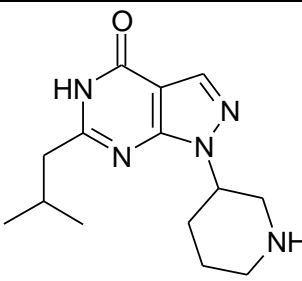
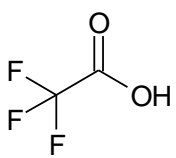
5 МС (ІЕР⁺): $m/z=302$ (M+H)⁺

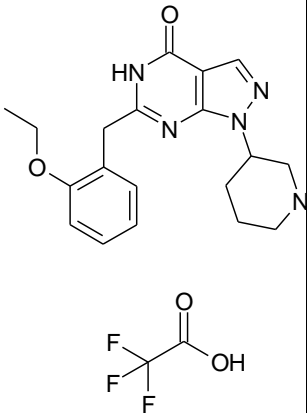
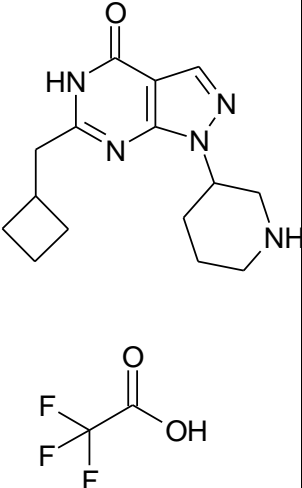
Сполуки наступних прикладів синтезували за аналогією з одержанням у прикладі 13В з використанням відповідних амінів, що містять захисну групу Вос, як вихідні речовини.

	Структура	Вихідна речовина	R_t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 13С рацемічна суміш		Приклад 12L	1,01 (методика 1)	302 (M+H) ⁺
Приклад 13D рацемічна суміш		Приклад 12M	0,93 (методика 1)	310 (M+H) ⁺
Приклад 13Е рацемічна суміш		Приклад 12N	1,09 (методика 1)	394 (M+H) ⁺

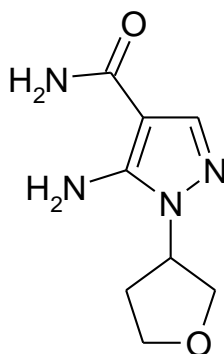
	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 13F рацемічна суміш		Приклад 12G	0,92 (методика 1)	296 (M+H) ⁺
Приклад 13G рацемічна суміш		Приклад 12H	1,08 (методика 1)	380 (M+H) ⁺
Приклад 13H рацемічна суміш		Приклад 12I	0,96 (методика 1)	326 (M+H) ⁺
Приклад 13I рацемічна суміш		Приклад 12J	0,89 (методика 1)	274 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 13J рацемічна суміш		Приклад 12K	1,0 (методика 1)	330 (M+H) ⁺
Приклад 13K		Приклад 12B	0,92 (методика 1)	310 (M+H) ⁺
Приклад 13L		Приклад 12C	1,07 (методика 1)	394 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 13M суміш стереоізомерів	 	Приклад 12P	1,04 (методика 1)	344 (M+H) ⁺
Приклад 13N рацемічна суміш	 	Приклад 12O	0,37 (методика 1)	319 (M+H) ⁺
Приклад 13O рацемічна суміш	 	Приклад 12S	0,89 (методика 1)	276 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 13P рацемічна суміш		Приклад 12T	1,04 (методика 1)	354 (M+H) ⁺
Приклад 13Q рацемічна суміш		Приклад 12U	0,94 (методика 1)	288 (M+H) ⁺

Приклад 15A:



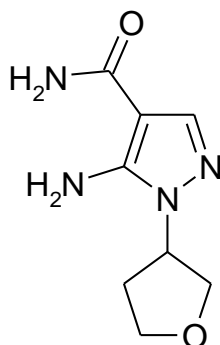
Енантіомер А

200 мг (1,12 ммоль) Сполуки приклада 9GA перемішували з 4,5 мл розчину аміаку (30 % у воді). Реакційну суміш нагрівали при 130 °С протягом 30 хв у мікрохвильовій печі. Після охолодження до кімнатної температури розчинник випарювали при зниженому тиску. Одержували 180 мг (82 %) продукту.

ГХ-МС (методика 3А. 1): R_t: 12,62 хв

[M]⁺ = 196

Приклад 16A:



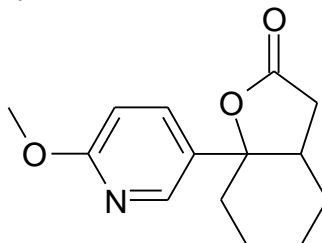
Енантіомер В

150 мг (0,84 ммоль) Сполуки приклада 9GB перемішували з 2,10 мл розчину аміаку (30 % у воді). Реакційну суміш нагрівали при 130 °С протягом 30 хв у мікрохвильовій печі. Після охолодження до кімнатної температури розчинник випарювали при зниженому тиску. Одержували 100 мг (60 %) продукту.

ГХ-МС (методика 3А. 2): R_t : 12,59 хв

$[M]^+ = 196$

Приклад 17А, суміш стереоізомерів



10

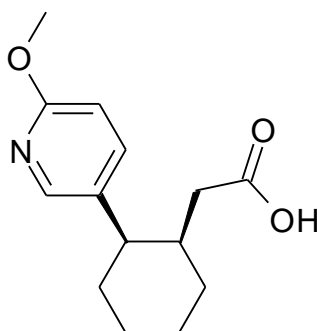
Розчин 1,00 г (5,32 ммоль) 2-метокси-5-бромпіридину в 10 мл безводного ТГФ охолоджували до -78 °С і додавали n-BuLi (3,66 мл, 5,85 ммоль, 1,6 М у гексані). Через 10 хв при -78 °С додавали 1,18 г (6,38 ммоль) етилового ефіру 2-оксоциклогексаної кислоти й суміш нагрівали до 25 °С. Додавали воду (1 мл) і суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (елюент А: вода + 0,13 % ТФК, елюент В: ацетонітрил). Одержували 370 мг (28 %) продукту у вигляді масла.

15

ВЕРХ-МС (методика 1): R_t : 1,23 хв

МС (ІЕР⁺): $m/z=248$ (M+H)⁺

Приклад 18А, цис-рацемічна суміш



20

380 мг (1,54 ммоль) Сполуки приклада 17А перемішували з 5 мл метанолу, додавали 50 мг Pd/C (10 %) і суміш гідрували при кімнатній температурі (8 год., 50 фунт-сила/дюйм²). Реакційну суміш фільтрували й залишок промивали метанолом. Розчинник випарювали при зниженому тиску. Одержували 340 мг (89 %) продукту у вигляді безбарвного масла й використовували без додаткового очищення.

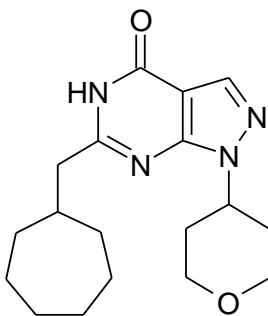
25

ВЕРХ-МС (методика 1): R_t : 1,01 хв

МС (ІЕР⁺): $m/z=250$ (M+H)⁺

Типові варіанти здійснення:

Приклад 1



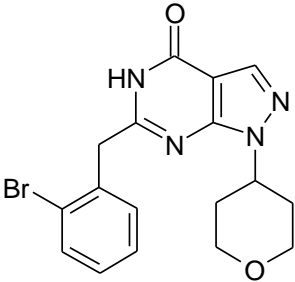
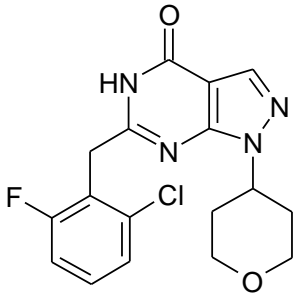
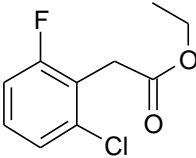
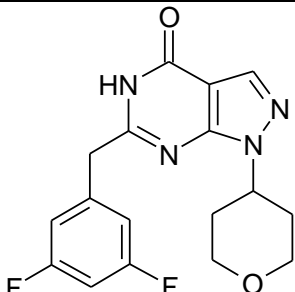
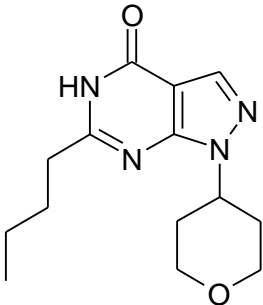
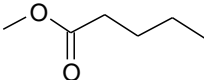
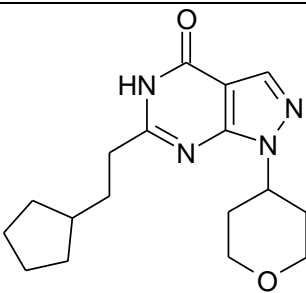
100 мг (0,48 ммоль) сполуки приклада 11В розчиняли у 5 мл абсолютного етанолу, додавали 400 мг (2,17 ммоль) сполуки приклада 5V і 100 мг (2,5 ммоль) гідриду натрію (60 % суспензія у мінеральному маслі). Реакційну суміш нагрівали при 150 °С протягом 30 хв у мікрохвильовій печі. Після охолодження до кімнатної температури розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (елюент А: вода + 0,13 % ТФК, елюент В: ацетонітрил). Одержували 29 мг (18 %) продукту у вигляді білої твердої речовини.

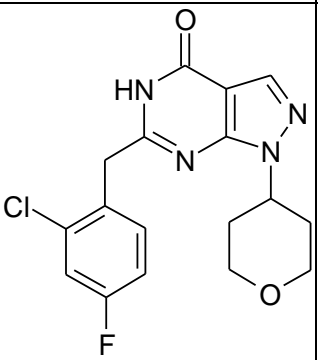
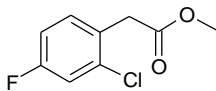
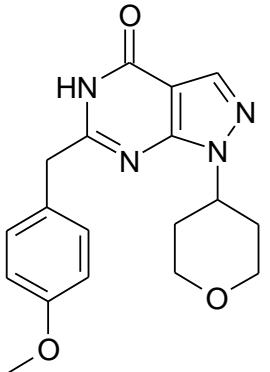
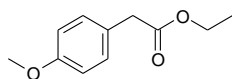
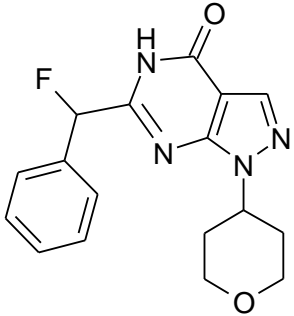
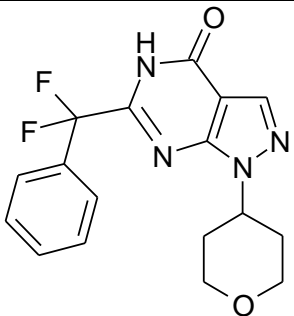
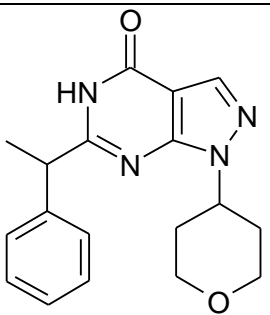
ВЕРХ-МС (методика 1): R_t : 1,08 хв

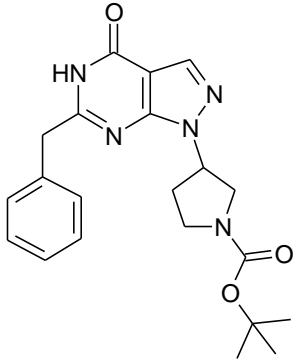
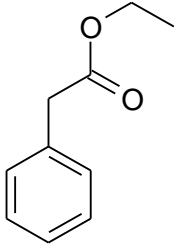
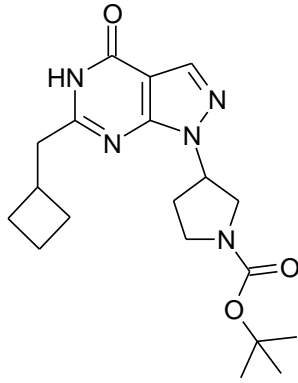
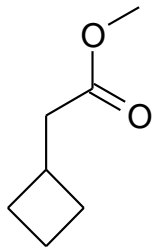
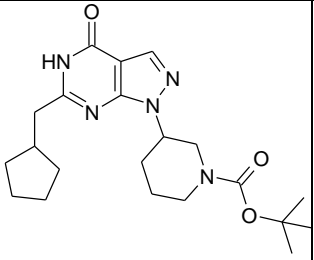
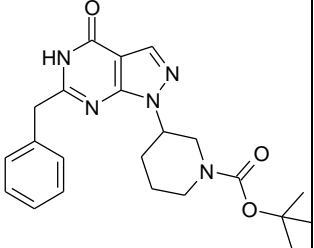
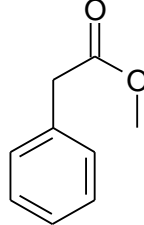
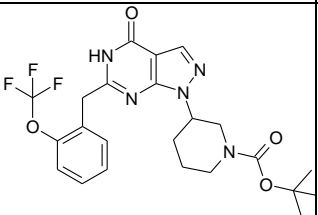
МС (ІЕР⁺): $m/z=331$ (M+H)⁺

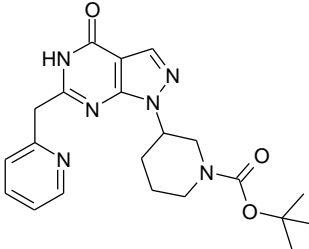
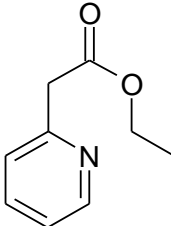
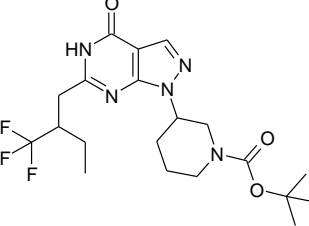
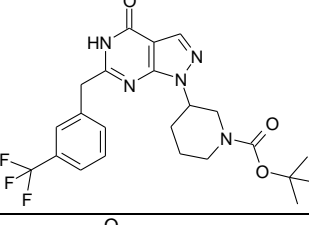
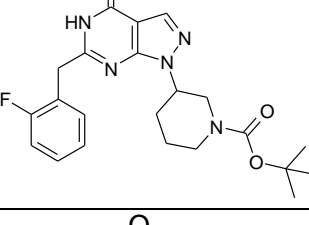
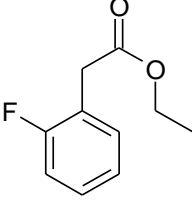
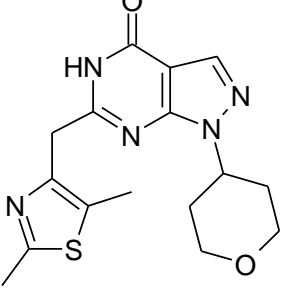
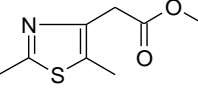
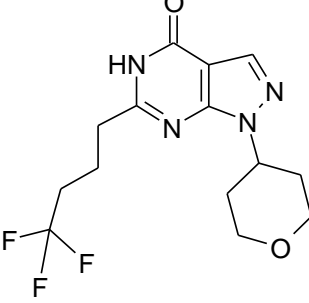
Сполуки наступних прикладів синтезували за аналогією з одержанням у прикладі 1 з використанням відповідних піразолів і складних ефірів як вихідні речовини.

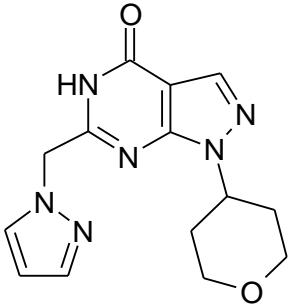
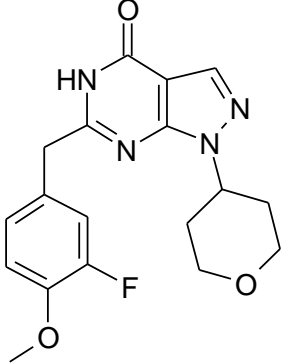
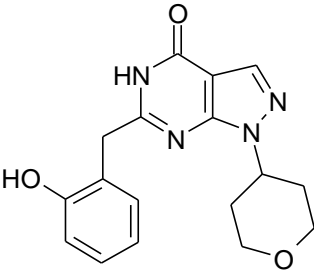
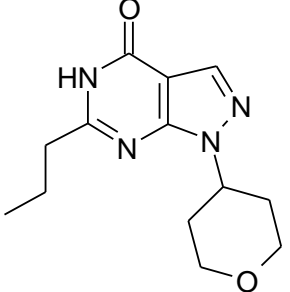
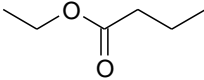
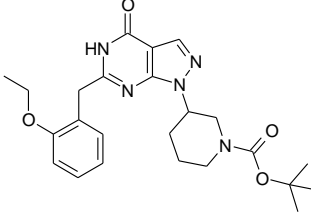
	Структура	Вихідна речовина: піразол	Вихідна речовина: складний ефір	R_t [хв]	МС (ІЕР ⁺ , m/z)
Приклад 2		Приклад 11В		1,27 (методик а 1)	325 (M+H) ⁺
Приклад 3		Приклад 11В		1,22 (методик а 1)	291 (M+H) ⁺
Приклад 4		Приклад 11В	Приклад 5У	1,23 (методик а 1)	345/347 (XI) (M+H) ⁺

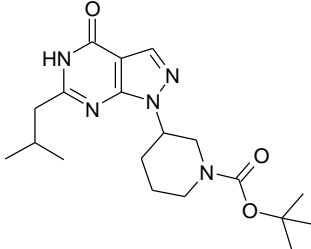
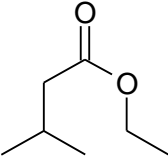
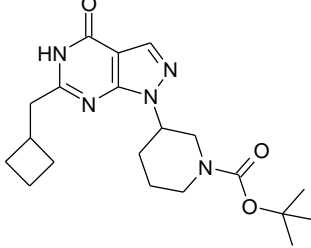
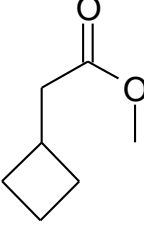
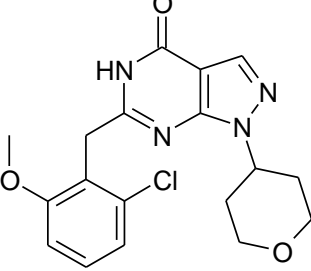
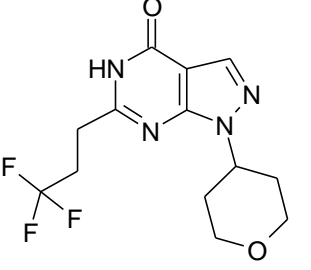
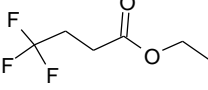
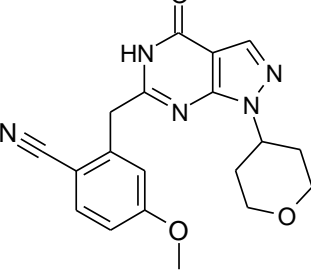
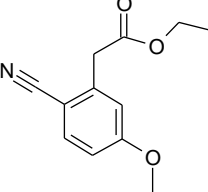
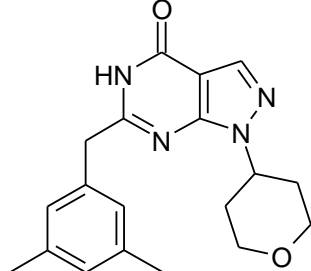
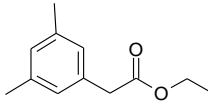
	Структура	Вихідна речовина: піразол	Вихідна речовина: складний ефір	R _t [хв]	МС (ІЕР ^{+/-} , m/z)
Приклад 5		Приклад 11В	Приклад 5U	1,29 (методик а 1)	389/91 (Br) (M+H) ⁺
Приклад 6		Приклад 11В		1,28 (методик а 1)	363/65 (XI) (M+H) ⁺
Приклад 7		Приклад 11В	Приклад 5W	1,22 (методик а 1)	345 (M-H) ⁻
Приклад 8		Приклад 11В		1,14 (методик а 1)	277 (M+H) ⁺
Приклад 9		Приклад 11В	Приклад 5X	1,37 (методик а 1)	317 (M+H) ⁺

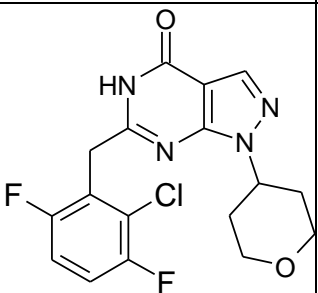
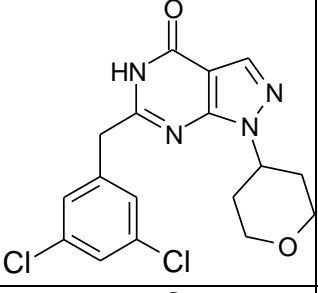
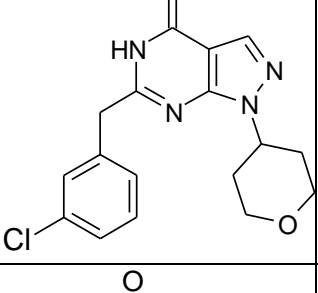
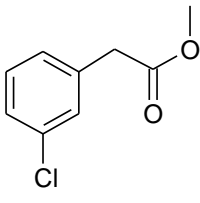
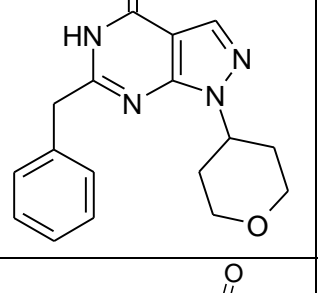
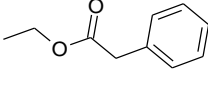
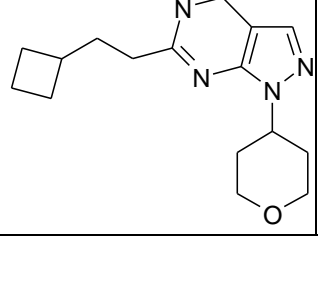
	Структура	Вихідна речовина: піразол	Вихідна речовина: складний ефір	R _t [хв]	МС (ІЕР ^{+/-} , m/z)
Приклад 10		Приклад 11В		1,30 (методик а 1)	361/63 (XІ) (M+H) ⁺
Приклад 11		Приклад 11В		1,18 (методик а 1)	341 (M+H) ⁺
Приклад 12 рацеміч на суміш		Приклад 11В	Приклад 5АА	1,44 (методик а 1)	329 (M+H) ⁺
Приклад 13		Приклад 11В	Приклад 5АВ	1,26 (методик а 1)	347 (M+H) ⁺
Приклад 14 рацеміч на суміш		Приклад 11В	Приклад 5АF	1,28 (методик а 1)	325 (M+H) ⁺

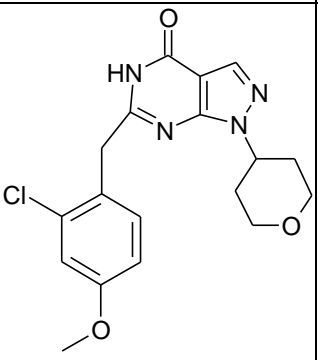
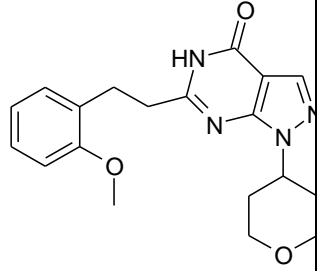
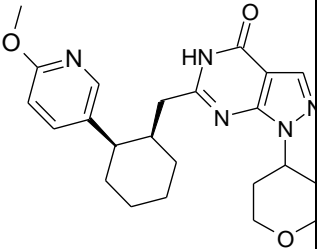
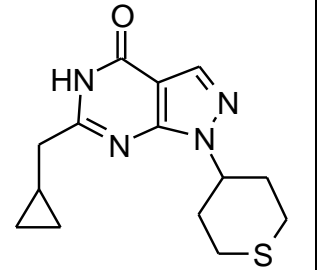
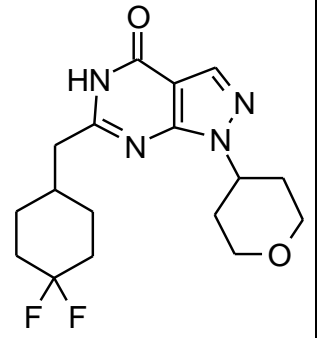
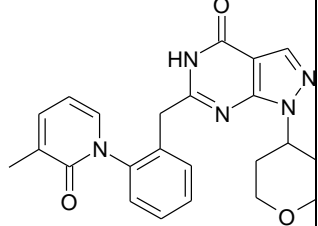
	Структура	Вихідна речовина: піразол	Вихідна речовина: складний ефір	R _t [хв]	МС (ІЕР ^{+/-} , m/z)
Приклад 15 рацеміч на суміш		Приклад 11A		1,49 (методик а 1)	396 (M+H) ⁺
Приклад 16 рацеміч на суміш		Приклад 11A		1,49 (методик а 1)	374 (M+H) ⁺
Приклад 17 рацеміч на суміш		Приклад 11D	Приклад 5AC	1,65 (методик а 1)	402 (M+H) ⁺
Приклад 18 рацеміч на суміш		Приклад 11D		1,55 (методик а 1)	408 (M+H) ⁺
Приклад 19 рацеміч на суміш		Приклад 11D	Приклад 5AE	1,67 (методик а 1)	494 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина: піразол	Вихідна речовина: складний ефір	R _t [хв]	МС (ІЕР ^{+/-} , m/z)
Приклад 20 рацеміч на суміш		Приклад 11D		1,13 (методик а 1)	411 (M+H) ⁺
Приклад 21 рацеміч на суміш		Приклад 11D	Приклад 5T	1,63 (методик а 1)	444 (M+H) ⁺
Приклад 22 рацеміч на суміш		Приклад 11D	Приклад 5AH	1,66 (методик а 1)	478 (M+H) ⁺
Приклад 23 рацеміч на суміш		Приклад 11D		1,53 (методик а 1)	428 (M+H) ⁺
Приклад 24		Приклад 11B		0,91 (методик а 1)	346 (M+H) ⁺
Приклад 25		Приклад 11B	Приклад 5AI	1,17 (методик а 1)	331 (M+H) ⁺

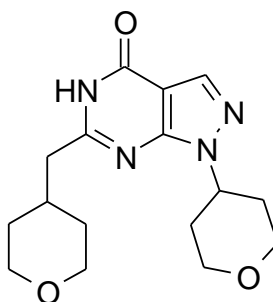
	Структура	Вихідна речовина: піразол	Вихідна речовина: складний ефір	R _t [хв]	МС (ІЕР ^{+/-} , m/z)
Приклад 26		Приклад 11В	Приклад 5АН	0,87 (методик а 1)	301 (M+H) ⁺
Приклад 27		Приклад 11В	Приклад 5АІ	1,17 (методик а 1)	359 (M+H) ⁺
Приклад 28		Приклад 11В	Приклад 5АМ	1,08 (методик а 1)	327 (M+H) ⁺
Приклад 29		Приклад 11В		1,02 (методик а 1)	263 (M+H) ⁺
Приклад 30 рацеміч на суміш		Приклад 11D	Приклад 5АК	1,63 (методик а 1)	454 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина: піразол	Вихідна речовина: складний ефір	R _t [хв]	МС (ІЕР ^{+/-} , m/z)
Приклад 31 рацеміч на суміш		Приклад 11D		1,51 (методик а 1)	376 (M+H) ⁺
Приклад 32 рацеміч на суміш		Приклад 11D		1,56 (методик а 1)	388 (M+H) ⁺
Приклад 33		Приклад 11B	Приклад 5AO	1,29 (методик а 1)	375/377 (XI) (M+H) ⁺
Приклад 34		Приклад 11B		1,11 (методик а 1)	317 (M+H) ⁺
Приклад 35		Приклад 11B		1,17 (методик а 1)	366 (M+H) ⁺
Приклад 36		Приклад 11B		1,36 (методик а 1)	339 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина: піразол	Вихідна речовина: складний ефір	R _t [хв]	МС (ІЕР ^{+/-} , m/z)
Приклад 37		Приклад 11В	Приклад 5AL	1,3 (методик а 1)	381/383 (XI) (M+H) ⁺
Приклад 38		Приклад 11В	Приклад 5Z	1,44 (методик а 1)	379/381/383 (Cl ₂) (M+H) ⁺
Приклад 39		Приклад 11В		1,28 (методик а 1)	345/347 (XI) (M+H) ⁺
Приклад 40		Приклад 11В		1,16 (методик а 1)	311 (M+H) ⁺
Приклад 40-1		Приклад 11В	Приклад 5ALC	1,30 (методик а 1)	303 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина: піразол	Вихідна речовина: складний ефір	R _t [хв]	МС (ІЕР ^{+/-} , m/z)
Приклад 40-2		Приклад 11В	Приклад 5ALB	1,31 (методик а 1)	375 (M+H) ⁺
Приклад 40-3		Приклад 11В	Приклад 5ALD	1,25 (методик а 1)	355 (M+H) ⁺
Приклад 40-4 цис-рацеміч на суміш		Приклад 11В	Приклад 5НА	1,18 (методик а 1)	424 (M+H) ⁺
Приклад 40-5		Приклад 11С	Приклад 5АLА	1,24 (методик а 1)	291 (M+H) ⁺
Приклад 40-6		Приклад 11В	Приклад 5ТА	1,22 (методик а 1)	353 (M+H) ⁺
Приклад 40-7		Приклад 11В	Приклад 5АР	1,35 (методик а 1)	418 (M+H) ⁺

Приклад 41



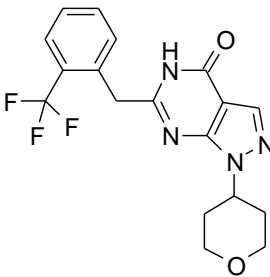
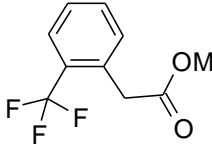
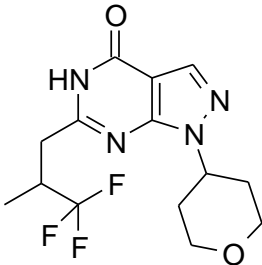
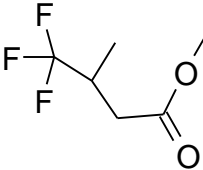
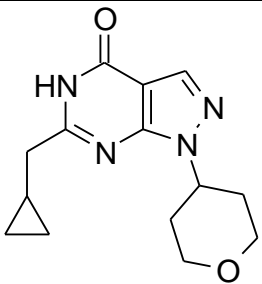
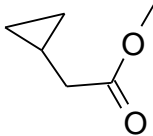
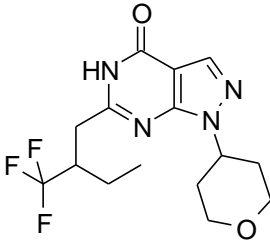
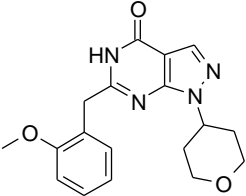
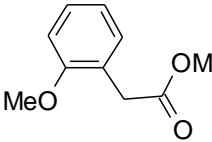
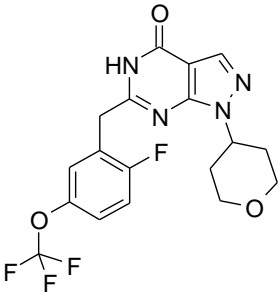
- 80 мг (0,38 ммоль) Сполуки приклада 11В розчиняли у 1 мл абсолютного етанолу, додавали
 5 262 мг (1,52 ммоль) етилтетрагідропіран-4-ілацетату й 45,1 мг (1,10 ммоль) гідриду натрію (60 % суспензія у мінеральному маслі). Реакційну суміш нагрівали при 150 °С протягом 40 хв у мікрохвильовій печі. Після охолодження до 20 °С розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок обробляли водою (10 мл), підкисляли за допомогою HCl (10 % у воді) і двічі екстрагували дихлорметаном (2 мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію,
 10 фільтрували й фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок розтирали з ефіром і одержували 65 мг (53,7 %) продукту у вигляді білої твердої речовини.

ВЕРХ-МС (методика Grad_C8_NH₄COOH): R_t: 1,89 хв

МС (ІЕР⁺): m/z=319 (M+H)⁺.

- Сполуки наступних прикладів синтезували за аналогією з одержанням у прикладі 41 з
 15 використанням відповідних піразолілкарбоксамідів і складних ефірів як вихідні речовини.

	Структура	Піразоліл-карбоксамід	Складний ефір	R _t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 42 рацемічна суміш		Приклад 11В		2,02 (методика Grad_C8_NH ₄ COOH)	305 (M+H) ⁺
Приклад 43		Приклад 11В		2,40 (методика Grad_C8_NH ₄ COOH)	289 (M+H) ⁺
Приклад 44		Приклад 11В		3,06 (методика Grad_C8_NH ₄ COOH)	379 (M+H) ⁺

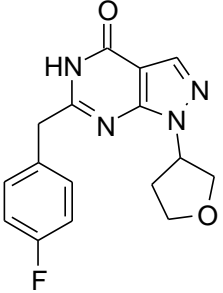
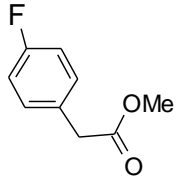
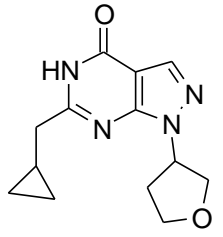
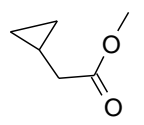
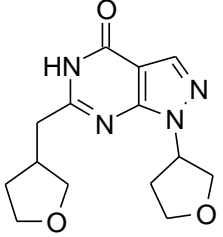
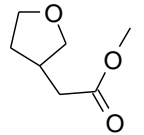
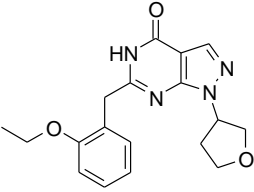
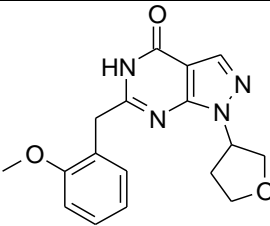
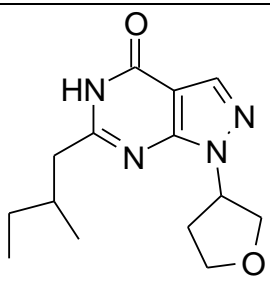
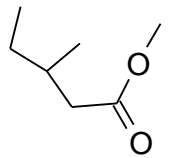
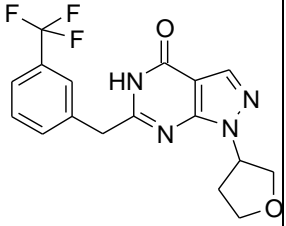
	Структура	Піразоліл-карбоксамід	Складний ефір	R _t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 45		Приклад 11В		3,04 (методика Grad_C8_N H ₄ COOH)	379 (M+H) ⁺
Приклад 46 рацемічна суміш		Приклад 11В		2,77 (методика Grad_C8_N H ₄ COOH)	331 (M+H) ⁺
Приклад 47		Приклад 11В		2,21 (методика Grad_C8_N H ₄ COOH)	275 (M+H) ⁺
Приклад 48 рацемічна суміш		Приклад 11В	Приклад 5Т	2,84 (методика Grad_C8_N H ₄ COOH)	345 (M+H) ⁺
Приклад 49		Приклад 11В		2,57 (методика Grad_C8_N H ₄ COOH)	341 (M+H) ⁺
Приклад 50		Приклад 11В	Приклад 5Е	3,02 (методика Grad_C8_N H ₄ COOH)	413 (M+H) ⁺

	Структура	Піразоліл-карбоксамід	Складний ефір	R _t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 51		Приклад 11В		5,97 (методика 1E hydro)	312 (M+H) ⁺
Приклад 52		Приклад 11В	Приклад 5АК	2,75 (методика Grad_C8_N H ₄ COOH)	355 (M+H) ⁺
Приклад 53		Приклад 11В		2,75 (методика Grad_C8_N H ₄ COOH)	336 (M+H) ⁺
Приклад 54		Приклад 11В		3,15 (методика Grad_C8_N H ₄ COOH)	369 (M+H) ⁺
Приклад 55		Приклад 11В	Приклад 5К	3,21 (методика Grad_C8_N H ₄ COOH)	381 (M+H) ⁺
Приклад 56		Приклад 11В		6,52 (методика 1E hydro)	326 (M+H) ⁺
Приклад 57 Енантіоме р R		Приклад 11В	Приклад 5М	2,64 (методика Grad_C8_N H ₄ COOH)	397 (M+H) ⁺

	Структура	Піразоліл-карбоксамід	Складний ефір	R _t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 58 Енантіоме р S		Приклад 11В	Приклад 5L	2,64 (методика Grad_C8_N H ₄ COOH)	397 (M+H) ⁺
Приклад 60		Приклад 11В	Приклад 5O	2,78 (методика Grad_C8_N H ₄ COOH)	411 (M+H) ⁺
Приклад 61 Енантіоме р А		Приклад 11В	Приклад 5A	2,68 (методика Grad_C8_N H ₄ COOH) 15,32 (Chiral 1)	345 (M+H) ⁺
Приклад 62 Енантіоме р В		Приклад 11В	Приклад 5D	2,68 (методика Grad_C8_N H ₄ COOH) 18,74 (Chiral 1)	345 (M+H) ⁺
Приклад 63		Приклад 11В		9,37 (методика 2F)	380 (M+H) ⁺
Приклад 64		Приклад 11В	Приклад 5S	6,75 (методика 1E hydro)	380 (M+H) ⁺
Приклад 65		Приклад 11В	Приклад 5R	9,45 (методика 2F)	380 (M+H) ⁺

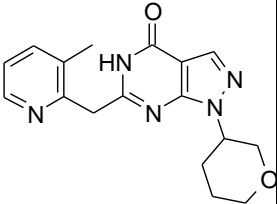
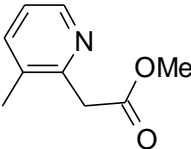
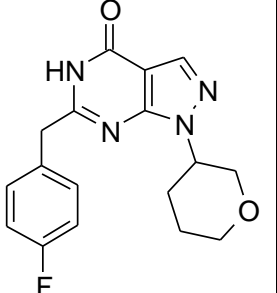
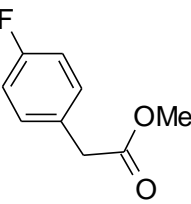
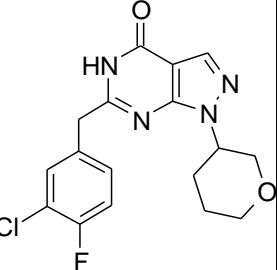
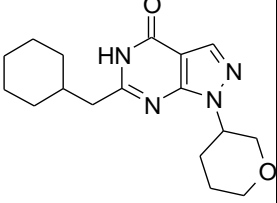
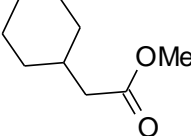
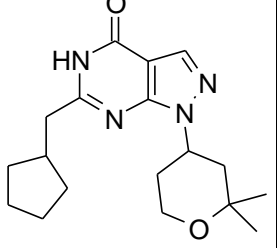
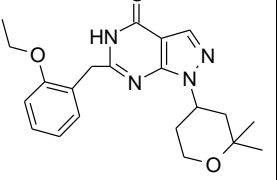
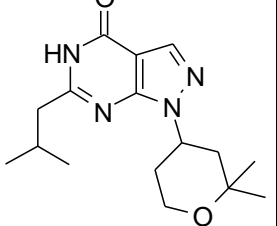
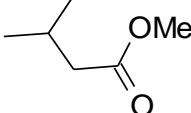
	Структура	Піразоліл-карбоксамід	Складний ефір	R _t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 66		Приклад 11В		6,70 (методика 2F)	313 (M+H) ⁺
Приклад 67		Приклад 11В	Приклад 5Q	2,38 (методика Grad_C8_N H ₄ COOH)	342 (M+H) ⁺
Приклад 68		Приклад 11В	Приклад 5I	1,95 (методика Grad_C8_N H ₄ COOH)	452 (M+H) ⁺
Приклад 69 рацемічна суміш		Приклад 11Е	Приклад 5AC	7,30 (методика 1Е)	289 (M+H) ⁺
Приклад 70 рацемічна суміш		Приклад 11Е	Приклад 5AE	7,70 (методика 1Е fusion)	381 (M+H) ⁺
Приклад 71 рацемічна суміш		Приклад 11Е	Приклад 5F	7,68 (методика 1Е fusion)	349 (M+H) ⁺
Приклад 72 суміш стереоізомерів		Приклад 11Е		9,82 (методика 2F)	317 (M+H) ⁺

	Структура	Піразоліл-карбоксамід	Складний ефір	R _t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 73 рацемічна суміш		Приклад 11Е		9,44 (методика 2F)	275 (M+H) ⁺
Приклад 74 рацемічна суміш		Приклад 11Е		8,89 (методика 2F)	263 (M+H) ⁺
Приклад 75 рацемічна суміш		Приклад 11Е		10,69 (методика 2F)	303 (M+H) ⁺
Приклад 76 рацемічна суміш		Приклад 11Е	Приклад 5Н	10,57 (методика 2F)	291 (M+H) ⁺
Приклад 77 суміш стерео-ізомерів		Приклад 11Е	Приклад 5Т	10,55 (методика 2F)	331 (M+H) ⁺
Приклад 78 рацемічна суміш		Приклад 11Е		4,83 (методика 1Е гідро)	298 (M+H) ⁺

	Структура	Піразоліл-карбоксамід	Складний ефір	R _t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 79 рацемічна суміш		Приклад 11Е		7,10 (методика 1Е fusion)	315 (M+H) ⁺
Приклад 80 рацемічна суміш		Приклад 11Е		5,97 (методика 1Е fusion)	261 (M+H) ⁺
Приклад 81 суміш стерео-ізомерів		Приклад 11Е		4,73 (методика 1Е hydro)	291 (M+H) ⁺
Приклад 82 рацемічна суміш		Приклад 11Е	Приклад 5АК	7,37 (методика 1Е hydro)	341 (M+H) ⁺
Приклад 83 рацемічна суміш		Приклад 11Е	Приклад 5АD	6,85 (методика 1Е hydro)	327 (M+H) ⁺
Приклад 84 суміш стерео-ізомерів		Приклад 11Е		6,88 (методика 1Е hydro)	277 (M+H) ⁺
Приклад 85 рацемічна суміш		Приклад 11Е	Приклад 5АН	7,93 (методика 1Е hydro)	365 (M+H) ⁺

	Структура	Піразоліл-карбоксамід	Складний ефір	R _t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 86 рацемічна суміш		Приклад 11E		10,93 (методика 2F)	365 (M+H) ⁺
Приклад 87 рацемічна суміш		Приклад 11E		5,43 (методика 1E hydro)	312 (M+H) ⁺
Приклад 88 рацемічна суміш		Приклад 11E		5,43 (методика 1E hydro)	312 (M+H) ⁺
Приклад 89 рацемічна суміш		Приклад 11E		5,28 (методика 1E hydro)	322 (M+H) ⁺
Приклад 90 рацемічна суміш		Приклад 11F	Приклад 5AC	8 (методика 1E hydro)	303 (M+H) ⁺
Приклад 91 рацемічна суміш		Приклад 11F	Приклад 5AE	8,45 (методика 1E hydro)	395 (M+H) ⁺
Приклад 92 рацемічна суміш		Приклад 11F		6,93 (методика 1E hydro)	277 (M+H) ⁺

	Структура	Піразоліл-карбоксамід	Складний ефір	Rt [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 93 рацемічна суміш		Приклад 11F	Приклад 5AK	8,20 (методика 1E hydro)	355 (M+H) ⁺
Приклад 94 рацемічна суміш		Приклад 11F		6,28 (методика 1E hydro)	312 (M+H) ⁺
Приклад 95 суміш стерео-ізомерів		Приклад 11F		7,70 (методика 1E hydro)	291 (M+H) ⁺
Приклад 96 рацемічна суміш		Приклад 11F		7,33 (методика 1E hydro)	289 (M+H) ⁺
Приклад 97 рацемічна суміш		Приклад 11F		8,17 (методика 1E hydro)	379 (M+H) ⁺
Приклад 98 рацемічна суміш		Приклад 11F		6,80 (методика 1E hydro)	336 (M+H) ⁺
Приклад 99 рацемічна суміш		Приклад 11F		6,43 (методика 1E hydro)	275 (M+H) ⁺

	Структура	Піразоліл-карбоксамід	Складний ефір	Rt [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 100 рацемічна суміш		Приклад 11F		2,38 (методика 2F)	326 (M+H) ⁺
Приклад 101 рацемічна суміш		Приклад 11F		7,52 (методика 1E hydro)	329 (M+H) ⁺
Приклад 102 рацемічна суміш		Приклад 11F	Приклад 5F	8,28 (1E hydro)	363 (M+H) ⁺
Приклад 103 рацемічна суміш		Приклад 11F		8,70 (методика 1E hydro)	317 (M+H) ⁺
Приклад 104 рацемічна суміш		Приклад 11G	Приклад 5AC	8,57 (методика 1E hydro)	331 (M+H) ⁺
Приклад 105 рацемічна суміш		Приклад 11G	Приклад 5AK	8,62 (методика 1E hydro)	383 (M+H) ⁺
Приклад 106 рацемічна суміш		Приклад 11G	Метилізовалерат 	7,58 (методика 1E hydro)	305 (M+H) ⁺

	Структура	Піразоліл-карбоксамід	Складний ефір	Rt [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 108 рацемічна суміш		Приклад 11G	Метилловий ефір циклобутилоцтов ої кислоти 	7,93 (методика 1E)	317 (M+H) ⁺
Приклад 111 транс-рацемічна суміш		Приклад 11H		2,05 (методика 2F)	326 (M+H) ⁺
Приклад 112 транс-рацемічна суміш		Приклад 11H	Приклад 5AC	8,25 (методика 2F)	317 (M+H) ⁺
Приклад 113 транс-рацемічна суміш		Приклад 11H		8,42 (методика 1E hydro)	393 (M+H) ⁺
Приклад 114 транс-рацемічна суміш		Приклад 11H		7,15 (методика 1E hydro)	291 (M+H) ⁺
Приклад 115 цис-рацемічна суміш		Приклад 11I		9,90 (методика 2F)	291 (M+H) ⁺
Приклад 116 цис-рацемічна суміш		Приклад 11I		8,18 (методика 1E hydro)	393 (M+H) ⁺

	Структура	Піразоліл-карбоксамід	Складний ефір	Rt [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 117 цис-рацемічна суміш		Приклад 11I	Приклад 5AC	7,98 (методика 1E hydro)	317 (M+H) ⁺
Приклад 118 цис-рацемічна суміш		Приклад 11I		5,80 (методика 1E hydro)	326 (M+H) ⁺
Приклад 119 цис-рацемічна суміш		Приклад 11I	Приклад 5H	8,42 (методика 1E hydro)	319 (M+H) ⁺
Приклад 120 цис-рацемічна суміш		Приклад 11I		7,33 (методика 1E hydro)	303 (M+H) ⁺
Приклад 121 цис-рацемічна суміш		Приклад 11I		9,91 (методика 2F)	350 (M+H) ⁺
Приклад 122 рацемічна суміш		Приклад 11F		6,95 (методика 2F)	342 (M+H) ⁺
Приклад 123		Приклад 11B		2,12 (методика Grad_C8_N H4COOH)	312 (M+H) ⁺

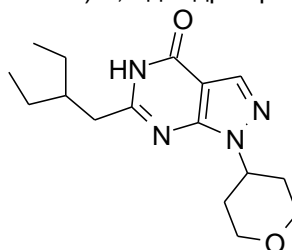
	Структура	Піразоліл-карбоксамід	Складний ефір	Rt [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 124 рацемічна суміш		Приклад 11E		4,98 (методика 1E hydro)	298 (M+H) ⁺
Приклад 125		Приклад 11B	Приклад 5P	8,72 (методика 1E hydro)	395 (M+H) ⁺
Приклад 126 рацемічна суміш		Приклад 11F		9,72 (методика 2F)	336 (M+H) ⁺
Приклад 127 рацемічна суміш		Приклад 11F	Приклад 5AB	7,62 (методика 1E hydro)	341 (M+H) ⁺
Приклад 128 Енантіоме p S		Приклад 11B	Приклад 5G	9,83 (методика 2F)	291 (M+H) ⁺
Приклад 129 рацемічна суміш		Приклад 11F	Приклад 5AF	11,56 (методика 2F)	379 (M+H) ⁺
Приклад 130 рацемічна суміш		Приклад 11F	Приклад 5H	8,38 (методика 1E hydro)	305 (M+H) ⁺

	Структура	Піразоліл-карбоксамід	Складний ефір	Rt [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 131 Енантіоме р А		Приклад 11В	Приклад 5В	9,93 (методика 2F)	331 (M+H) ⁺
Приклад 132 Енантіоме р В		Приклад 11В	Приклад 5С	9,93 (методика 2F)	331 (M+H) ⁺
Приклад 132-1 цис-рацемічна суміш		Приклад 11ІА		9,83 (методика 2F)	291 (M+H) ⁺
Приклад 132-2 цис-рацемічна суміш		Приклад 11ІА	Приклад 5АС	10,96 (методика 2F)	317 (M+H) ⁺
Приклад 132-3 Енантіоме р А		Приклад 15А		8,84 (методика 2F)	263 (M+H) ⁺
Приклад 132-4 Енантіоме р В		Приклад 16А		8,96 (методика 2F)	263 (M+H) ⁺
Приклад 132-5 транс-рацемічна суміш		Приклад 11ІВ	Приклад 5АС	10,21 (методика 2F)	317 (M+H) ⁺

	Структура	Піразоліл-карбоксамід	Складний ефір	Rt [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 132-6 Енантіоме р В		Приклад 16А		7,15 (методика 1Е гідро)	275 (M+H) ⁺
Приклад 132-7 Енантіоме р В		Приклад 16А		5,68 (методика 1Е гідро)	298 (M+H) ⁺
Приклад 132-8 транс-рацемічна суміш		Приклад 11В		9,23 (методика 2F)	291 (M+H) ⁺
Приклад 132-9 Енантіоме р А		Приклад 15А		8,83 (методика 2L)	275 (M+H) ⁺

Приклад 133

6-(2-Етилбутил)-1-(тетрагідропіран-4-іл)-1,5-дигідропіразоло[3,4-d]піримідин-4-он



5

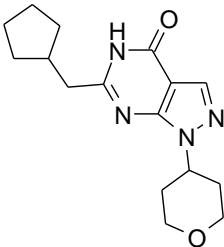
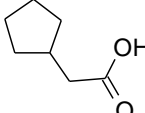
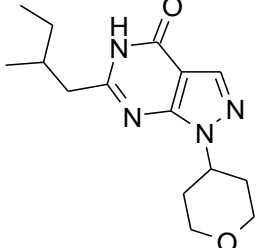
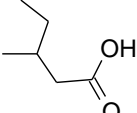
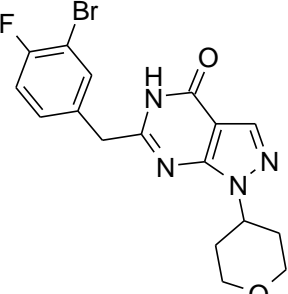
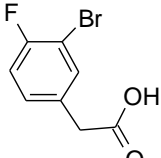
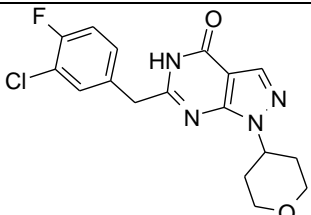
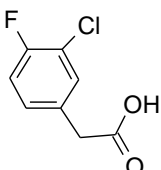
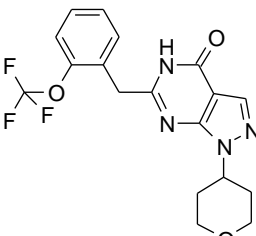
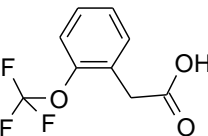
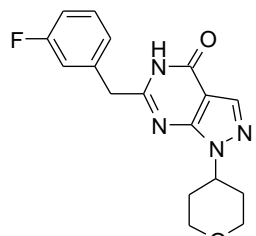
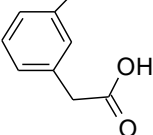
Сполуку приклада 11В (0,1 г, 0,48 ммоль) перемішували з поліфосфорною кислотою (1,0 г) і додавали 2-(трифторметокси)фенілоцтову кислоту (248 мг, 1,9 ммоль). Суміш нагрівали при 120 °С протягом 16 год. Температуру знижували до 20 °С і значення рН доводили до 7 шляхом додавання аміаку (30 % розчин у воді). Водну фазу екстрагували дихлорметаном (2×20 мл) і органічну фазу сушили над сульфатом натрію. Неочищену суміш очищали за допомогою флеш-хроматографії. Елюент: гексан/етилацетат 40/60.

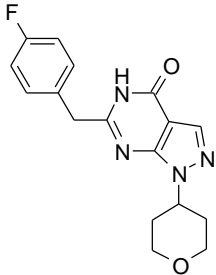
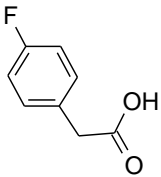
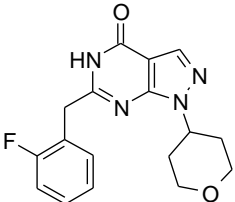
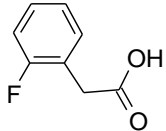
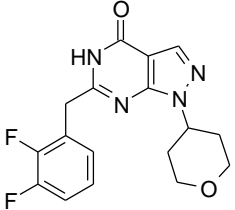
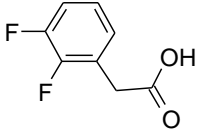
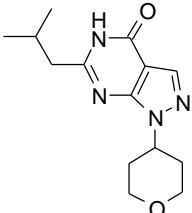
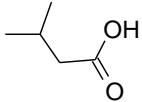
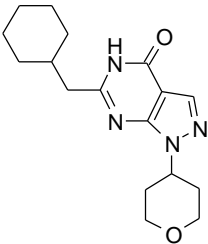
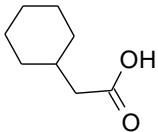
10

Одержували 23,5 мг (16 %) у вигляді білої твердої речовини

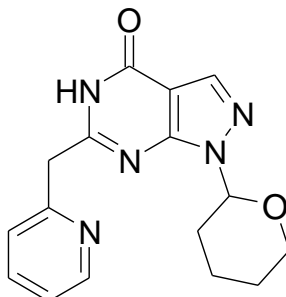
ВЕРХ-МС (1Е) R_t: 6,77 хвМС (ХІАД⁺): m/z=305 (M+H)⁺

Сполуки наступних прикладів синтезували за аналогією з одержанням у прикладі 133 з використанням відповідних карбонових кислот як вихідні речовини:

	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 134			6,37 (методика 1Е)	303 (M+H) ⁺
Приклад 135 рацемічна суміш			5,95 (методика 1Е)	291 (M+H) ⁺
Приклад 136			6,57 (методика 1Е)	407 (M+H) ⁺
Приклад 137			6,48 (методика 1Е)	363 (M+H) ⁺
Приклад 138			6,72 (методика 1Е)	395 (M+H) ⁺
Приклад 139			2,71 (методика Grad_C8_NH ₄ COO H)	329 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 140			2,77 (методика Grad_C8_NH ₄ COO H)	329 (M+H) ⁺
Приклад 141			2,90 (методика Grad_C8_NH ₄ COO H)	329 (M+H) ⁺
Приклад 142			3,07 (методика Grad_C8_NH ₄ COO H)	347 (M+H) ⁺
Приклад 143			2,71 (методика Grad_C8_NH ₄ COO H)	277 (M+H) ⁺
Приклад 144			3,28 (методика Grad_C8_NH ₄ COO H)	317 (M+H) ⁺

Приклад 145, рацемічна суміш



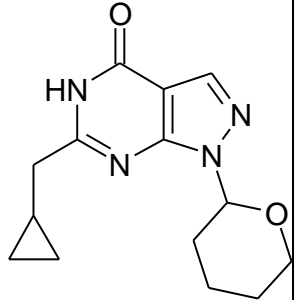
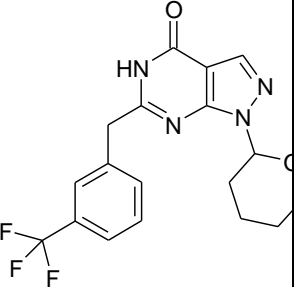
106 мг (0,47 ммоль) Сполуки приклада 12V перемішували з 4 мл етилацетату й 0,5 мл диметилформаміду, додавали 51 мг (0,61 ммоль) 3,4-дигідро-2H-пірану й 88,4 мг (0,51 ммоль) п-толуолсульфонової кислоти. Реакційну суміш нагрівали до 60 °C і перемішували протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури додавали етилацетат і суміш промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію й насиченим розчином хлориду натрію. Органічний шар випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ-МС. Одержували 31,5 мг (21,7 %).

МС (ХІАД⁺): m/z=312 (M+H)⁺

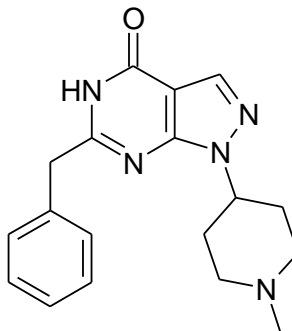
ВЕРХ-МС (методика 2F) R_t: 8,26 хв

Сполуки наступних прикладів синтезували за аналогією з одержанням у прикладі 145 з використанням відповідних піразолопіримідинонів як вихідні речовини.

	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 146 рацемічна суміш		Приклад 12W	9,99 (методика 2F)	277 (M+H) ⁺
Приклад 147 рацемічна суміш		Приклад 12X	10,98 (методика 2F)	303 (M+H) ⁺
Приклад 147-1 рацемічна суміш		Приклад 12Y	10,98 (методика 2F)	303 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 147-2 рацемічна суміш		Приклад 12AA	9,56 (методик а 2F)	275 (M+H) ⁺
Приклад 147-3 рацемічна суміш		Приклад 12Z	11,62 (методик а 2F)	379 (M+H) ⁺

Приклад 148

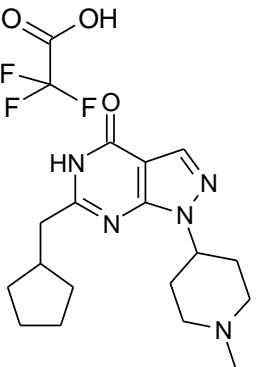


160 мг (470 ммоля) Сполуки приклада 12E розчиняли у 10 мл метанолу й додавали 350 мг нікелю Ренея. Реакційну суміш гідрували при кімнатній температурі протягом 6 год., фільтрували й розчинник випарювали при зниженому тиску. Одержували 100 мг (65 %) продукту.

ВЕРХ-МС (методика 1): R_t: 0,95 хв

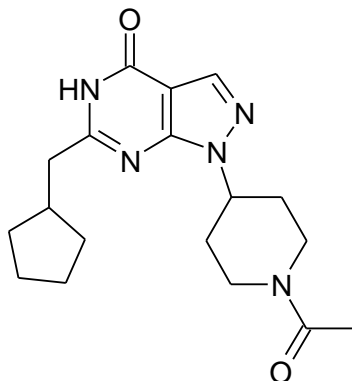
МС (ІЕР⁺): m/z=324 (M+H)

Сполуки наступних прикладів синтезували за аналогією з одержанням у прикладі 148 з використанням відповідних N-оксидів як вихідні речовини.

	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 149		Приклад 12D	0,95 (методика 1)	316 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Прикл ад 150		Приклад 12F	1,11 (методика 1)	408 (M+H) ⁺

Приклад 151

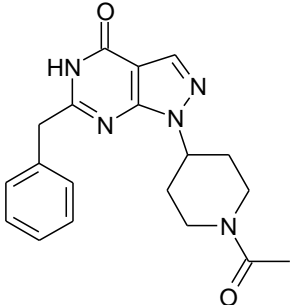
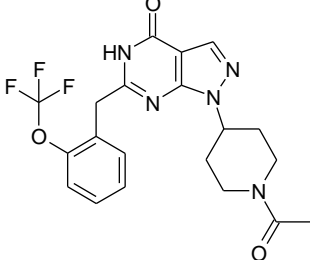


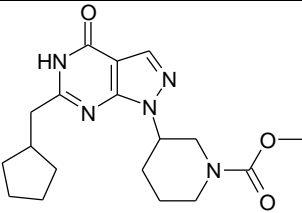
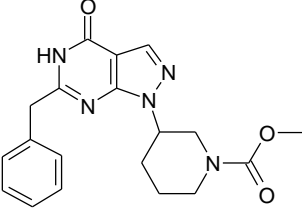
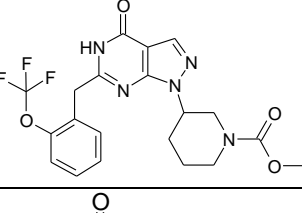
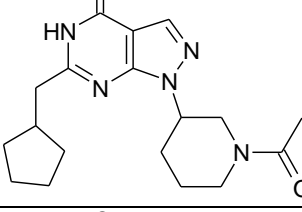
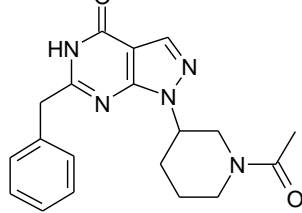
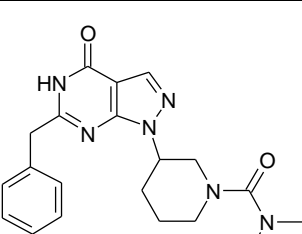
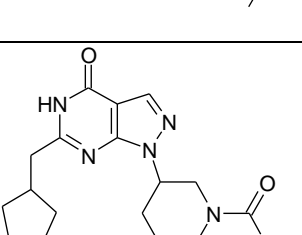
62 мг (150 ммоля) Сполуки приклада 13В розчиняли у 4 мл дихлорметану, додавали 22,5
мкл (300 ммоля) ацетилхлориду й 42 мкл (300 ммоля) триетиламіну. Реакційну суміш
перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляли при зниженому
тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (елюент А: вода + 0,13 % ТФК,
елюент В: ацетонітрил). Одержували 28 мг (55 %) продукту.

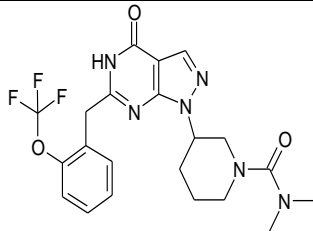
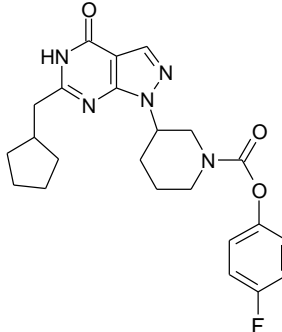
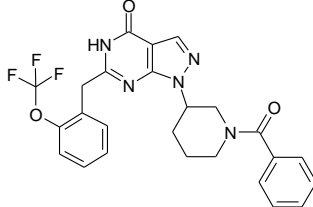
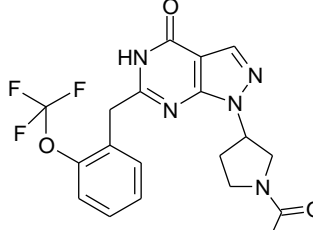
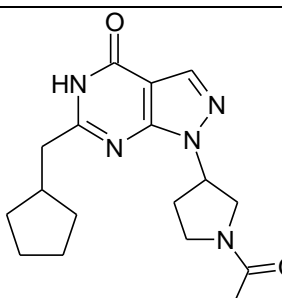
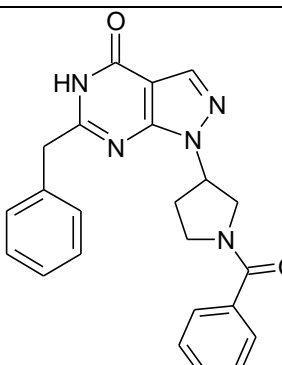
ВЕРХ-МС (методика 1): R_t: 1,18 хв

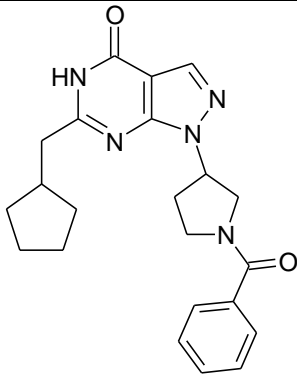
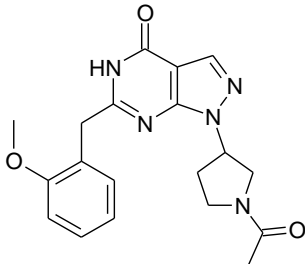
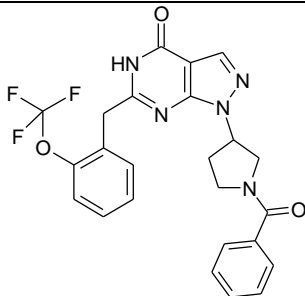
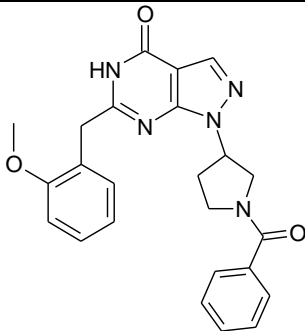
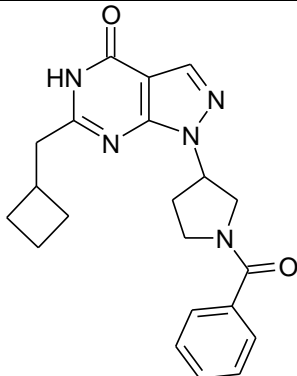
МС (ІЕР⁺): m/z=344 (M+H)⁺

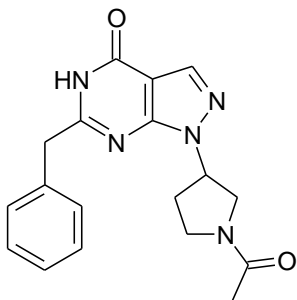
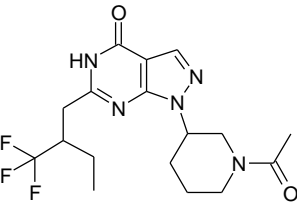
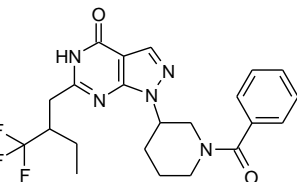
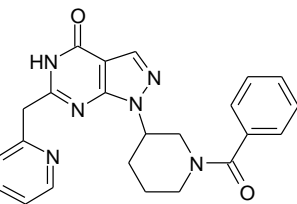
Сполуки наступних прикладів синтезували за аналогією з одержанням у прикладі 151 з
використанням відповідних вихідних речовин. Видно, що в якості ацетилюючого реагенту
ацетилхлорид використовували не для всіх сполук, а застосовували інші ацетилюючі реагенти,
такі як наявні у продажу метоксихлорформіат, заміщений або незаміщений
амінокарбонілхлорид, незаміщений або заміщений феноксикарбонілхлорид, незаміщений або
заміщений бензоїлхлорид.

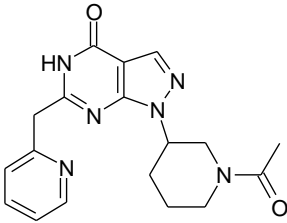
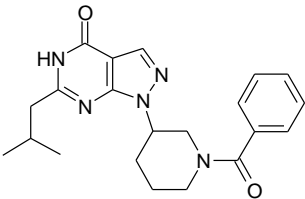
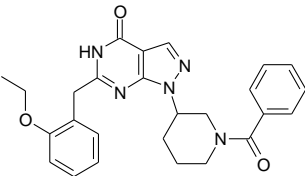
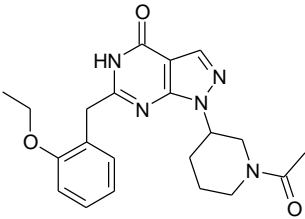
	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 152		Приклад 13K	1,09 (методика 1)	352 (M+H) ⁺
Приклад 153		Приклад 13L	1,25 (методика 1)	436 (M+H) ⁺

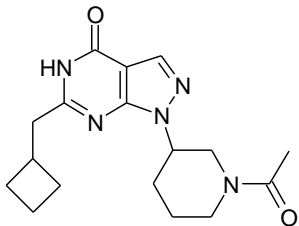
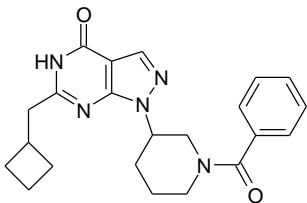
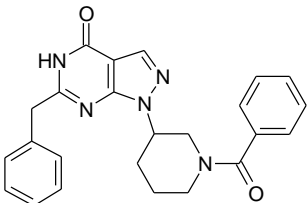
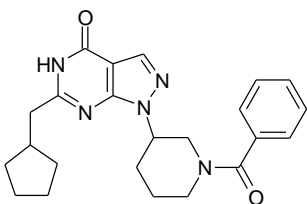
	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 154 рацемічна суміш		Приклад 13C	1,38 (методика 1)	360 (M+H) ⁺
Приклад 155 рацемічна суміш		Приклад 13D	1,30 (методика 1)	368 (M+H) ⁺
Приклад 156 рацемічна суміш		Приклад 13E	1,44 (методика 1)	452 (M+H) ⁺
Приклад 157 рацемічна суміш		Приклад 13C	1,20 (методика 1)	344 (M+H) ⁺
Приклад 158 рацемічна суміш		Приклад 13D	1,16 (методика 1)	352 (M+H) ⁺
Приклад 159 рацемічна суміш		Приклад 13D	1,25 (методика 1)	381 (M+H) ⁺
Приклад 160 рацемічна суміш		Приклад 13C	1,30 (методика 1)	373 (M+H) ⁺

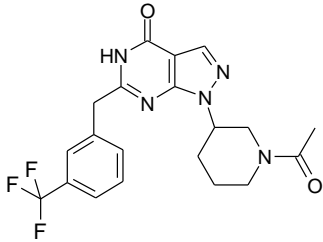
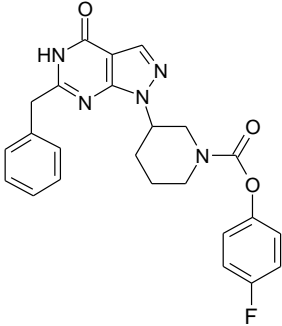
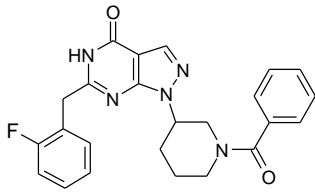
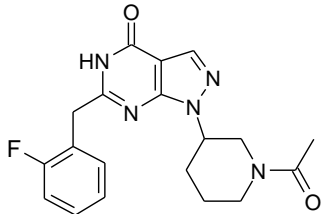
	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 161 рацемічна суміш		Приклад 13Е	1,38 (методика 1)	465 (M+H) ⁺
Приклад 162 рацемічна суміш		Приклад 13С	1,62 (методика 1)	440 (M+H) ⁺
Приклад 163 рацемічна суміш		Приклад 13Е	1,48 (методика 1)	498 (M+H) ⁺
Приклад 164 рацемічна суміш		Приклад 13G	1,23 (методика 1)	422 (M+H) ⁺
Приклад 165 рацемічна суміш		Приклад 13А	1,14 (методика 1)	330 (M+H) ⁺
Приклад 166 рацемічна суміш		Приклад 13F	1,28 (методика 1)	400 (M+H) ⁺

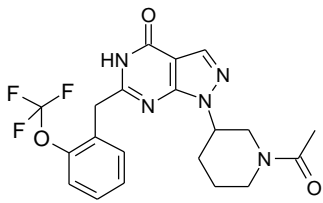
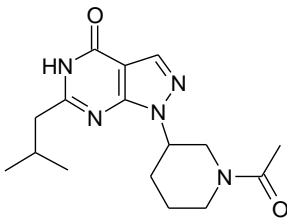
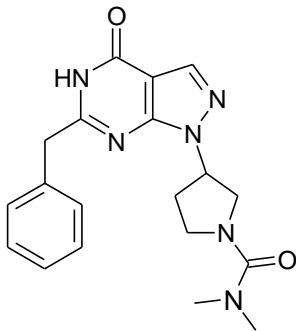
	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 167 рацемічна суміш		Приклад 13A	1,36 (методика 1)	392 (M+H) ⁺
Приклад 168 рацемічна суміш		Приклад 13H	1,1 (методика 1)	368 (M+H) ⁺
Приклад 169 рацемічна суміш		Приклад 13G	1,44 (методика 1)	484 (M+H) ⁺
Приклад 170 рацемічна суміш		Приклад 13H	1,32 (методика 1)	430 (M+H) ⁺
Приклад 171 рацемічна суміш		Приклад 13I	1,29 (методика 1)	378 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 172 рацемічна суміш		Приклад 13F	1,07 (методика 1)	338 (M+H) ⁺
Приклад 173 суміш стереоізомерів		Приклад 13M	1,25 (методика 1)	386 (M+H) ⁺
Приклад 174 суміш стереоізомерів		Приклад 13M	1,44 (методика 1)	448 (M+H) ⁺
Приклад 175 рацемічна суміш		Приклад 13N	1,04 (методика 1)	415 (M+H) ⁺

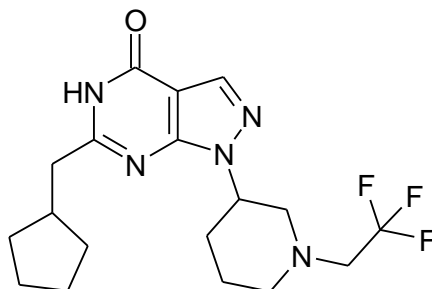
	Структура	Вихідна речовина	R _f [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 176 рацемічна суміш		Приклад 13N	0,84 (методика 1)	353 (M+H) ⁺
Приклад 177 рацемічна суміш		Приклад 13O	1,31 (методика 1)	380 (M+H) ⁺
Приклад 178 рацемічна суміш		Приклад 13P	1,43 (методика 1)	458 (M+H) ⁺
Приклад 179 рацемічна суміш		Приклад 13P	1,24 (методика 1)	396 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина	R _f [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 180 рацемічна суміш		Приклад 13Q	1,14 (методика 1)	330 (M+H) ⁺
Приклад 181 рацемічна суміш		Приклад 13Q	1,34 (методика 1)	392 (M+H) ⁺
Приклад 182 рацемічна суміш		Приклад 13D	1,35 (методика 1)	414 (M+H) ⁺
Приклад 183 рацемічна суміш		Приклад 13C	1,41 (методика 1)	406 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 184 рацемічна суміш		Приклад 205	1,30 (методика 1)	420 (M+H) ⁺
Приклад 185 рацемічна суміш		Приклад 13D	1,53 (методика 1)	448 (M+H) ⁺
Приклад 186 рацемічна суміш		Приклад 204	1,35 (методика 1)	432 (M+H) ⁺
Приклад 187 рацемічна суміш		Приклад 204	1,15 (методика 1)	370 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 188 рацемічна суміш		Приклад 13Е	1,29 (методика 1)	436 (M+H) ⁺
Приклад 189 рацемічна суміш		Приклад 13О	1,08 (методика 1)	318 (M+H) ⁺
Приклад 190 рацемічна суміш		Приклад 13F	1,18 (методика 1)	367 (M+H) ⁺

Приклад 191, рацемічна суміш

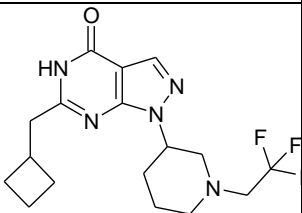
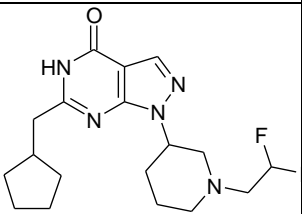


60 мг (0,2 ммоль) Сполуки прикладу 13С розчиняли у 5 мл ксилолу й по краплях додавали 57 мг (0,2 ммоль) 2,2,2-трифторетилтрихлорметансульфонаат. Реакційну суміш нагрівали при 140 °С і перемішували протягом 5 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (елюент А: вода + 0,13 % ТФК, елюент В: ацетонітрil). Одержували 24,8 мг (32 %) продукту.

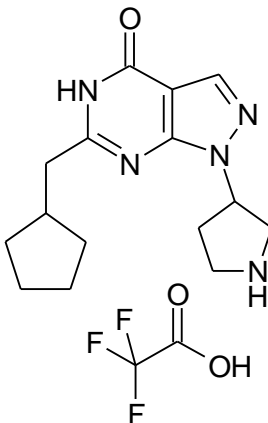
ВЕРХ-МС (методика 1): R_t: 1,45 хв

МС (ІЕР⁺): m/z=384 (M+H)⁺

Сполуки наступних прикладів синтезували за аналогією з одержанням у прикладі 191 з використанням відповідних вихідних речовин.

	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 192 рацемічна суміш		Приклад 13Q	1,35 (методика 1)	370 (M+H) ⁺
Приклад 193 рацемічна суміш		Приклад 13C	1,07 (методика 1)	366 (M+H) ⁺

Приклад 194, рацемічна суміш

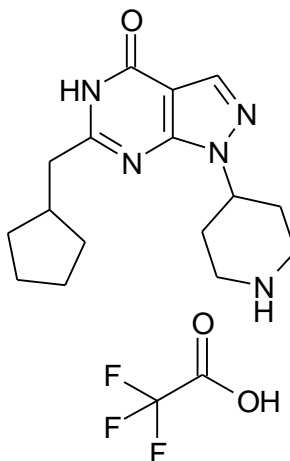


- 5 400 мг (1,35 ммоль) Сполуки приклада 11А розчиняли у 8 мл абсолютного етанолу, додавали 840 мг (5,4 ммоль) сполуки приклада 5АС і 220 мг (5,5 ммоль) гідриду натрію (60 % суспензія у мінеральному маслі). Реакційну суміш нагрівали у мікрохвильовій печі при 150 °С протягом 30 хв. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш підкисляли 4 н. хлористоводневою кислотою. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (елюент А: вода + 0,13 % ТФК, елюент В: ацетонітрил).
- 10 Одержували 250 мг (46 %) продукту у вигляді білої твердої речовини.

ВЕРХ-МС (методика 1): R_t: 0,93 хв

МС (ІЕР⁺): m/z=288 (M+H)⁺

Приклад 195



15

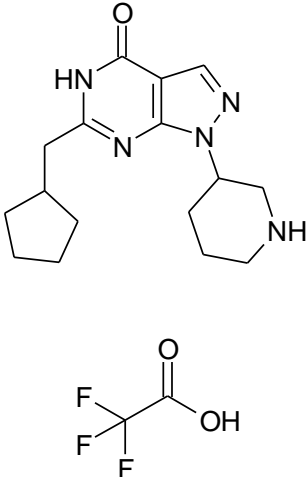
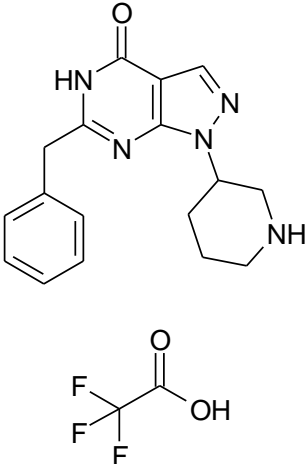
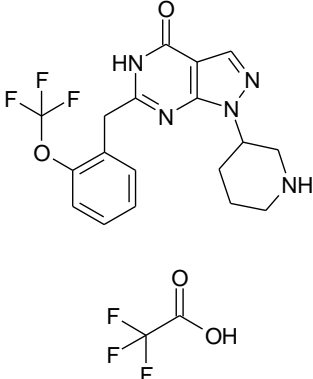
330 мг (0,82 ммоль) Сполуки приклада 12А розчиняли у 3 мл дихлорметану й додавали 1 мл

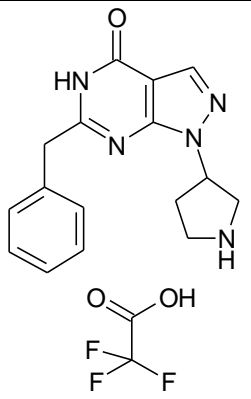
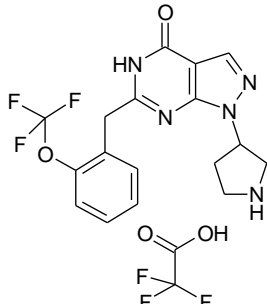
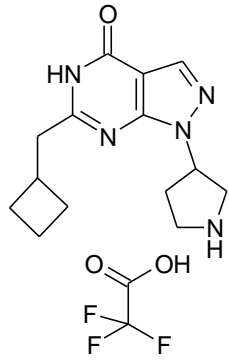
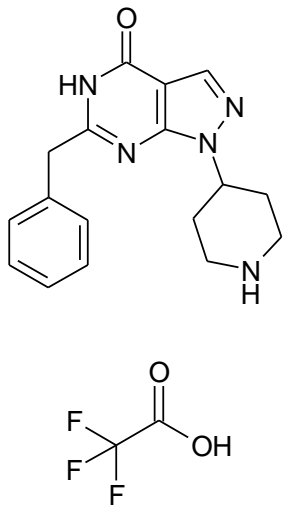
трифтороцтової кислоти. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (елюент А: вода + 0,13 % ТФК, елюент В: ацетонітрил). Одержували 240 мг (70 %) продукту.

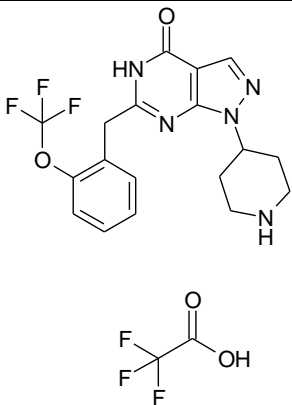
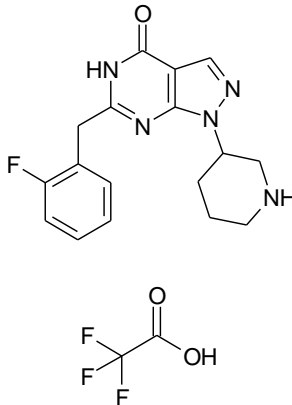
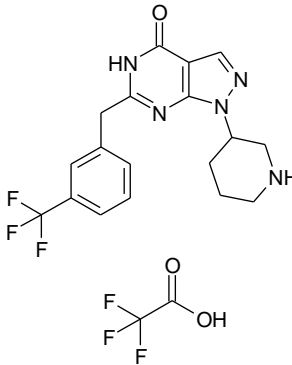
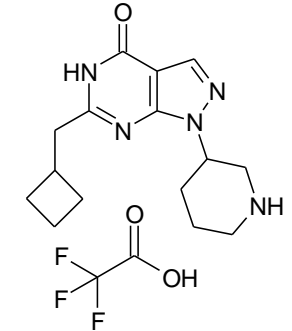
5 ВЕРХ-МС (методика 1): R_t : 0,96 хв

МС (ІЕР⁺): $m/z=302$ (M+H)⁺

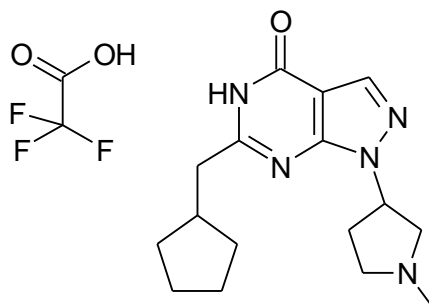
Сполуки наступних прикладів синтезували за аналогією з одержанням у прикладі 195 з використанням відповідних амінів, що містять захисну групу Вос, як вихідні речовини.

	Структура	Вихідна речовина	R_t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 196 рацемічна суміш		Приклад 12L	1,01 (методика 1)	302 (M+H) ⁺
Приклад 197 рацемічна суміш		Приклад 12M	0,93 (методика 1)	310 (M+H) ⁺
Приклад 198 рацемічна суміш		Приклад 12N	1,09 (методика 1)	394 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 199 рацемічна суміш		Приклад 12G	0,92 (методика 1)	296 (M+H) ⁺
Приклад 200 рацемічна суміш		Приклад 12H	1,08 (методика 1)	380 (M+H) ⁺
Приклад 201 рацемічна суміш		Приклад 12J	0,89 (методика 1)	274 (M+H) ⁺
Приклад 202		Приклад 12B	0,92 (методика 1)	310 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 203		Приклад 12C	1,07 (методика 1)	394 (M+H) ⁺
Приклад 204 рацемічна суміш		Приклад 12Q	0,95 (методика 1)	328 (M+H) ⁺
Приклад 205 рацемічна суміш		Приклад 12R	1,13 (методика 1)	378 (M+H) ⁺
Приклад 206 рацемічна суміш		Приклад 12U	0,94 (методика 1)	288 (M+H) ⁺

Приклад 207, рацемічна суміш



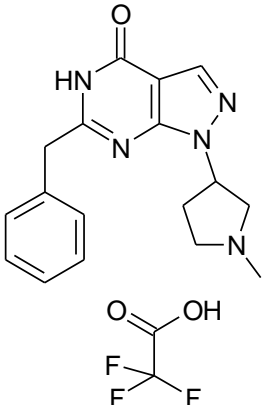
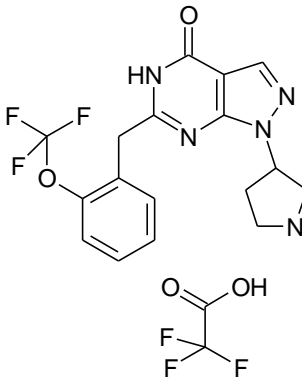
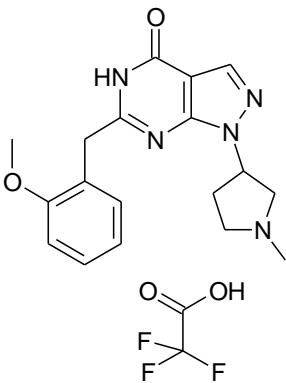
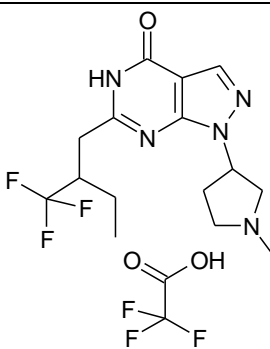
5 50 мг (120 ммоль) Сполуки прикладу 13А розчиняли у 5 мл дихлорметану й додавали 15 мг (500 ммоль) формальдегіду. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Додавали 15 мкл (260 ммоль) оцтової кислоти й 35 мг (160 ммоль) триацетоксиборогідриду натрію додавали. Реакційну суміш перемішували протягом 2 год. при кімнатній температурі. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (елюент А: вода + 0,13 % ТФК, елюент В: ацетонітрил). Одержували 34 мг (65 %) продукту.

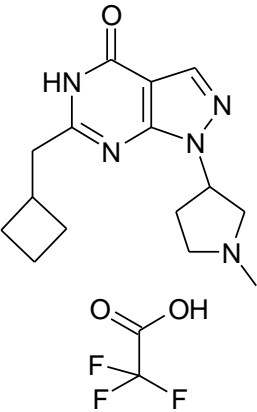
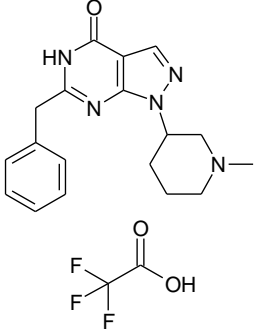
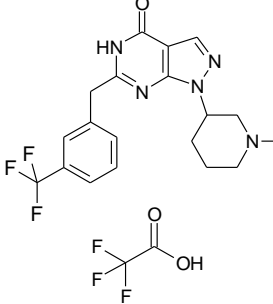
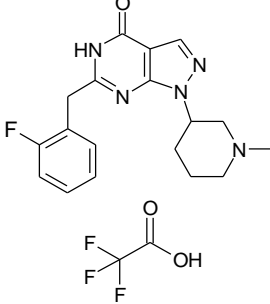
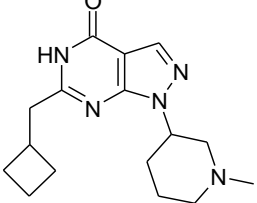
ВЕРХ-МС (методика 1): R_t : 0,99 хв

10 МС (ІЕР⁺): $m/z=302$ (M+H)⁺

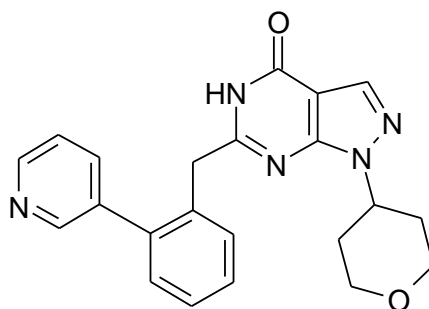
Сполуки наступних прикладів синтезували за аналогією з одержанням у прикладі 207 з використанням відповідних амінів як вихідні речовини.

	Структура	Вихідна речовина	R_t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 208 рацемічна суміш		Приклад 13С	1,02 (методи ка 1)	316 (M+H) ⁺
Приклад 209 рацемічна суміш		Приклад 13Е	1,13 (методи ка 1)	408 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 210 рацемічна суміш		Приклад 13F	0,93 (методи ка 1)	310 (M+H) ⁺
Приклад 211 рацемічна суміш		Приклад 13G	1,11 (методи ка 1)	394 (M+H) ⁺
Приклад 212 рацемічна суміш		Приклад 13H	0,98 (методи ка 1)	340 (M+H) ⁺
Приклад 213 суміш стереоізомерів		Приклад 13J	1,02 (методи ка 1)	344 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 214 рацемічна суміш		Приклад 13I	0,91 (методи ка 1)	288 (M+H) ⁺
Приклад 215 рацемічна суміш		Приклад 13D	0,97 (методи ка 1)	324 (M+H) ⁺
Приклад 216 рацемічна суміш		Приклад 205	1,16 (методи ка 1)	392 (M+H) ⁺
Приклад 217 рацемічна суміш		Приклад 204	0,98 (методи ка 1)	342 (M+H) ⁺
Приклад 218 рацемічна суміш		Приклад 13Q	0,95 (методи ка 1)	302 (M+H) ⁺

Приклад 219



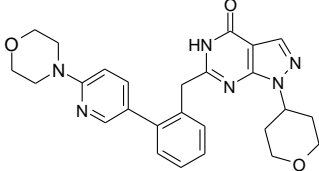
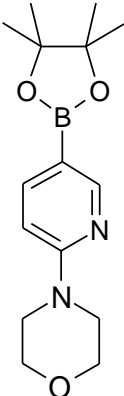
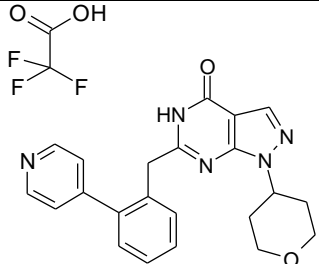
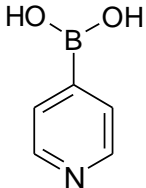
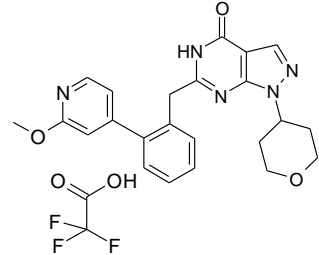
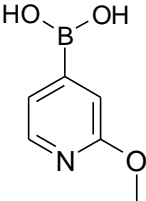
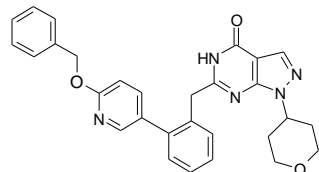
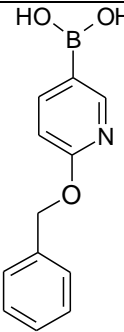
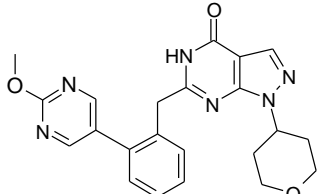
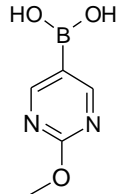
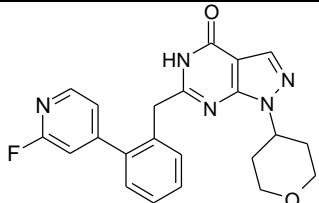
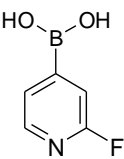
В атмосфері аргону поєднували 100 мг (0,26 ммоль) сполуки приклада 5, 95 мг (0,77 ммоль) піридин-3-боронової кислоти, 310 мкл (2,41 ммоль) водного розчину карбонату натрію (2 М), 5 мол діоксану й 20 мг (0,02 ммоль) тетракіс-(трифенілфосфін)палладія(0). Реакційну суміш нагрівали у мікрохвильовій печі при 140 °С протягом 35 хв. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували через целіт. Фільтрат випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Одержували 82 мг (83 %) продукту.

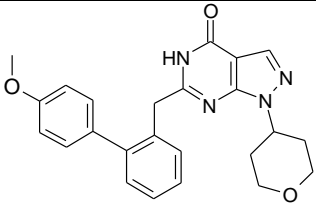
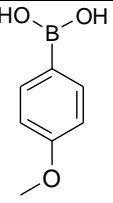
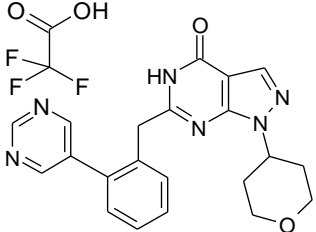
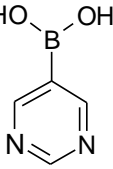
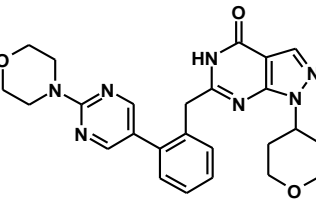
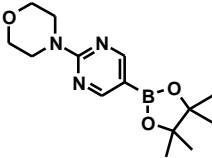
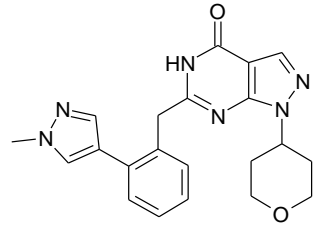
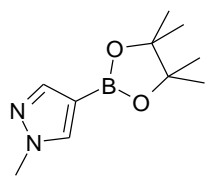
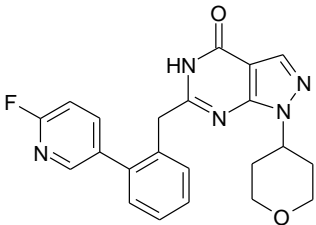
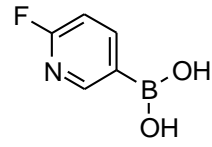
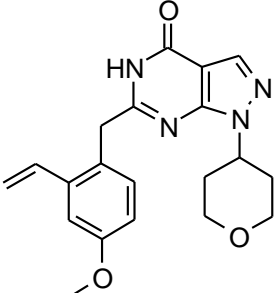
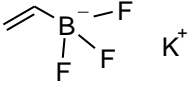
ВЕРХ-МС (методика 1): R_t : 1,00 хв

МС (ІЕР⁺): $m/z=388$ (M+H)⁺

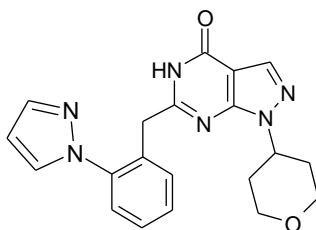
Сполуки наступних прикладів синтезували за аналогією з одержанням у прикладі 219 з використанням відповідних боронових кислот як вихідні речовини.

	Структура	Вихідна речовина	R_t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 220			1,01 (методика 1)	418 (M+H) ⁺
Приклад 221			1,24 (методика 1)	413 (M+H) ⁺
Приклад 222			1,34 (методика 1)	412 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 223			1,03 (методика 1)	473 (M+H) ⁺
Приклад 224			0,96 (методика 1)	388 (M+H) ⁺
Приклад 225			1,18 (методика 1)	418 (M+H) ⁺
Приклад 226			1,57 (методика 1)	494 (M+H) ⁺
Приклад 227			1,19 (методика 1)	419 (M+H) ⁺
Приклад 228			1,26 (методика 1)	406 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 229			1,40 (методика 1)	417 (M+H) ⁺
Приклад 230			1,06 (методика 1)	389 (M+H) ⁺
Приклад 230-1			1,24 (методика 1)	474 (M+H) ⁺
Приклад 230-2			1,16 (методика 1)	391 (M+H) ⁺
Приклад 230-3			1,25 (методика 1)	404 (M+H) ⁺
230-4			1,28 (методика 1)	367 (M+H) ⁺

Приклад 231

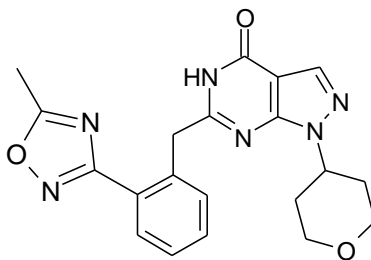


У колбу в інертній атмосфері поміщали сполуку приклада 5 (175 мг, 0,45 ммоль), піразол (306 мг, 4,49 ммоль), йодид міді (85 мг, 0,45 ммоль) і додавали карбонат цезію (439 мг, 1,35 ммоль). Потім додавали попередньо дегазований диметилформамід (5 мл), потім N, N'-диметилетилендіамін (47,87 мкл; 0,45 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 120 °С протягом 3 год. Потім суспензію фільтрували через шар целіту; целіт промивали за допомогою ДМФ (диметилформамід). Об'єм органічної фази зменшували при зниженому тиску й потім додавали насичений розчин хлориду амонію, потім етилацетат. Фази розділяли й органічну фазу промивали розсолем і потім сушили. Неочищений продукт очищали за допомогою картриджа SPE і отриманий продукт додатково очищали за допомогою SPE Stratosphere "PL-THIOL MP" до повного видалення солей міді. Отриману тверду речовину розтирали з діетиловим ефіром. Одержували 15,5 мг шуканої сполуки (вихід = 9,2 %).

ВЕРХ-МС (методика 1E hydro): R_t : 7,80 хв

МС (ІЕР⁺): $m/z=377$ (M+H)⁺

Приклад 232



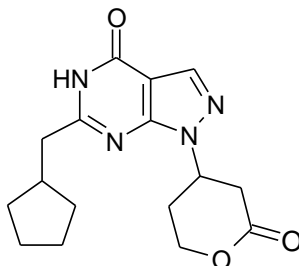
Сполуку приклада 53 (100 мг, 0,298 ммоль) і гідроксиламін (0,073 мл, 1,19 ммоль) перемішували в абсолютному етанолі (4 мл) у колбі об'ємом 50 мл. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 год., після цього обробляли. Потім розчинник видаляли при зниженому тиску й одержували 120 мг (вміст 70 %, 0,228 ммоль) N-гідроксі-2-[4-оксо-1-(тетрагідропіран-4-іл)-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-ілметил]-бензамідину у вигляді твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без обробки.

N-Гідроксі-2-[4-оксо-1-(тетрагідропіран-4-іл)-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-ілметил]-бензамідин (120 мг, вміст 70 %, 0,228 ммоль) суспендували у триметилортоацетаті (5 мл) і потім додавали оцтову кислоту (1 мл); суміш нагрівали при 100 °С протягом 1 год. Суміш охолоджували при кімнатній температурі й спостерігали осадження твердої речовини. Фільтрат випарювали при зниженому тиску; неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії. Потім продукт розтирали з діетиловим ефіром. Одержували 24 мг шуканої сполуки (вихід 26,6 %).

ВЕРХ/МС (методика 1E hydro)

МС (ІЕР⁺): $m/z=393$ (M+H)⁺

Приклад 233



Сполуку приклада 12X (250 мг, 1,14 ммоль) розчиняли у 20 мл гарячого метанолу. Додавали оксид алюмінію (нейтральний) і потім розчинник видаляли й одержували білий порошок, що потім переносили у колбу Wheaton об'ємом 2 мл; додавали 5,6-дигідро-2H-піран-2-оксид, потім

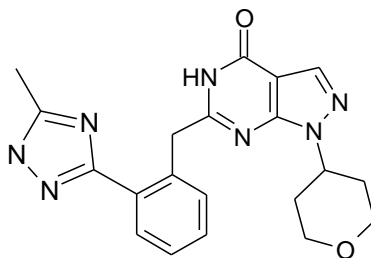
ДМФ (1 мл) і колбу щільно закривали. Суспензію нагрівали при 80 °С при струшуванні на орбітальному пристрої протягом 4 днів. Потім реакційну суміш фільтрували й оксид алюмінію промивали метанолом, етилацетатом і дихлорметаном; органічні розчини поєднували й розчинники видаляли при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії.

Елюент: (градієнтний режим від суміші н-гексан/етилацетат 9/1 до етилацетату (100 %), потім етилацетат/метанол від 99/1 до 94/6). Одержували 70 мг шуканої сполуки у вигляді твердої речовини (19,3 %).

ВЕРХ-МС (методика 2F): R_f : 9,06 хв

МС (ІЕР⁺): $m/z=317$ (M+H)⁺

Приклад 234

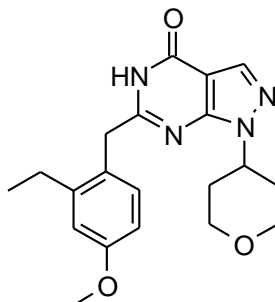


Сполуку приклада 53 (160 мг, вміст 80 %, 0,38 ммоль) і гідразингідрат (0,186 мл, 3,81 ммоль) перемішували в абсолютному етанолі (4 мл) у колбі об'ємом 25 мл. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 6 год., потім обробляли. Розчинник видаляли при зниженому тиску й одержували 200 мг (вміст 70 %, 0,38 ммоль) шуканої речовини, що використовували на наступній стадії без обробки. Речовину (200 мг, вміст 70 %, 0,38 ммоль) суспендували у триметилортоацетаті (6 мл). Додавали оцтову кислоту (0,6 мл) і розчин нагрівали при 80 °С протягом 30 хв. Триметилортоацетат і оцтову кислоту видаляли при зниженому тиску й неочищений продукт піддавали розподілу між водою й дихлорметаном. Органічну фазу сушили й неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії. (градієнтний режим: від суміші дихлорметан/метанол 98/2 і до суміші дихлорметан/метанол 90/10). Продукт додатково очищали розтиранням з діетиловим ефіром. Одержували 8 мг шуканої сполуки (4 %).

ВЕРХ-МС (методика 1E hydro): R_f : 6,82 хв

МС (ІЕР⁺): $m/z=392$ (M+H)⁺

Приклад 235

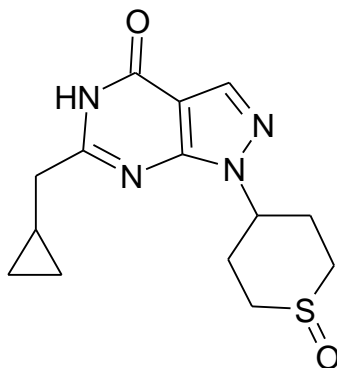


22 мг (0,06 ммоль) Сполуки приклада 230-4 у 3 мл метанолу гідрували над Pd/C (10 %) при атмосферному тиску. Каталізатор видаляли. Розчинник випарювали й залишок хроматографували за допомогою ВЕРХ (елюент А: вода + 0,13 % ТФК, елюент В: ацетонітрил) і одержували 15,7 мг (71 %) продукту.

ВЕРХ-МС (методика 1): R_f : 1,35 хв

МС (ІЕР⁺): $m/z=369$ (M+H)⁺

Приклад 236

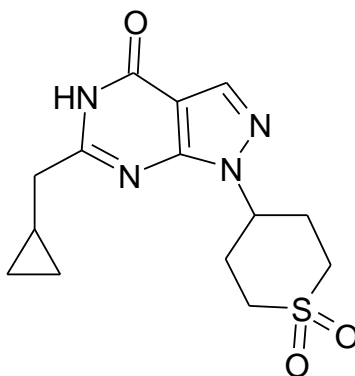


100 мг (73 %, 0,251 ммоль) Сполуки приклада 40-5 розчиняли у 2 мл оцтової кислоти й додавали 30 мкл (0,35 ммоль) водного розчину пероксиду водню (35 %). Суміш перемішували протягом 3 год. і додавали суміш ацетонітрил/вода. Суміш хроматографували за допомогою ВЕРХ (елюент А: вода + 0,13 % ТФК, елюент В: ацетонітрил) і одержували 50,3 мг (65 %) продукту.

ВЕРХ-МС (методика 1): R_f : 0,88 хв

МС (ІЕР⁺): $m/z=307$ (M+H)⁺

Приклад 237



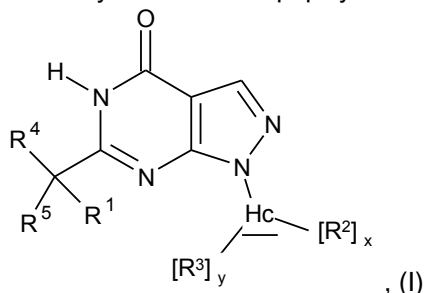
10 100 мг (73 %, 0,251 ммоль) Сполуки приклада 40-5 розчиняли у 2 мл оцтової кислоти й додавали 200 мкл (2,33 ммоль) водного розчину пероксиду водню (35 %). Суміш перемішували протягом 3 днів і додавали суміш ацетонітрил/вода. Суміш хроматографували за допомогою ВЕРХ (елюент А: вода + 0,13 % ТФК, елюент В: ацетонітрил) і одержували 21,5 мг (27 %) продукту.

ВЕРХ-МС (методика 1): R_f : 0,93 хв

МС (ІЕР⁺): $m/z=323$ (M+H)⁺

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука загальної формули I



в якій

Нс вибрано з групи, яка включає тетрагідропіраніл, тетрагідрофураніл, піперидиніл, та піролідиніл;

R^1 вибрано з групи, яка включає феніл, 2-, 3- та 4-піридил-, піримідиніл, піразоліл, тіазоліл, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогептил, циклопентилметил, циклогексил, етил, пропіл, 1- та 2-бутил-, 1-, 2- та 3-пентил-, тетрагідрофураніл та тетрагідропіраніл,

- де ці групи необов'язково можуть бути заміщені одним або декількома замісниками, вибраними незалежно один від одного з групи, яка включає фтор, хлор, бром, йод, HO-, оксогрупу, NC-, C₁₋₆-алкіл-O-, C₁₋₆-алкіл-, C₃₋₇-циклоалкіл-O-, C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₃алкіл-O-, F₃CO- та F₃C-;
R² незалежно від будь-якого іншого R² вибрано з групи, яка включає H- та C₁₋₆-алкіл-, та у випадках, коли R² приєднаний до атома азоту, що є елементом кільця у Hс, цей R² незалежно від будь-якого іншого R² повинен означати: H-, C₁₋₆-алкіл-CO-, C₁₋₆-алкіл-O-CO-, C₁₋₆-алкіл-, феніл-CO-, феніл-O-CO- та (C₁₋₆-алкіл)₂N-CO-, де вищезазначені замісники незалежно один від одного необов'язково можуть містити один або декілька замісників фтору;
- 10 R³ вибрано з групи, яка включає H-, HO- та C₁₋₆-алкіл-O-, де C₁₋₆-алкіл-O- може необов'язково містити один або декілька замісників, вибраних із фтору, хлору, бромов та HO-;
R⁴ та R⁵ незалежно один від одного вибрані з групи, яка включає H-, фтор та метил;
х означає 0, 1, 2, 3 або 4;
у означає 0 або 1;
- 15 або її фармацевтично прийнятна сіль.
2. Сполука за п. 1, в якій
Hс вибрано з групи, яка включає піперидиніл та піролідиніл;
R¹ вибрано з групи, яка включає феніл, 2-, 3- та 4-піридил-, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, етил, 1- та 2-пропіл, 1- та 2-бутил-, 1-, 2- та 3-пентил-, тетрагідрофураніл та тетрагідропіраніл,
- 20 де ці групи необов'язково можуть бути заміщені одним або декількома замісниками, вибраними незалежно один від одного з групи, яка включає фтор, хлор, бром, йод, оксогрупу, NC-, C₁₋₆-алкіл-O-, C₁₋₆-алкіл-, F₃CO- та F₃C-;
R² незалежно від будь-якого іншого R² вибрано з групи, яка включає H- та C₁₋₆-алкіл-, та у випадках, коли R² приєднаний до атома азоту, що є елементом кільця у Hс, цей R² незалежно від будь-якого іншого R² повинен означати: H-, C₁₋₆-алкіл-CO-, C₁₋₆-алкіл-O-CO-, C₁₋₆-алкіл-, феніл-CO-, феніл-O-CO- та (C₁₋₆-алкіл)₂N-CO-, де вищезазначені замісники незалежно один від одного необов'язково можуть містити один або декілька замісників фтору;
- 25 R³ вибрано з групи, яка включає H-, гідроксигрупу та C₁₋₆-алкіл-O-, де C₁₋₆-алкіл-O- може необов'язково містити один або декілька замісників, вибраних із фтору, хлору, бромов або HO-;
R⁴ та R⁵ незалежно один від одного вибрані з групи, яка включає H-, фтор та метил;
х означає 0 або 1;
у означає 0 або 1;
- 30 або її фармацевтично прийнятна сіль.
3. Сполука за п. 1, в якій
Hс вибрано з групи, яка включає 3- або 4-піперидиніл та 3-піролідиніл;
R¹ вибрано з групи, яка включає феніл, 2-, 3- та 4-піридил-, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентилметил, етил, пропіл, 1- та 2-бутил-, 1-, 2- та 3-пентил-, тетрагідрофураніл, та тетрагідропіраніл,
- 40 де ці групи необов'язково можуть бути заміщені одним або декількома замісниками, вибраними незалежно один від одного з групи, яка включає NC-, C₁₋₆-алкіл-O-, C₁₋₆-алкіл-, F₃CO-, F₃C-, фтор, хлор та бром;
R² незалежно від будь-якого іншого R² вибрано з групи, яка включає H- та C₁₋₆-алкіл-, та у випадках, коли R² приєднаний до атома азоту, що є елементом кільця у Hс, цей R² незалежно від будь-якого іншого R² повинен означати: H-, C₁₋₆-алкіл-CO-, C₁₋₆-алкіл-O-CO-, C₁₋₆-алкіл-, феніл-CO-, феніл-O-CO- та (C₁₋₆-алкіл)₂N-CO-, де вищезазначені замісники незалежно один від одного необов'язково можуть містити один або декілька замісників фтору;
- 45 R⁴ та R⁵ обидва означають H;
х=0 або 1;
у=0;
або її фармацевтично прийнятна сіль.
- 50 4. Сполука за п. 1, в якій
Hс вибрано з групи, яка включає тетрагідропіраніл та тетрагідрофураніл;
R¹ вибрано з групи, яка включає феніл, 2-, 3- та 4-піридил-, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, етил, 1- та 2-пропіл, 1- та 2-бутил-, 1-, 2- та 3-пентил-, тетрагідрофураніл та тетрагідропіраніл,
- 55

де ці групи необов'язково можуть бути заміщені одним або декількома замісниками, вибраними незалежно один від одного з групи, яка включає фтор, хлор, бром, йод, оксогрупу, NC-, C₁₋₆-алкіл-O-, C₁₋₆-алкіл-, F₃CO- та F₃C-;

R² незалежно від будь-якого іншого R² вибрано з групи, яка включає H- та C₁₋₆-алкіл-,

5 де вищезазначена C₁₋₆-алкільна група(и) може необов'язково бути заміщена незалежно одна від одної одним або декількома замісниками фтору;

R³ вибрано з групи, яка включає H-, гідроксигрупу та C₁₋₆-алкіл-O-, де C₁₋₆-алкіл-O- може необов'язково містити один або декілька замісників, вибраних з фтору, хлору, бромов та HO-;

R⁴ та R⁵ незалежно один від одного вибрані з групи, яка включає H-, фтор та метил;

10 x незалежно від будь-якого у дорівнює 0 або 1;

у незалежно від будь-якого х дорівнює 0 або 1;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

5. Сполука за п. 1, в якій

Hс вибрано з групи, яка включає 3- або 4-тетрагідропіраніл та 3-тетрагідрофураніл;

15 R¹ вибрано з групи, яка включає феніл, 2-, 3- та 4-піридил-, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентилметил, етил, пропіл, 1- та 2-бутил-, 1-, 2- та 3-пентил-, тетрагідрофураніл та тетрагідропіраніл,

де ці групи необов'язково можуть бути заміщені одним або декількома замісниками, вибраними незалежно один від одного з групи, яка включає NC-, C₁₋₆-алкіл-O-, C₁₋₆-алкіл-, F₃CO-, F₃C-,
20 фтор, хлор та бром;

R² незалежно від будь-якого іншого R² вибрано з групи, яка включає H- та C₁₋₆-алкіл-,

де вищезазначена C₁₋₆-алкільна група(и) може необов'язково бути заміщена незалежно одна від одної одним або декількома замісниками фтору;

R³ вибрано з групи, яка включає H-, гідроксигрупу та C₁₋₆-алкіл-O-, де C₁₋₆-алкіл-O- може
25 необов'язково містити один або декілька замісників, вибраних з фтору, хлору, бромов та HO-;

R⁴ та R⁵ незалежно один від одного вибрані з групи, яка включає H-, фтор та метил;

x означає 0 або 1;

у означає 0 або 1;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

30 6. Сполука за п. 1, в якій

Hс вибрано з групи, яка включає 3- або 4-тетрагідропіраніл та 3-тетрагідрофураніл;

R¹ вибрано з групи, яка включає феніл, 2-, 3- та 4-піридил-, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентилметил, етил, пропіл, 1- та 2-бутил-, 1-, 2- та 3-пентил-, тетрагідрофураніл та тетрагідропіраніл,

35 де ці групи необов'язково можуть бути заміщені одним або декількома замісниками, вибраними незалежно один від одного з групи, яка включає NC-, C₁₋₆-алкіл-O-, C₁₋₆-алкіл-, F₃CO-, F₃C-, фтор, хлор та бром;

R⁴ та R⁵ обидва означають H;

x=0;

40 y=0;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

7. Сполука за п. 1, в якій

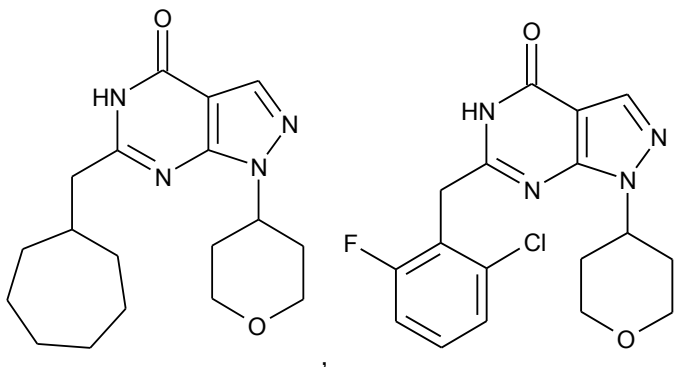
R⁴ та R⁵ означають H;

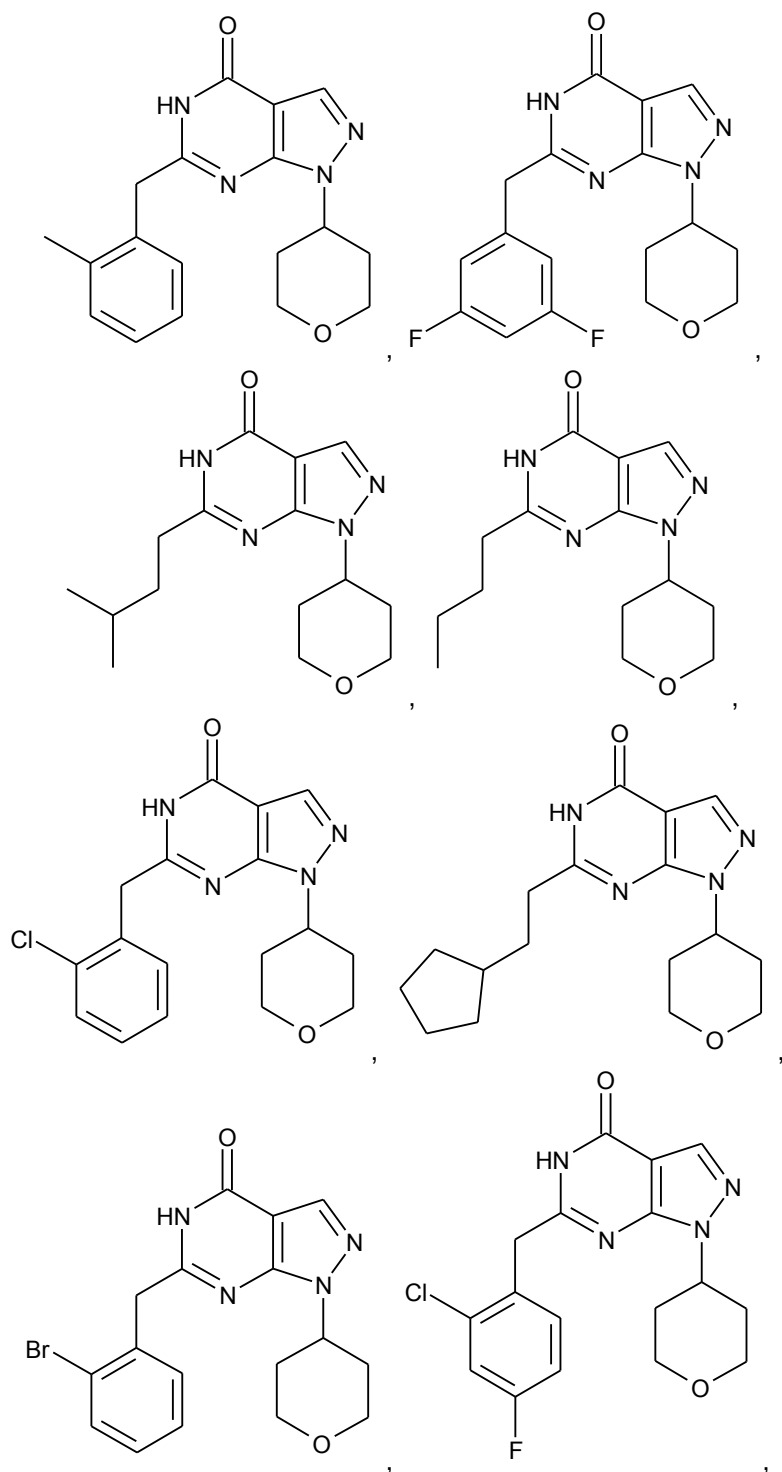
x=0;

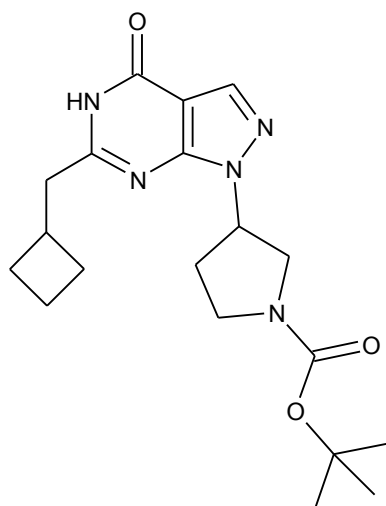
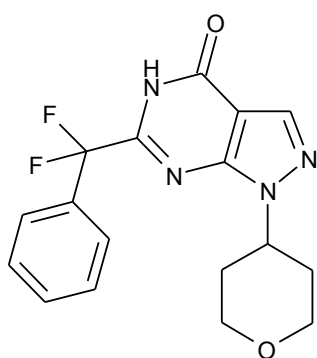
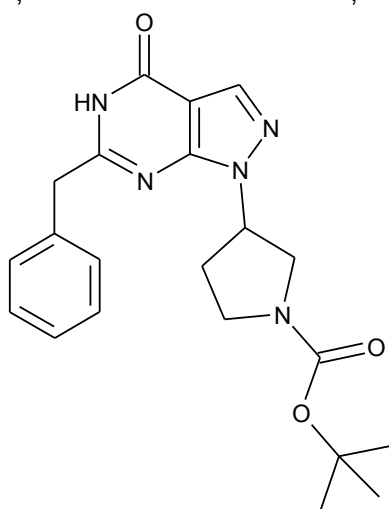
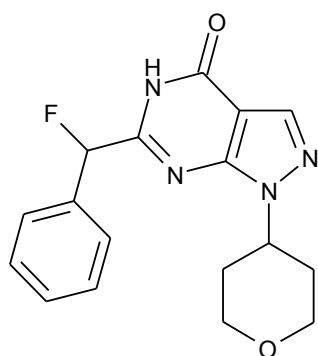
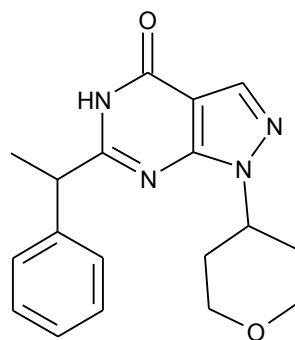
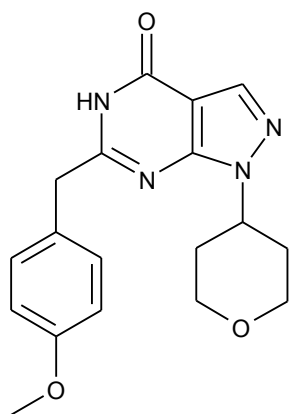
45 y=0;

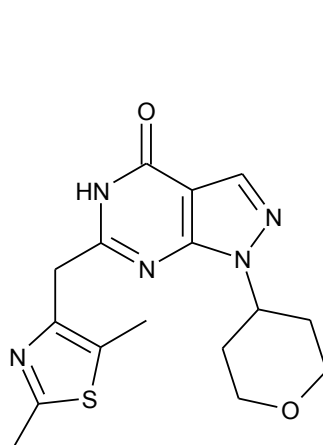
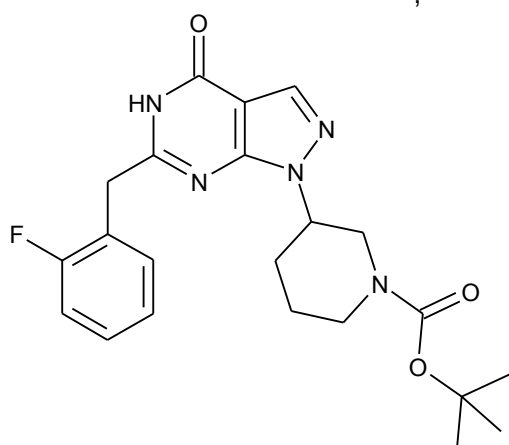
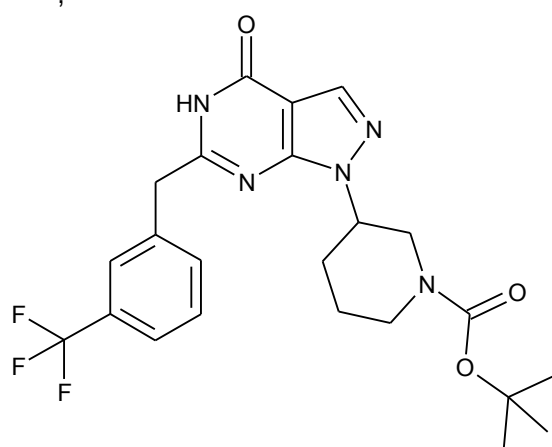
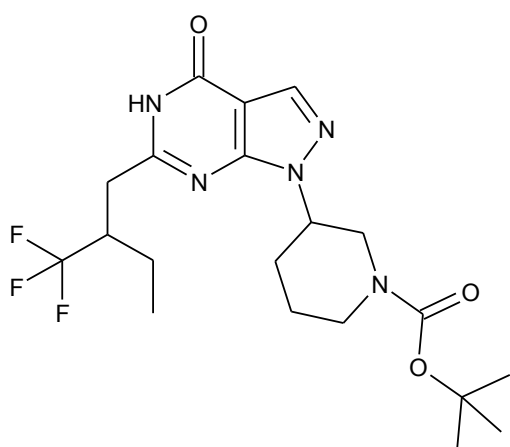
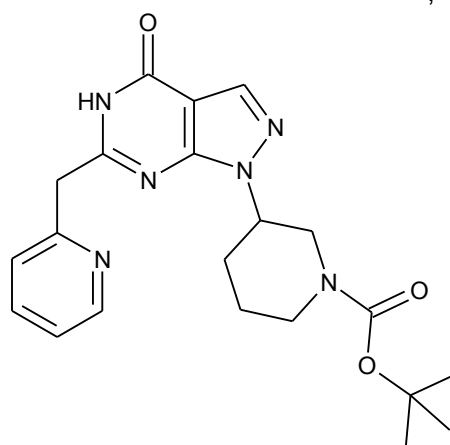
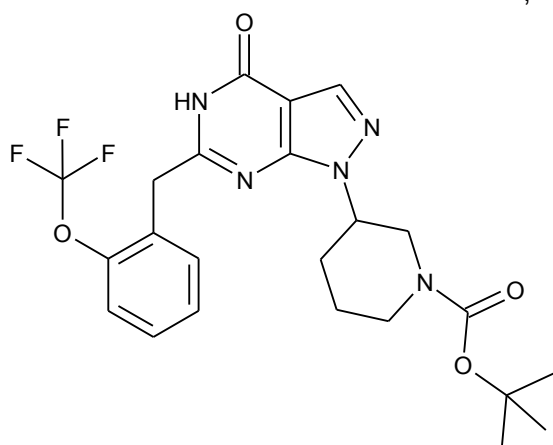
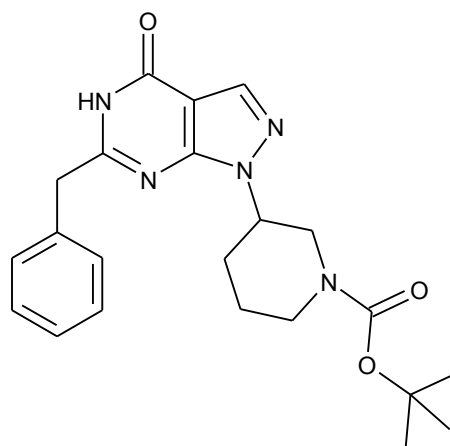
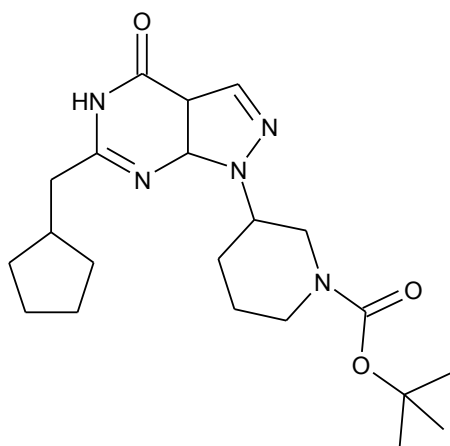
або її фармацевтично прийнятна сіль.

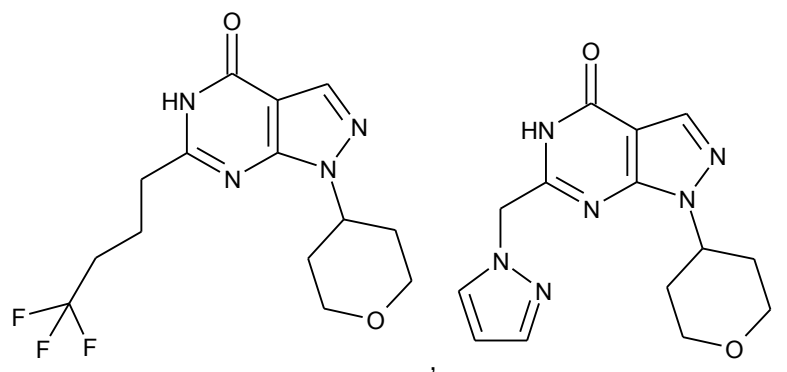
8. Сполука за п. 1, вибрана з групи, що включає



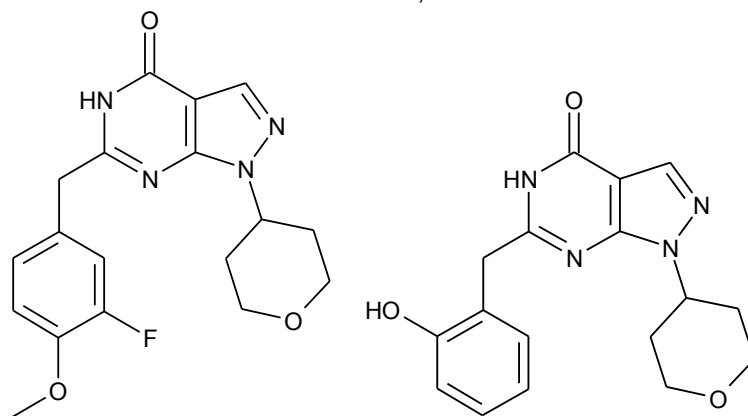




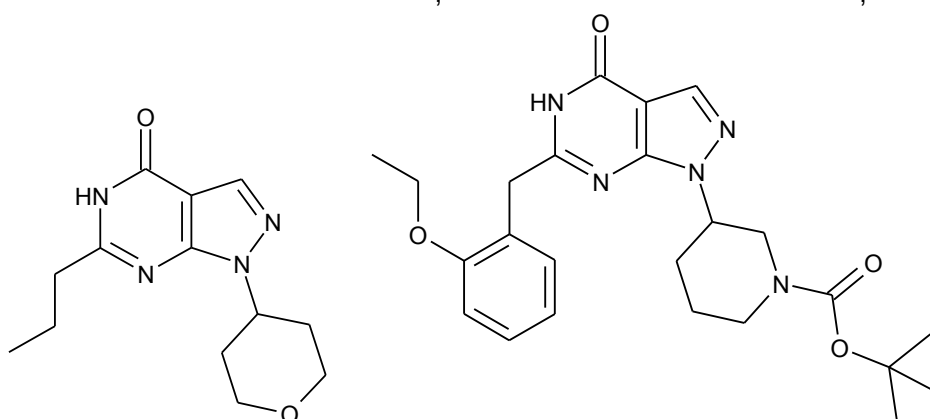




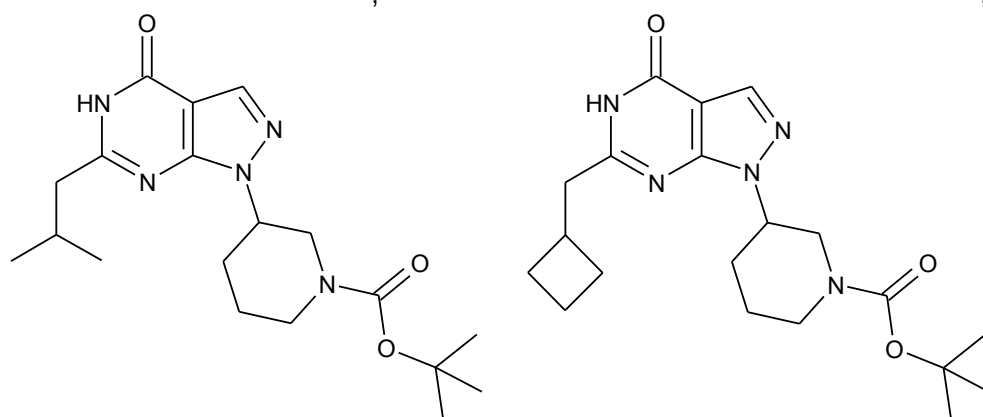
,



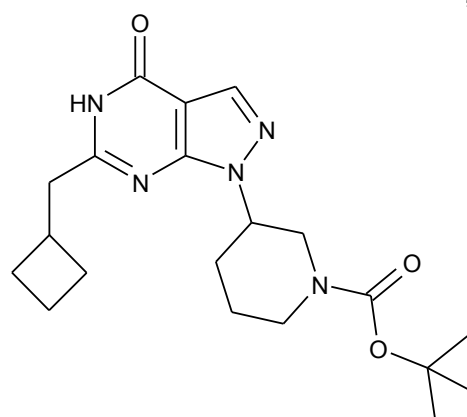
,

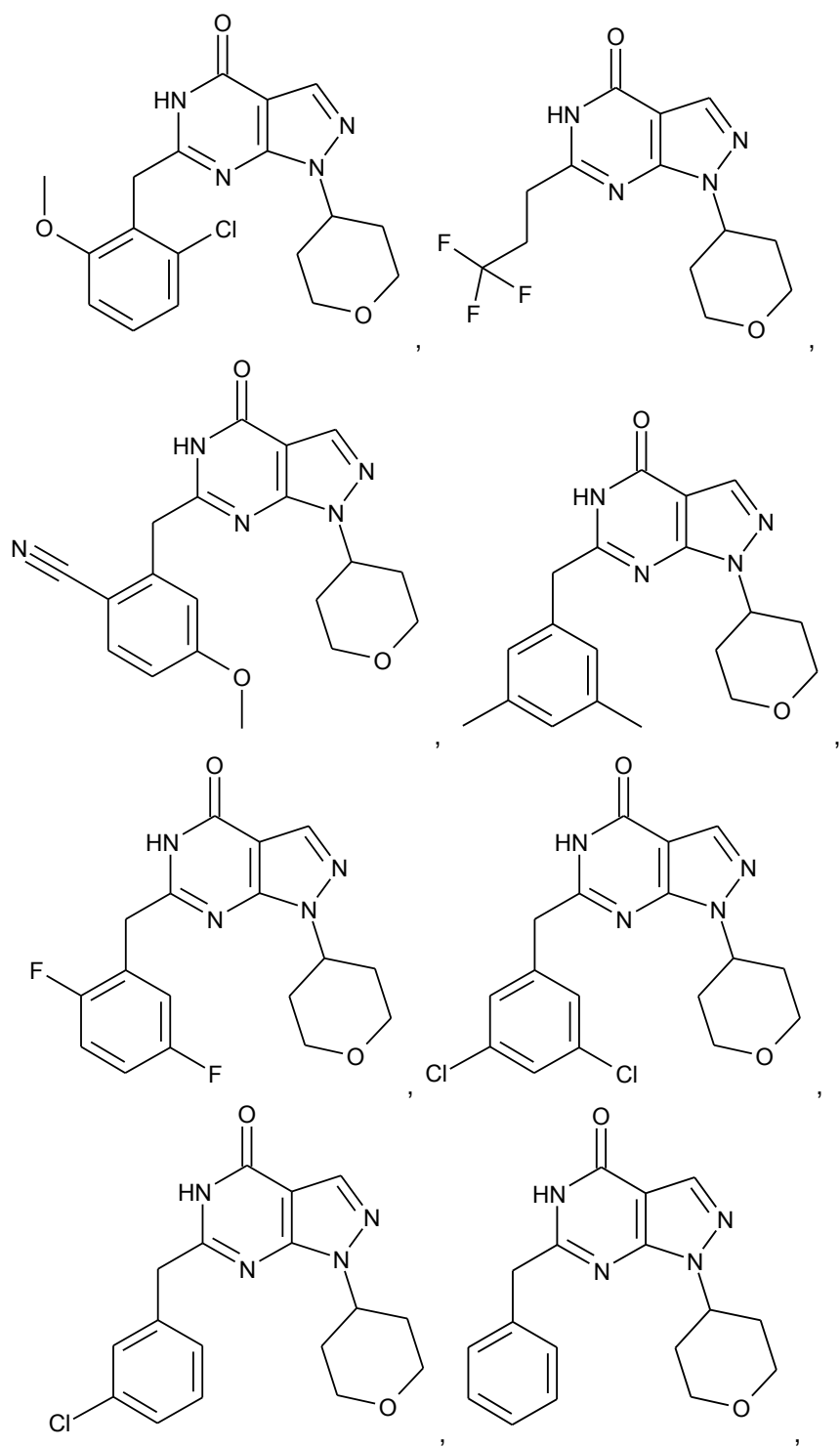


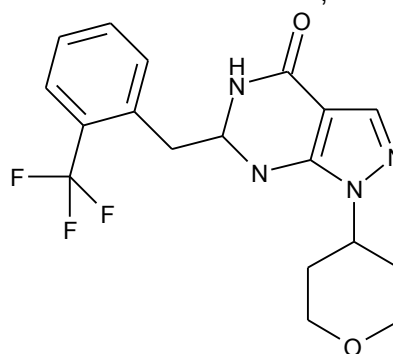
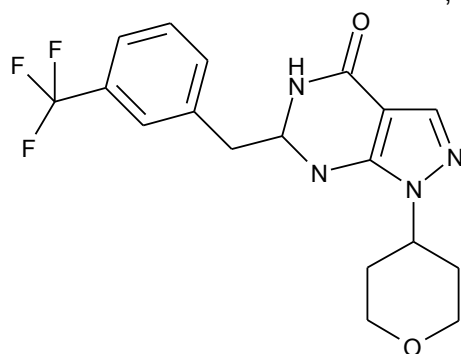
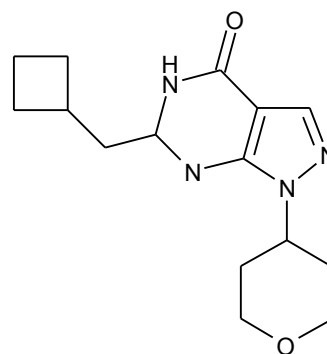
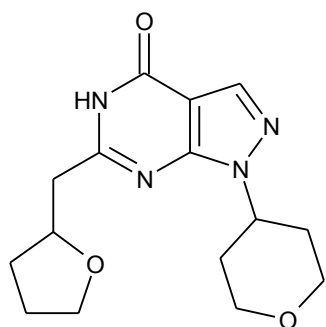
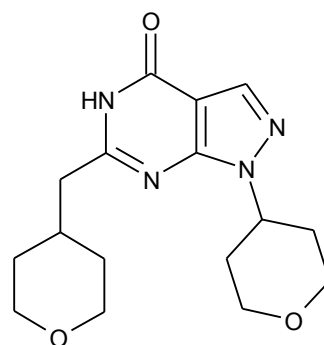
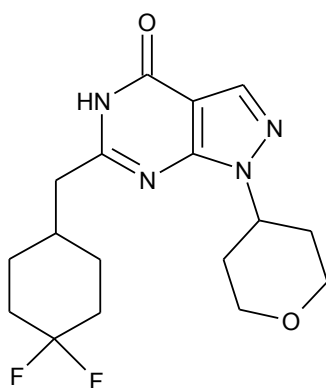
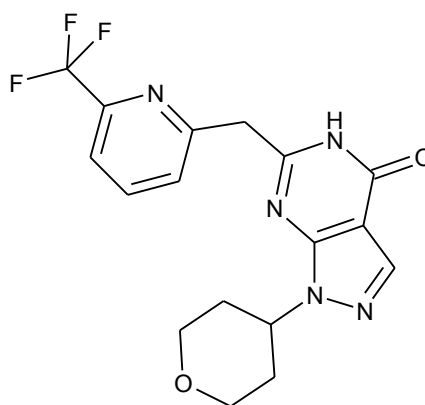
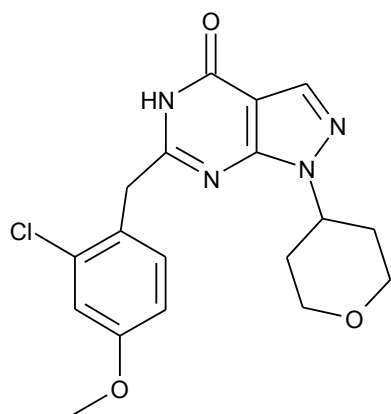
,

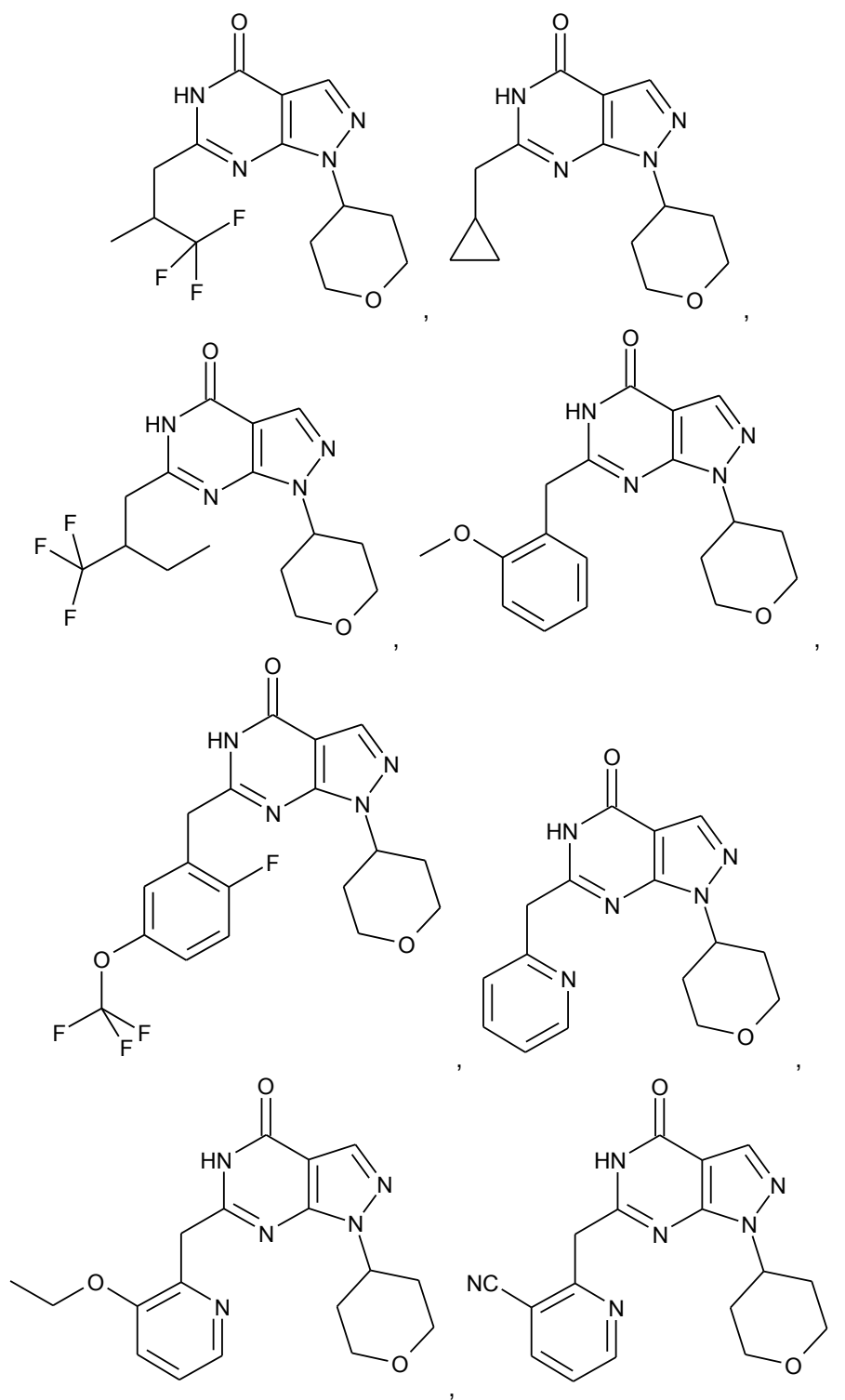


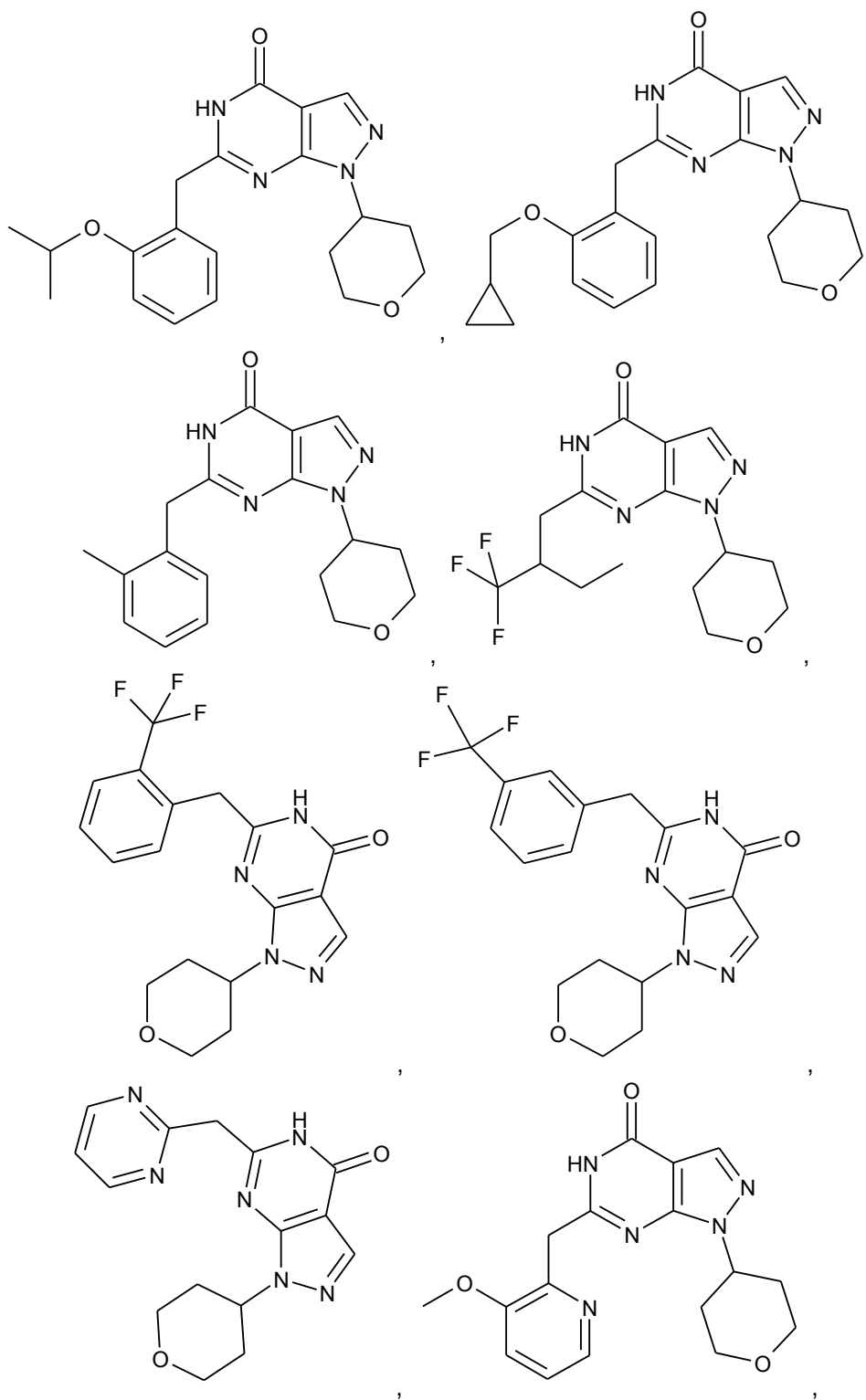
,

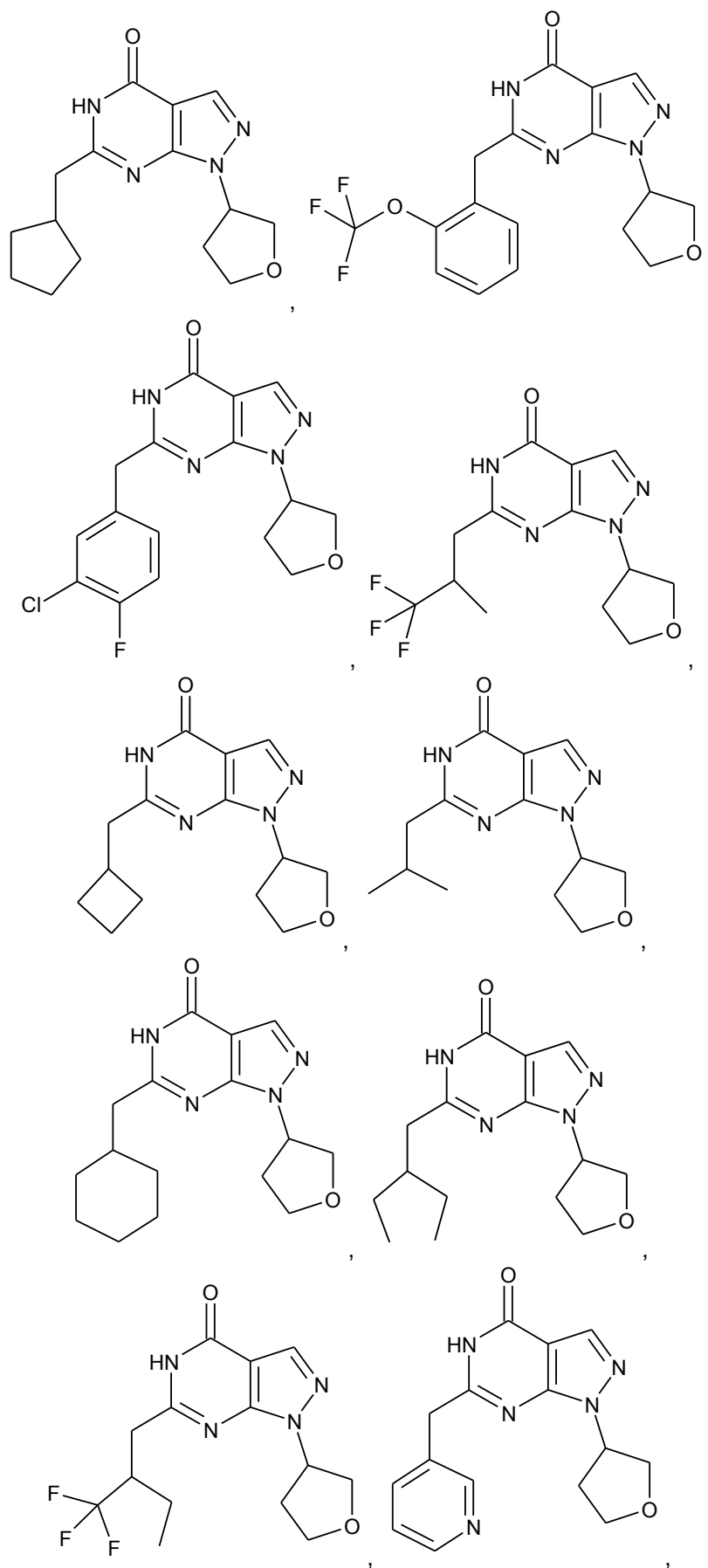


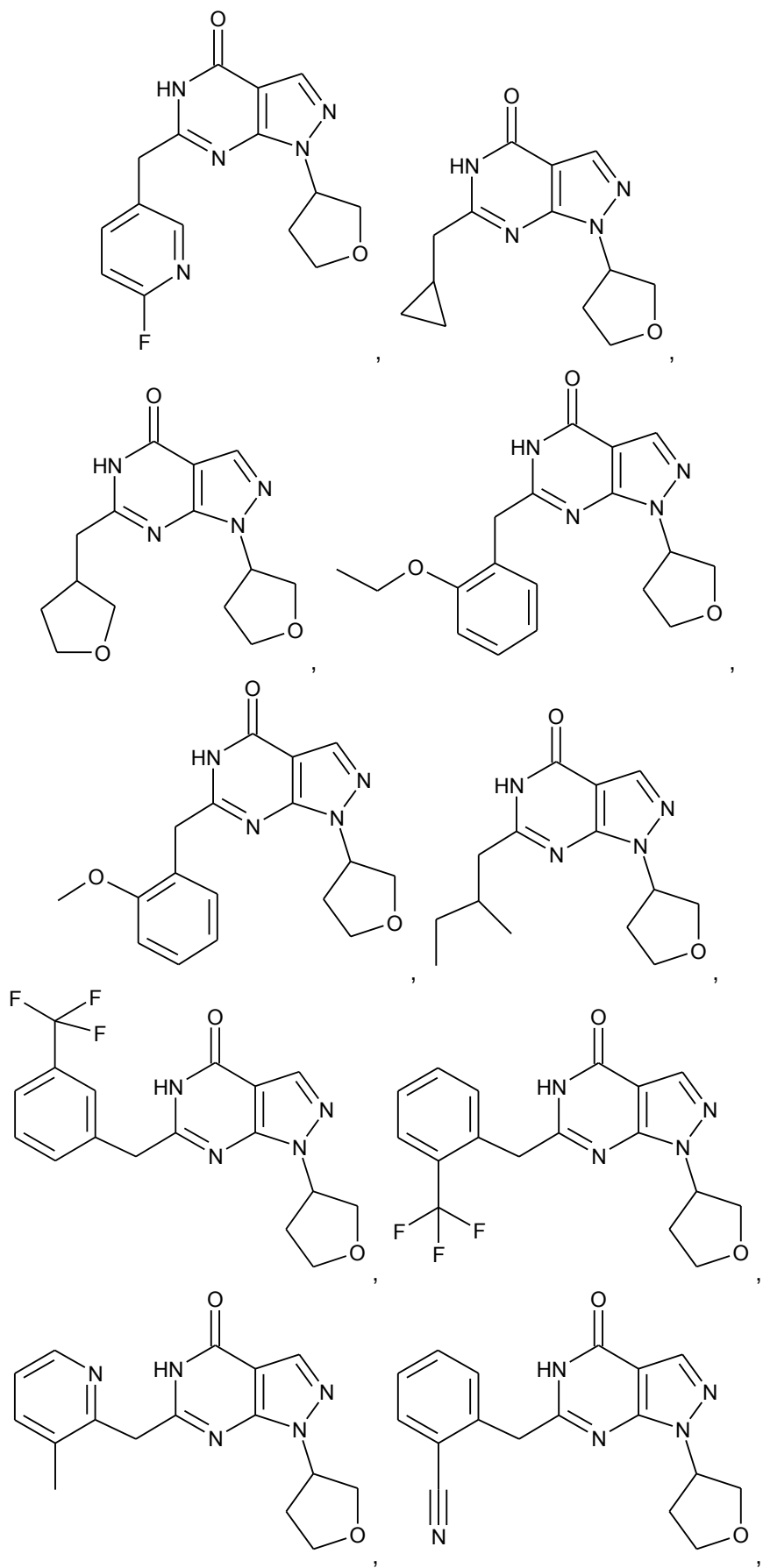


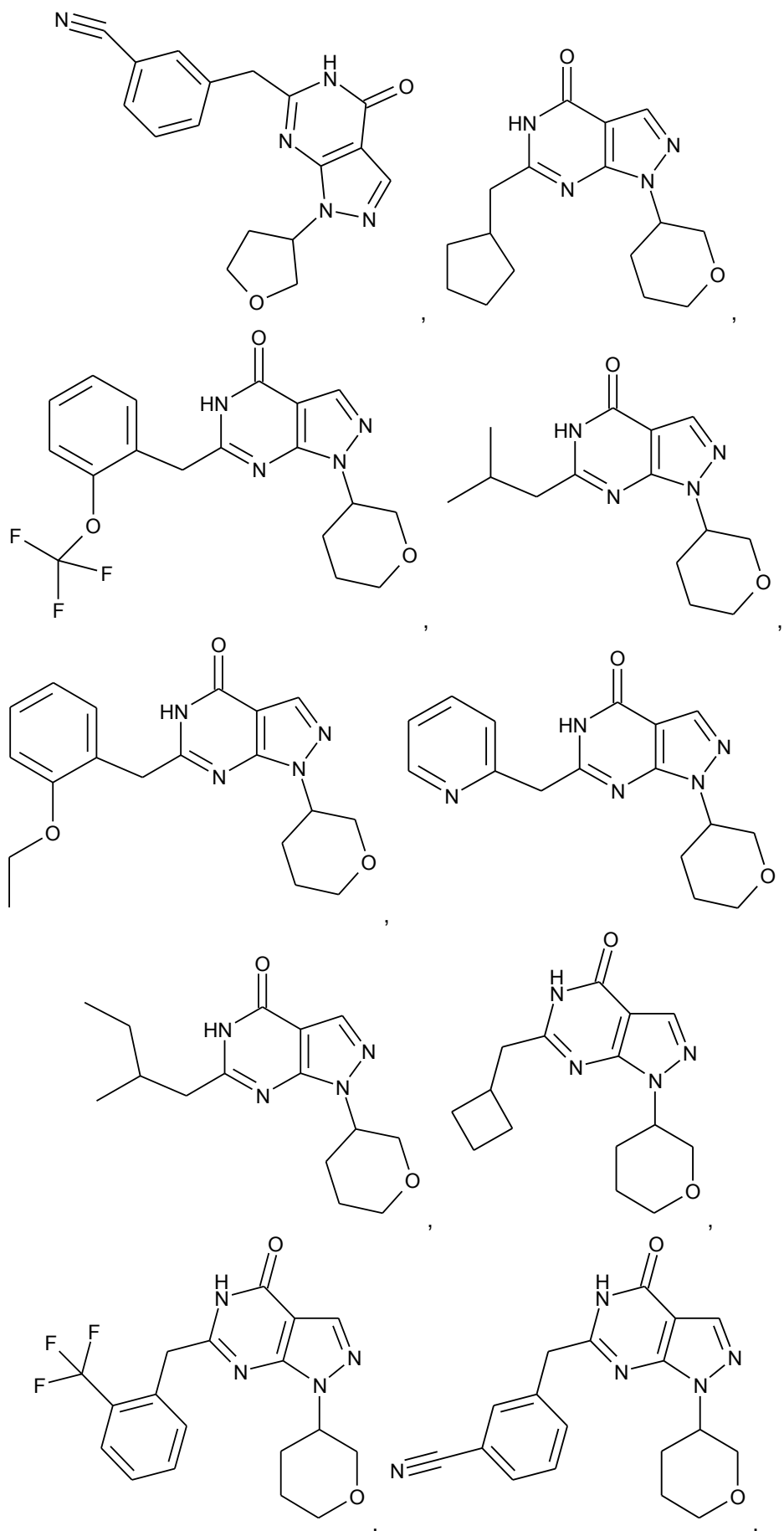


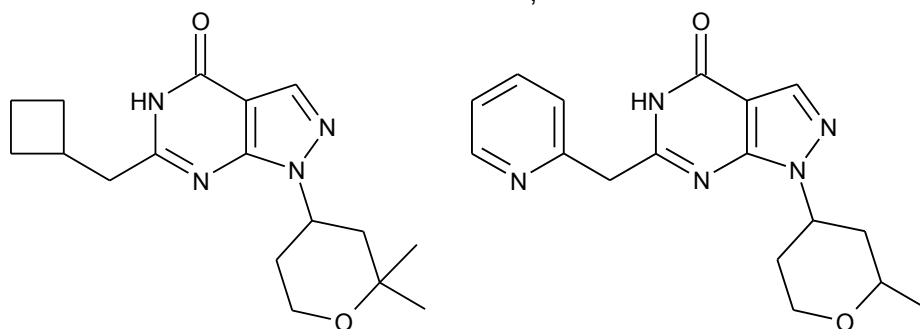
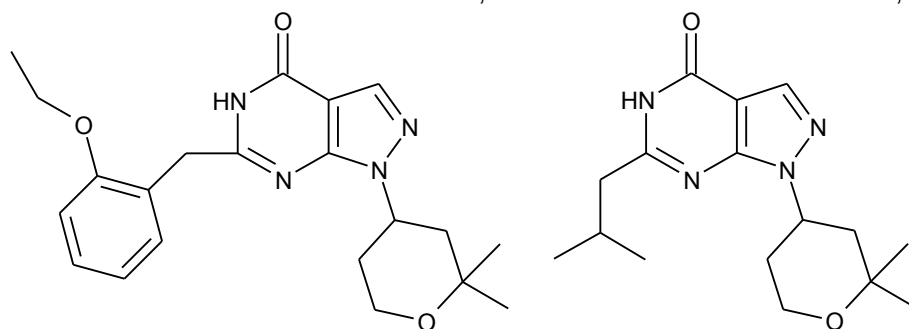
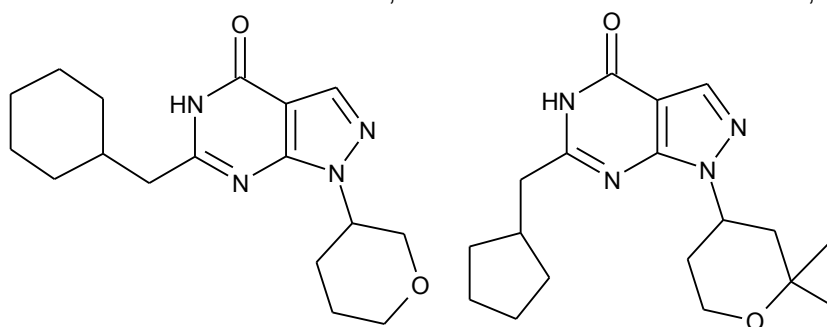
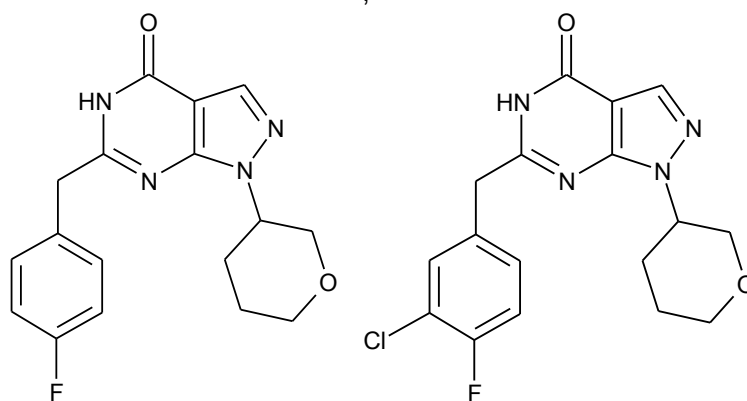
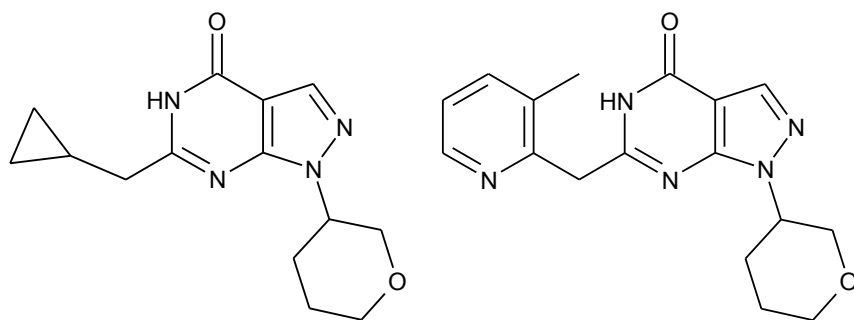


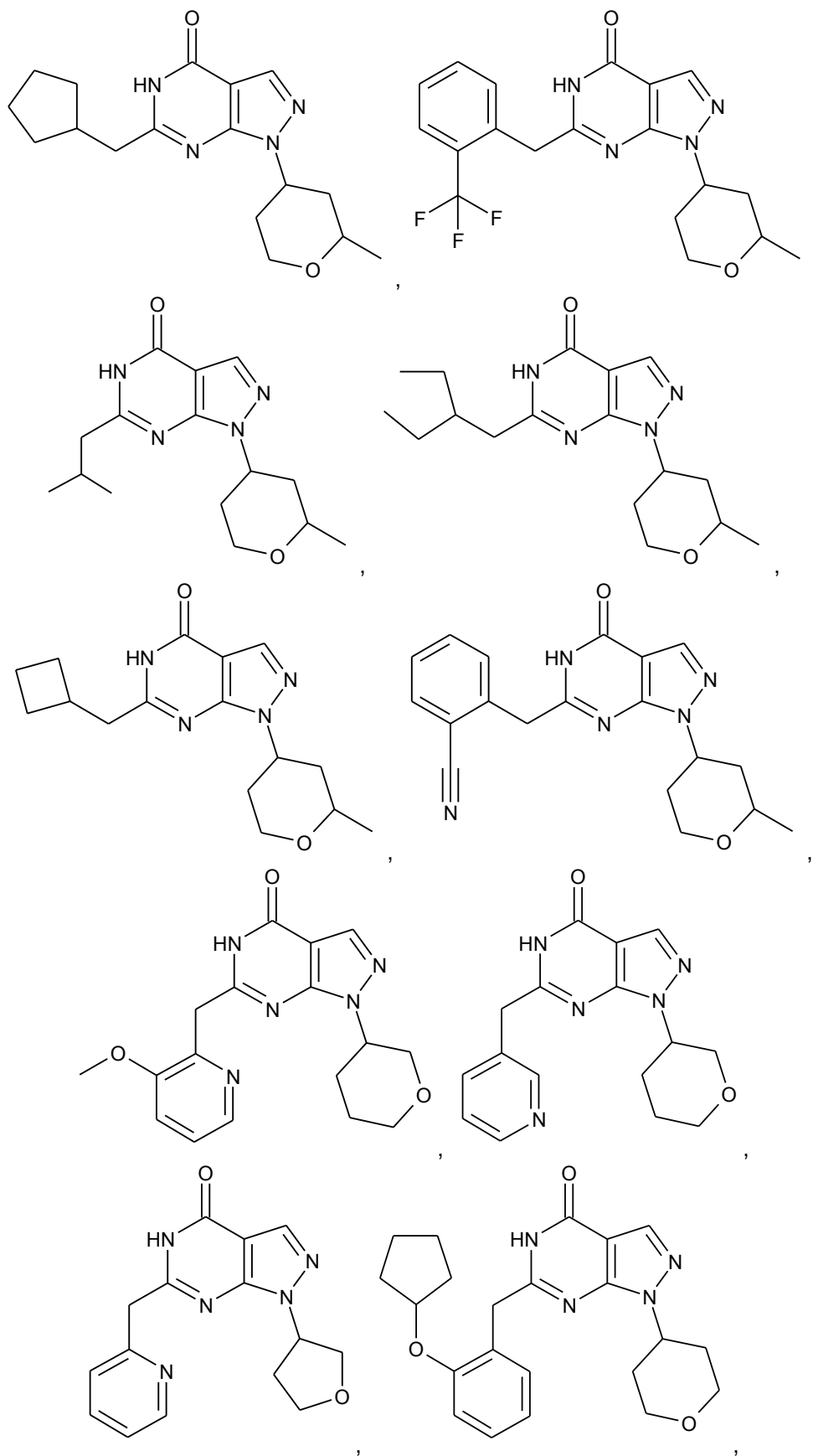


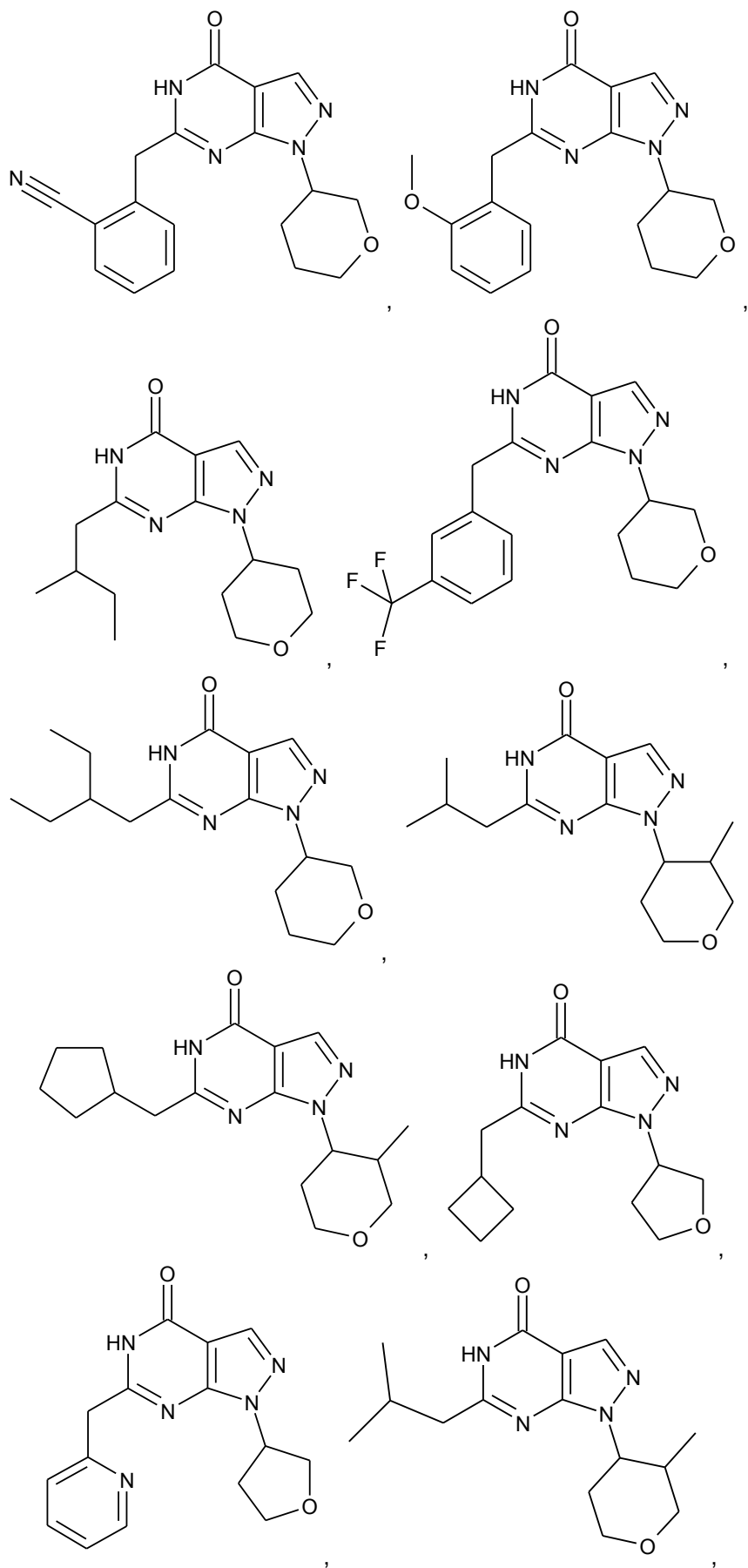


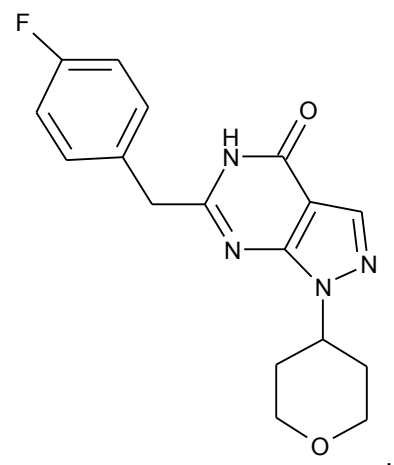
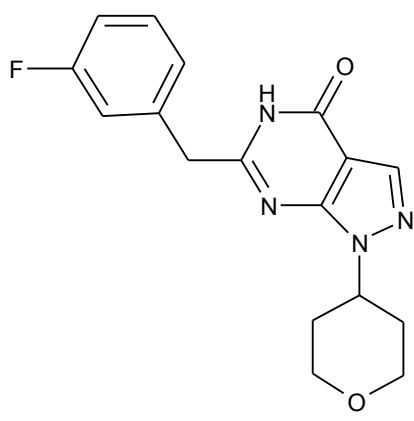
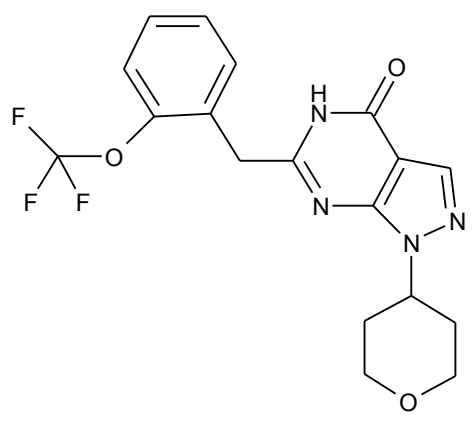
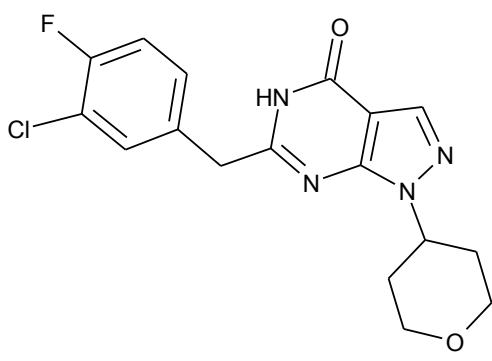
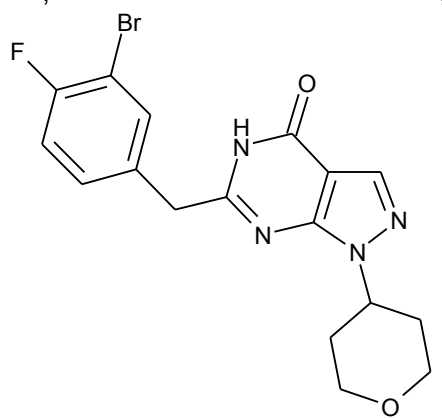
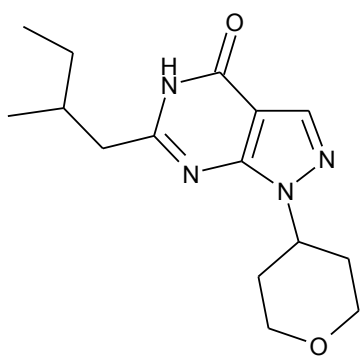
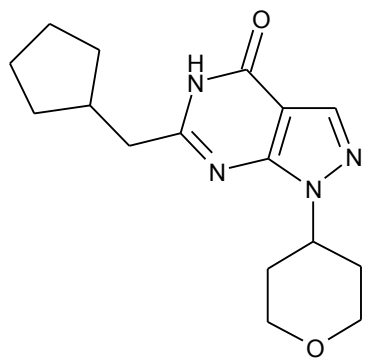
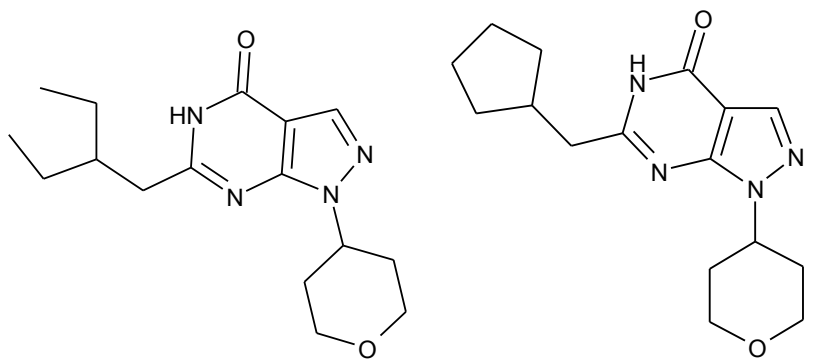


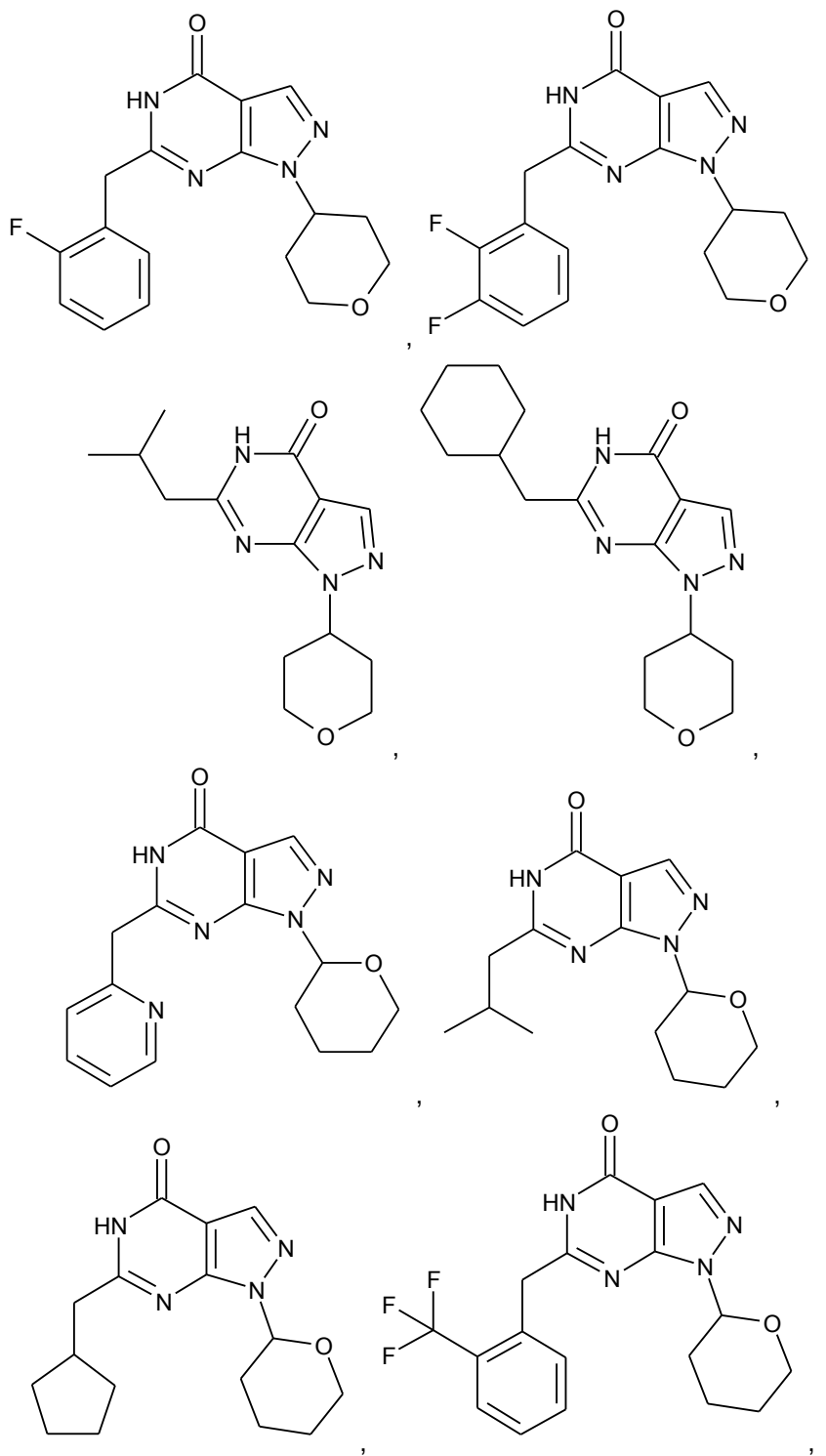


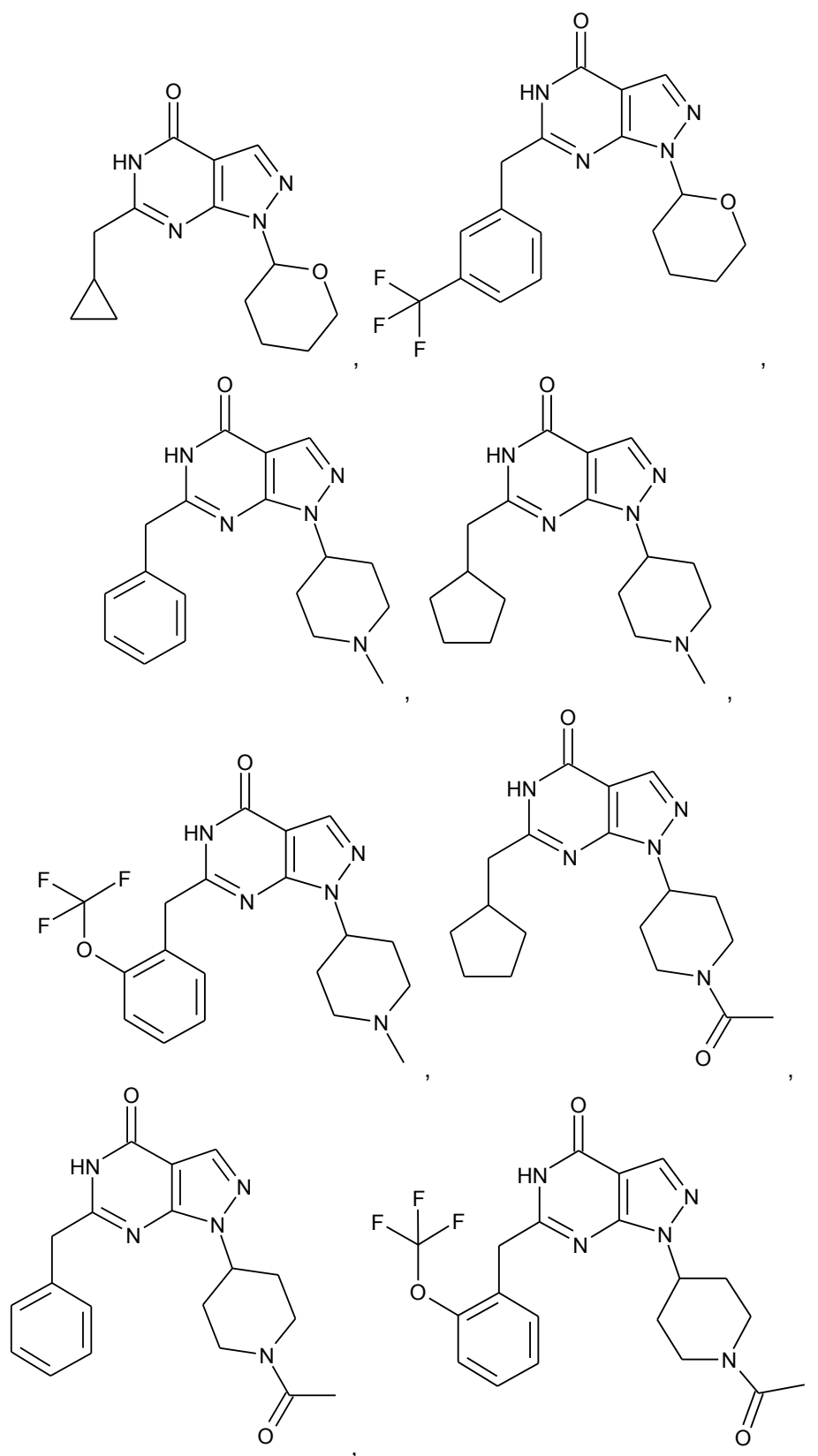


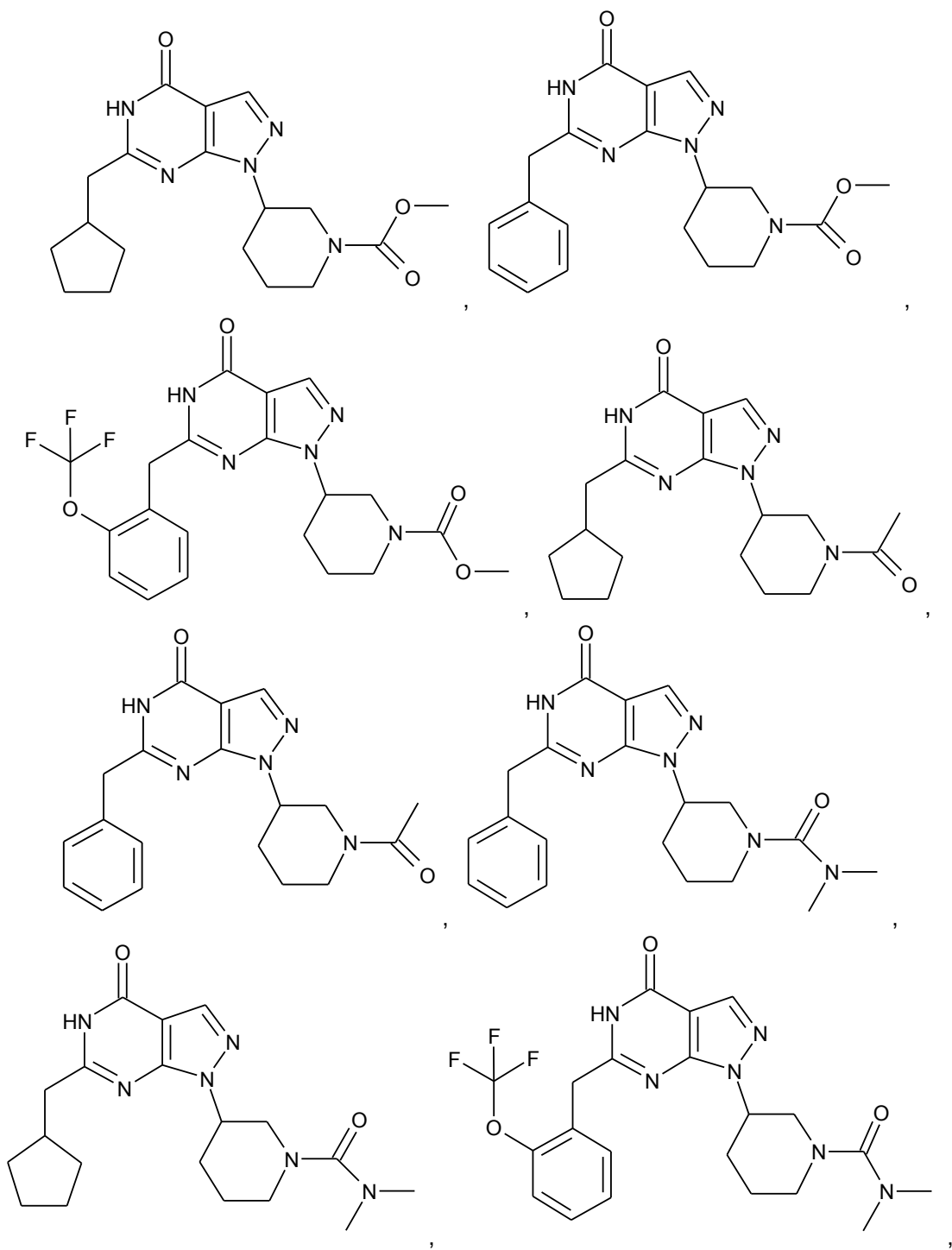


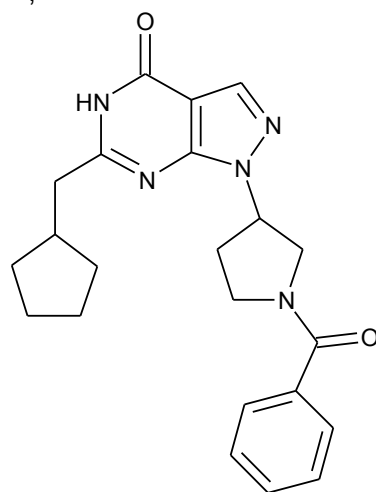
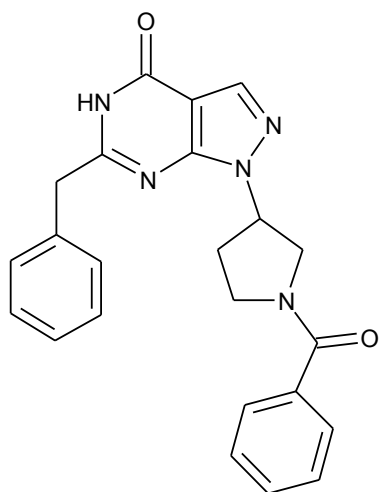
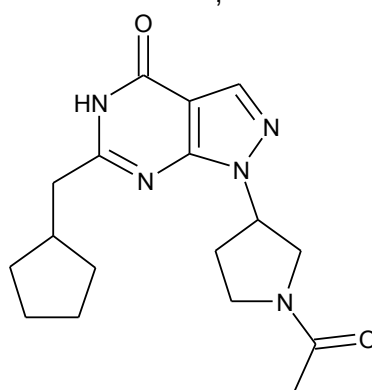
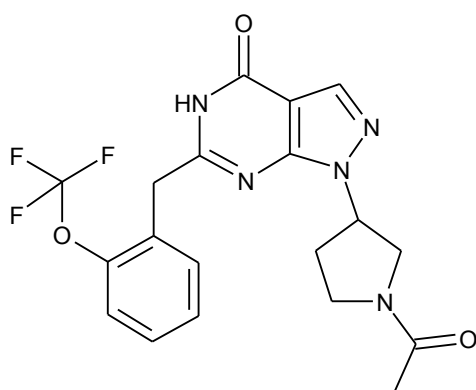
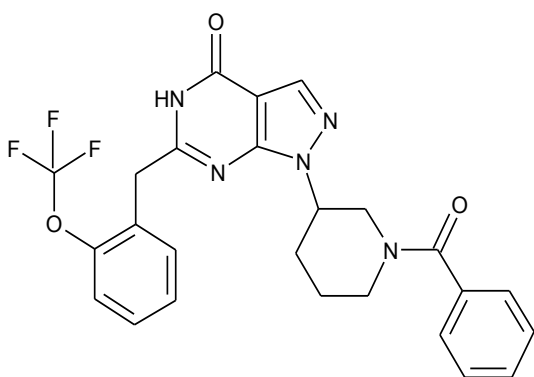
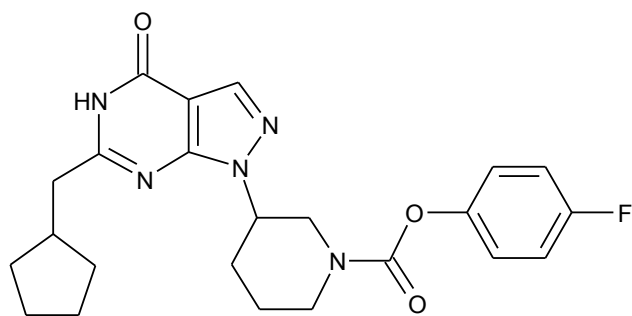


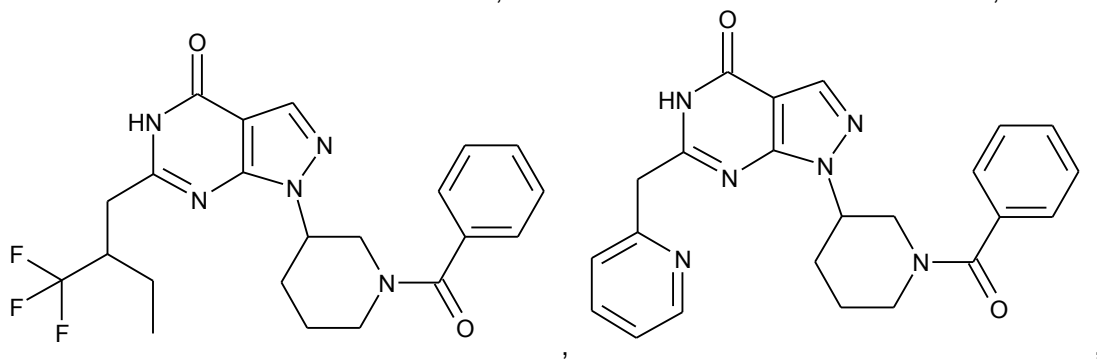
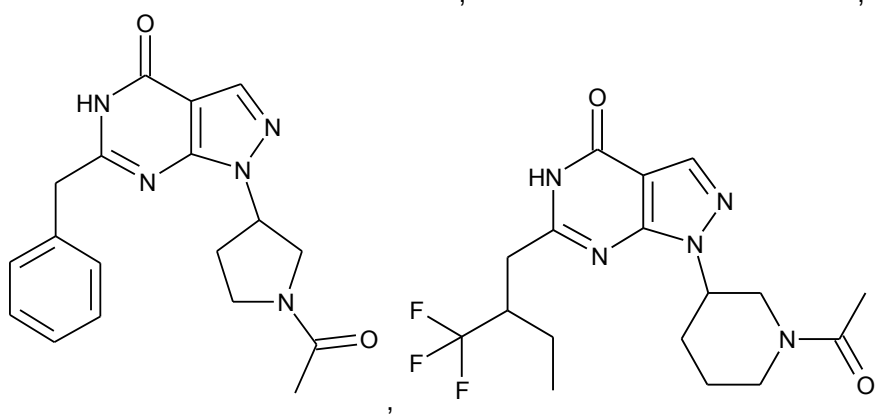
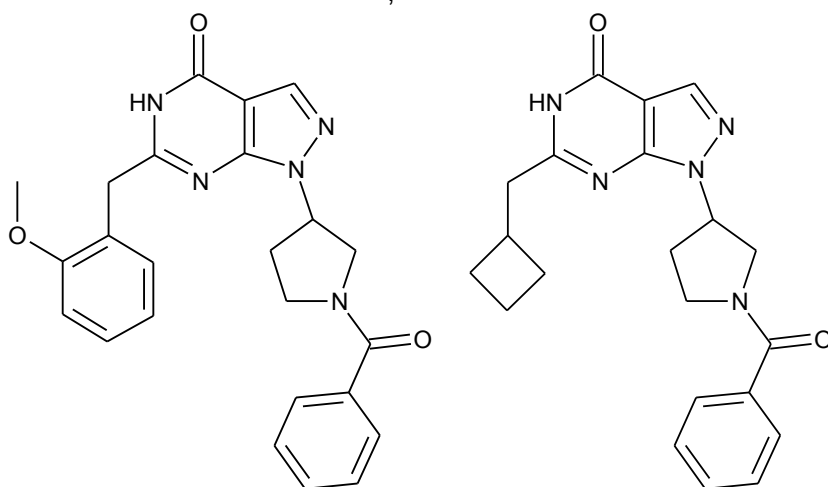
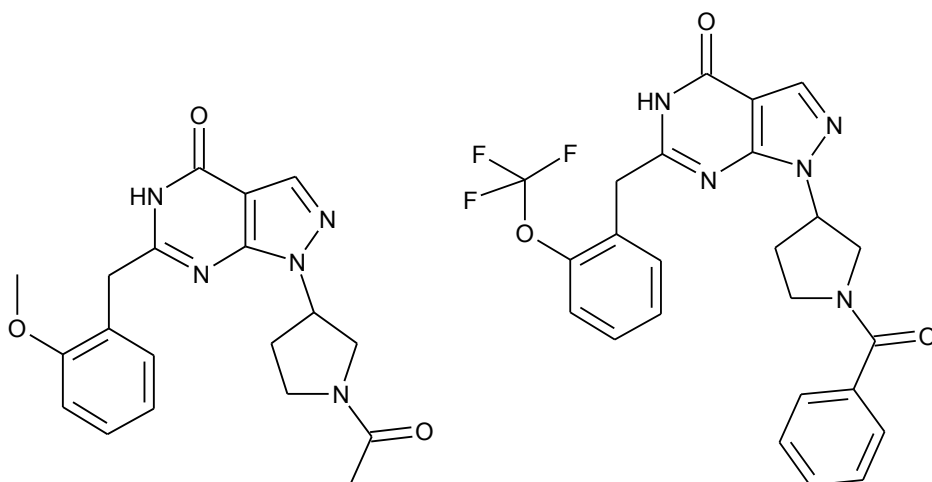


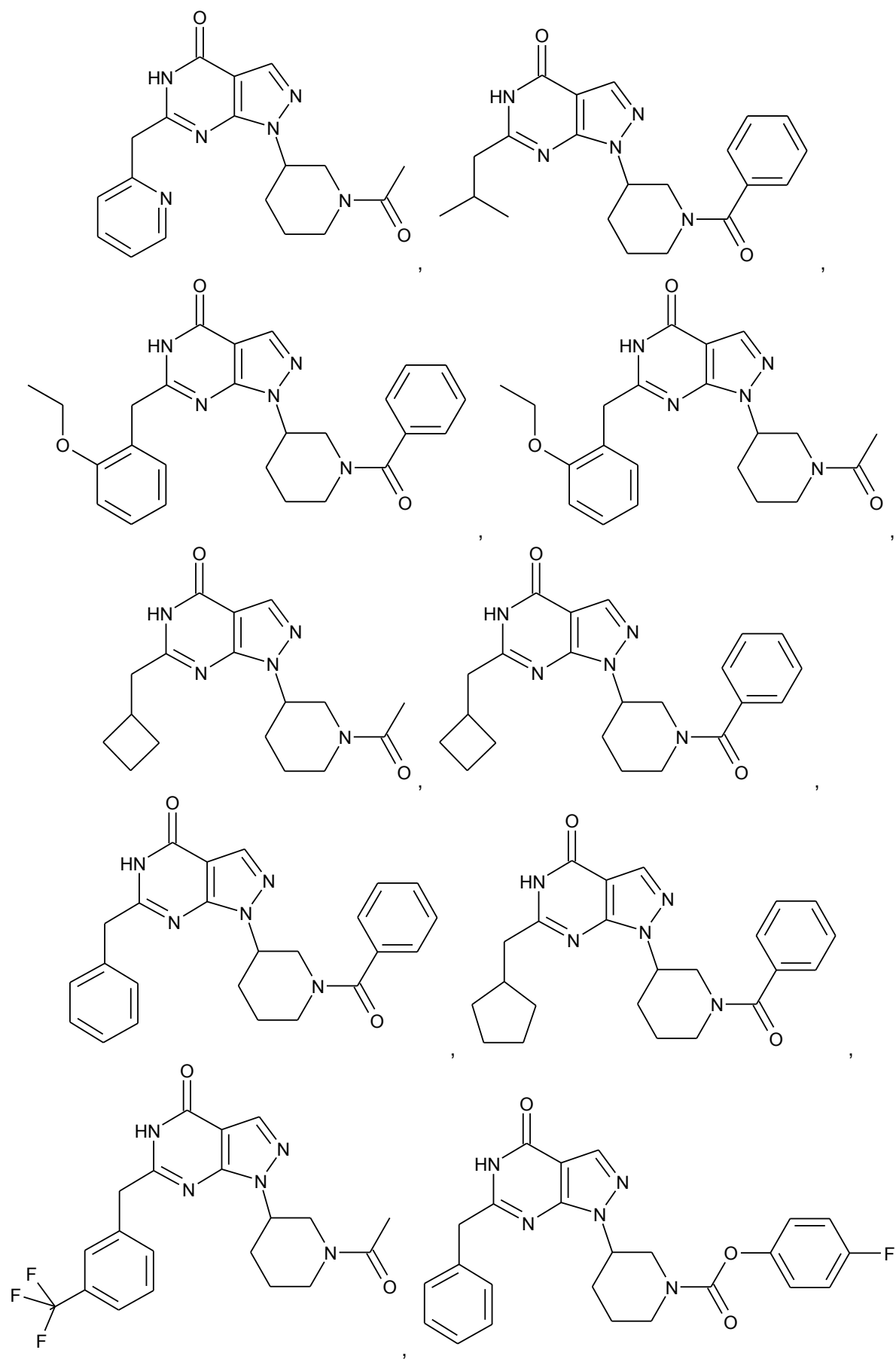


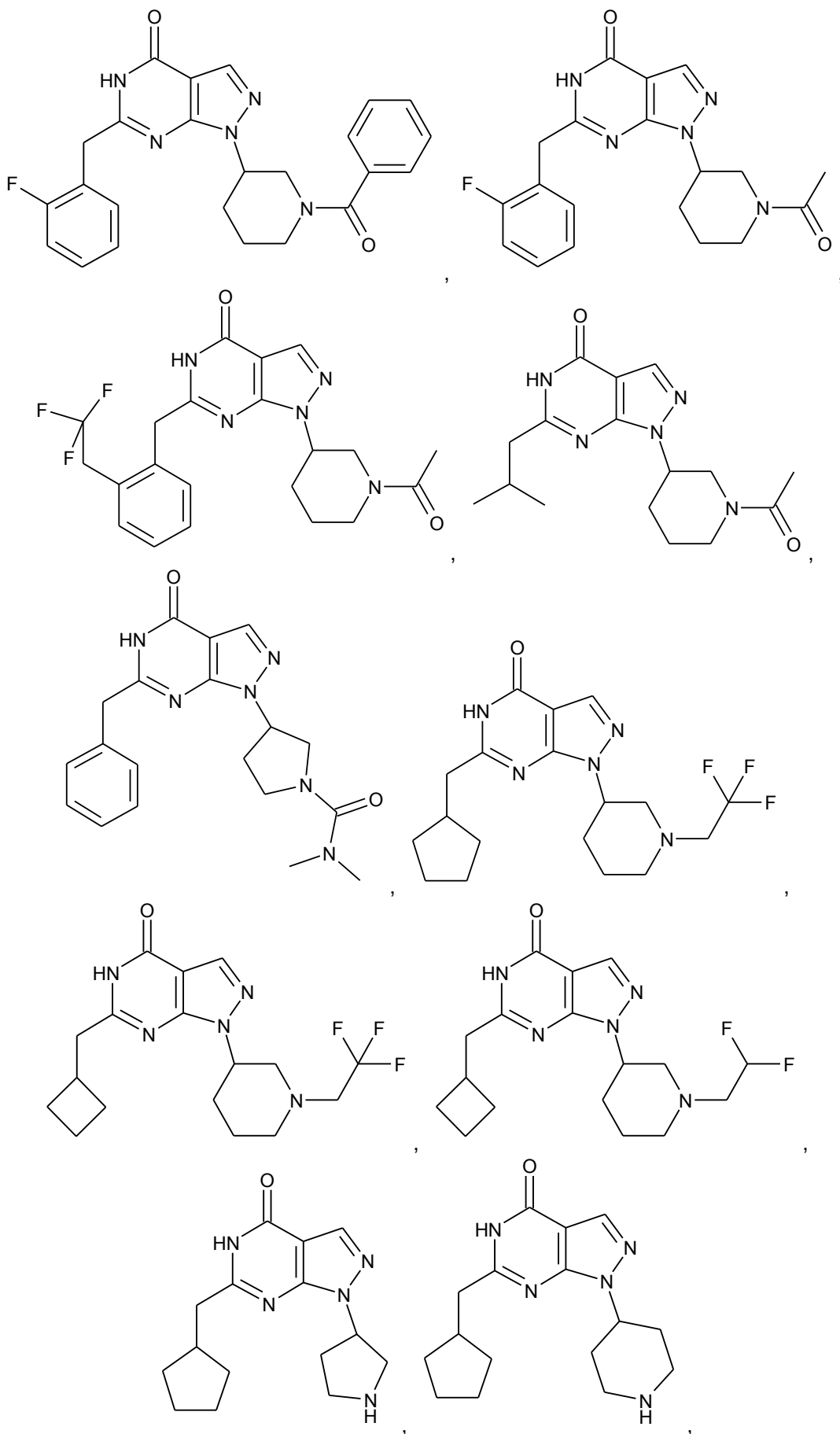


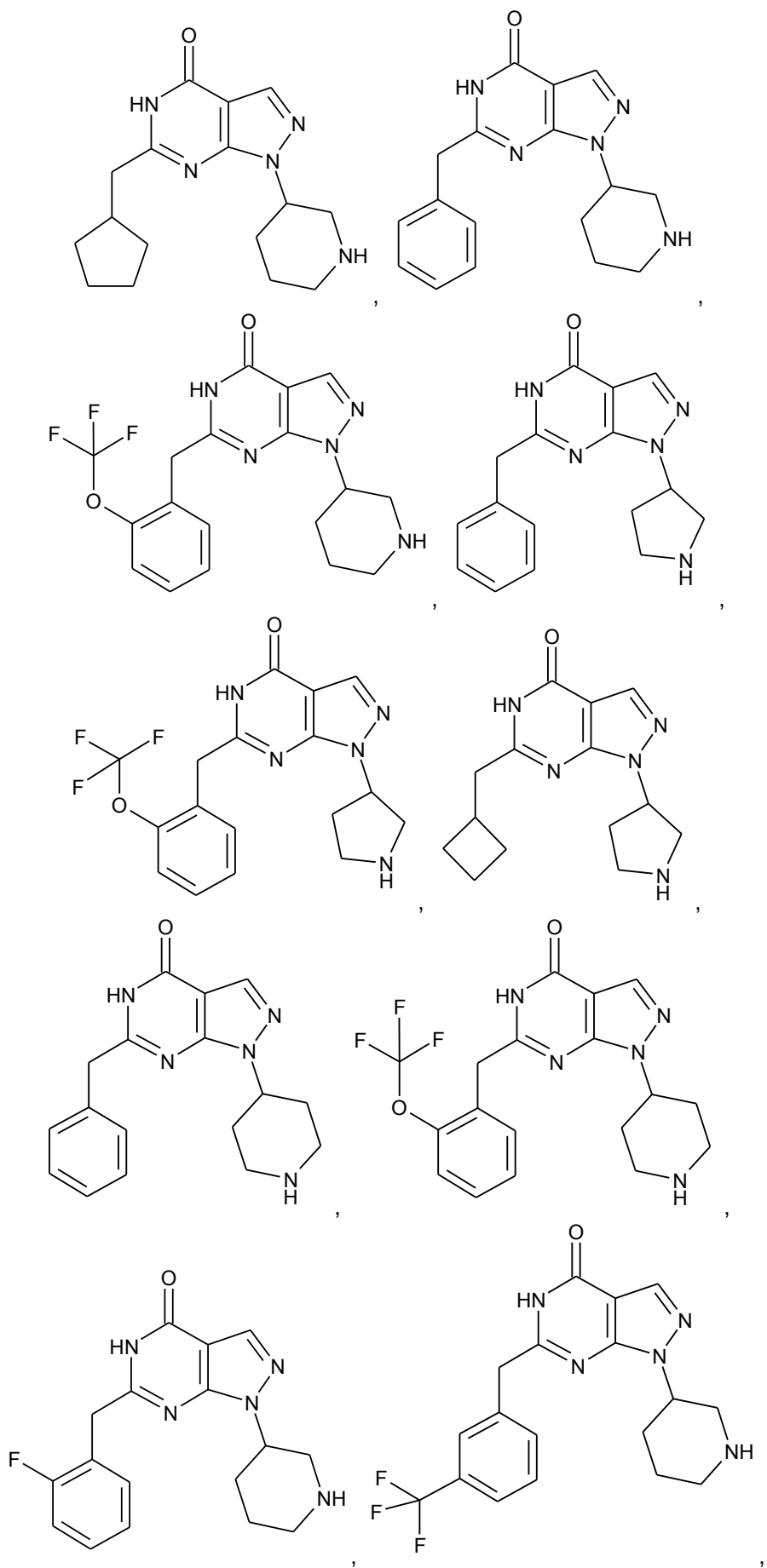


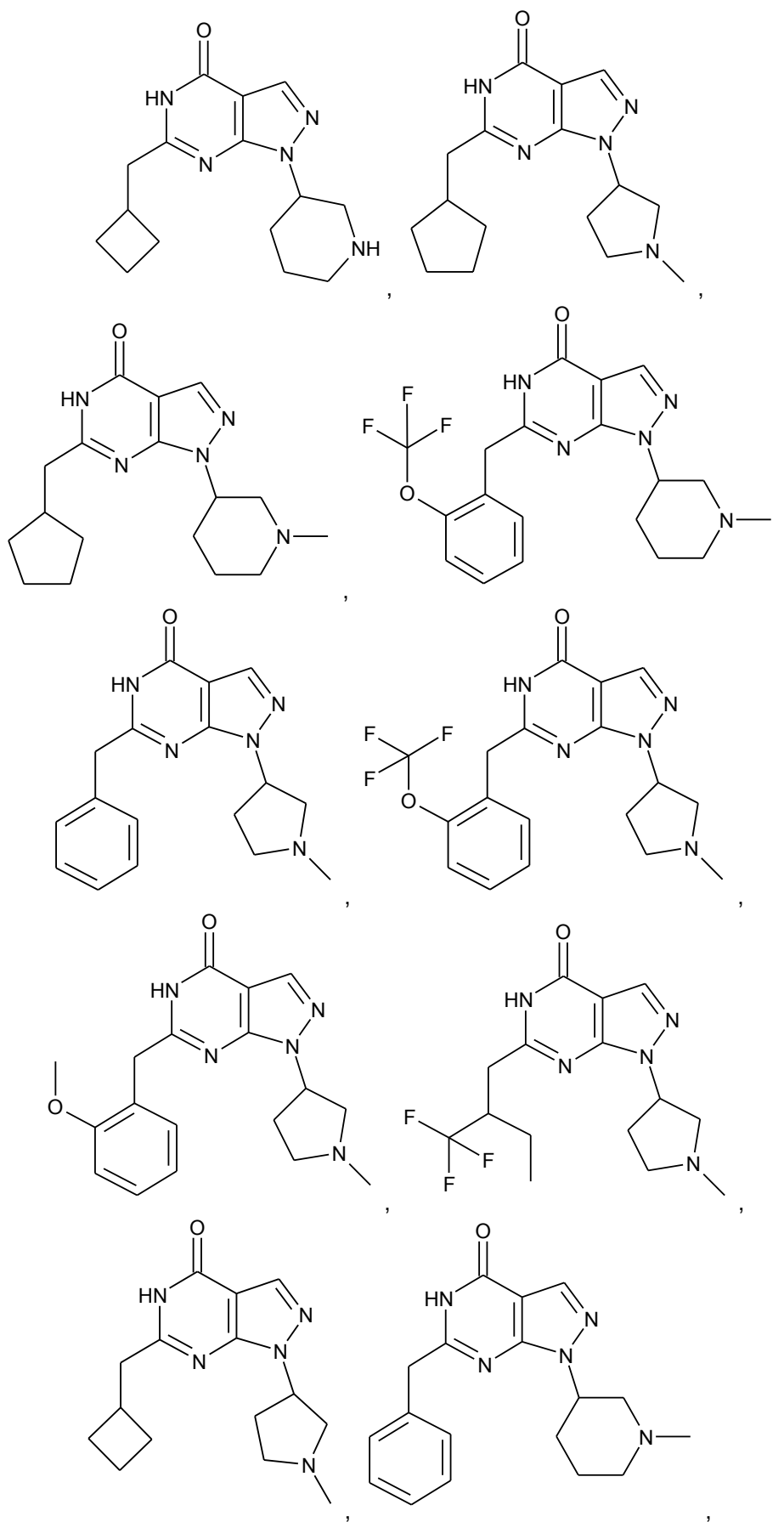


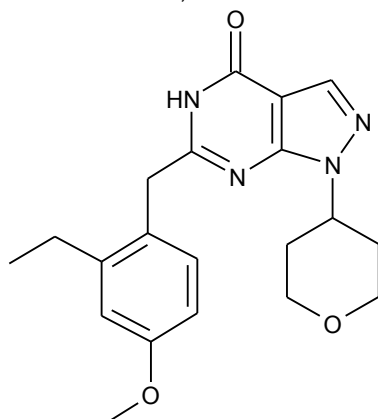
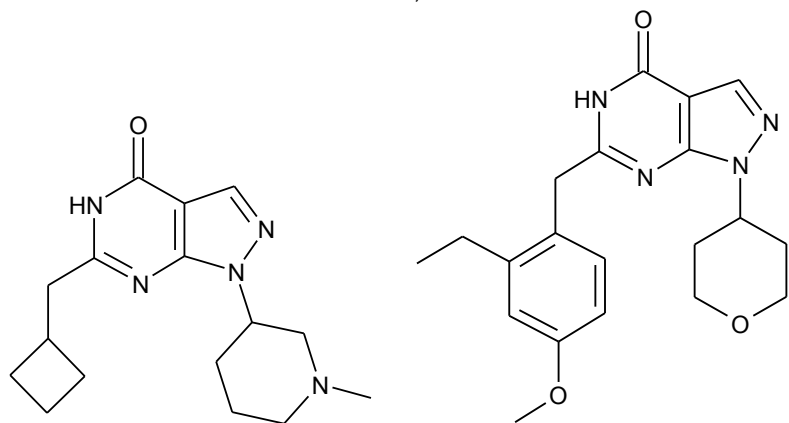
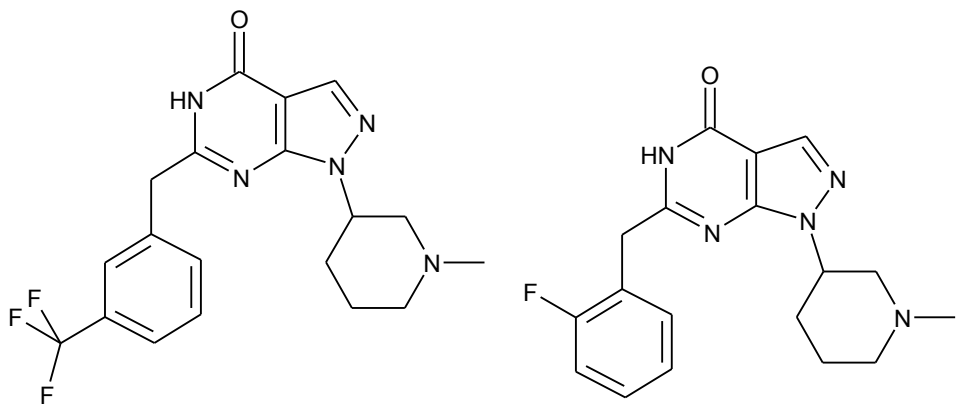






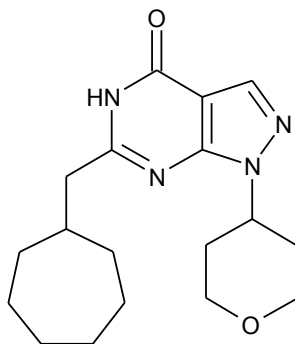






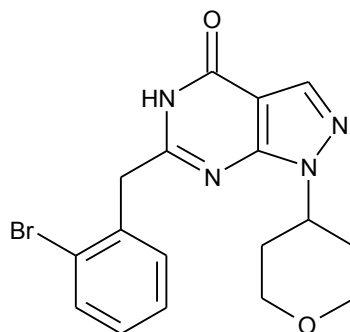
5 або стереоізомери кожної з них, або таутомери кожної з них, або сольвати кожної з них, або фармацевтично прийнятні солі кожної з них.

9. Сполука за п. 1, де сполука являє собою



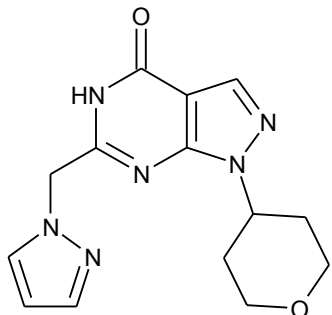
або її таутомери, або її сольвати, або її фармацевтично прийнятні солі.

10. Сполука за п. 1, де сполука являє собою



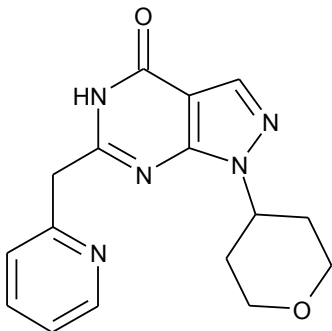
або її таутомери, або її сольвати, або її фармацевтично прийнятні солі.

11. Сполука за п. 1, де сполука являє собою



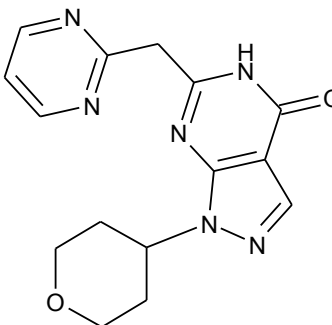
5 або її таутомери, або її сольвати, або її фармацевтично прийнятні солі.

12. Сполука за п. 1, де сполука являє собою



або її таутомери, або її сольвати, або її фармацевтично прийнятні солі.

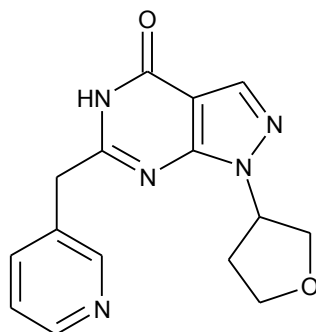
13. Сполука за п. 1, де сполука являє собою



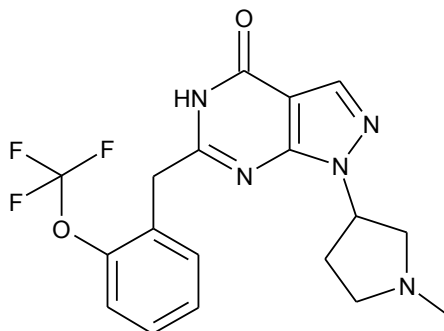
10

або її таутомери, або її сольвати, або її фармацевтично прийнятні солі.

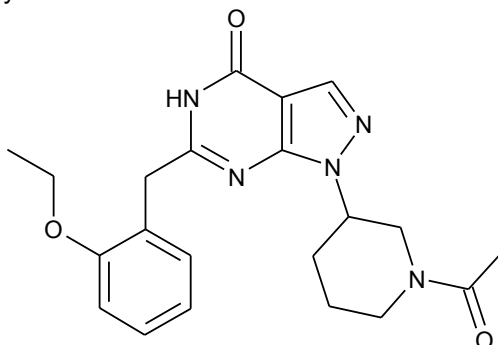
14. Сполука за п. 1, де сполука являє собою



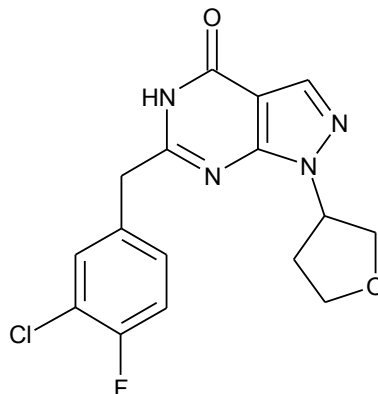
або її стереоізомери, або її таутомери, або її сольвати, або її фармацевтично прийнятні солі.
15. Сполука за п. 1, де сполука являє собою



5 або її стереоізомери, або її таутомери, або її сольвати, або її фармацевтично прийнятні солі.
16. Сполука за п. 1, де сполука являє собою

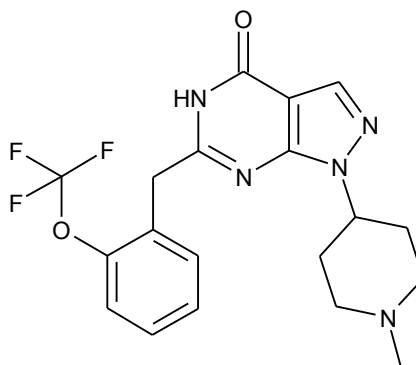


або її стереоізомери, або її таутомери, або її сольвати, або її фармацевтично прийнятні солі.
17. Сполука за п. 1, де сполука являє собою



10

або її стереоізомери, або її таутомери, або її сольвати, або її фармацевтично прийнятні солі.
18. Сполука за п. 1, де сполука являє собою



або її таутомери, або її сольвати, або її фармацевтично прийнятні солі.

19. Сполука за будь-яким із пп. 1-18 як лікарський засіб.

20. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-18 для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування захворювання, лікування якого можливе шляхом інгібування PDE9.

21. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-18 для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування, поліпшення протікання або попередження порушення пізнавальної здатності, пов'язаного зі сприйняттям, зосередженістю, пізнавальною здатністю, здатністю до навчання або пам'яттю.

22. Застосування за п. 21, яке **відрізняється** тим, що лікарський засіб призначений для лікування, поліпшення протікання або попередження порушення пізнавальної здатності, пов'язаної з віковими порушеннями здатності до навчання й пам'яті, вікової амнезії, мультиінфарктного слабоумства, черепно-мозкової травми, удару, слабоумства, що виникло після ударів (постінсультне слабоумство), посттравматичного слабоумства, загальних порушень зосередженості, порушень зосередженості у дітей, що мають проблеми зі здатністю до навчання й пам'яті, хвороби Альцгеймера, слабоумства з тільцями Леві, слабоумства з дегенерацією лобових часток, включаючи синдром Піка, хвороби Паркінсона, прогресуючого ядерного паралічу, слабоумства з кортикобазальною дегенерацією, бічного аміотрофічного склерозу (ALS), хвороби Гентінгтона, розсіяного склерозу, дегенерації таламуса, слабоумства Крейтцфельда-Якоба, слабоумства, пов'язаного з ВІЛ (вірус імунodefіциту людини), шизофренії зі слабоумством або психозу Корсакова.

23. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-18 для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування хвороби Альцгеймера.

24. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-18 для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування порушення пізнавальної здатності, обумовленого хворобою Альцгеймера.

25. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-18 для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування порушень сну, біполярного порушення, метаболічного синдрому, ожиріння, цукрового діабету, гіперглікемії, дисліпідемії, порушеної переносимості глюкози або захворювань яєчок, головного мозку, тонкого кишечника, кісткових м'язів, серця, легенів, вилочкової залози або селезінки.

26. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким із пп. 1-18 і фармацевтичний носій.

27. Комбінація сполуки за будь-яким із пп. 1-18 з іншим активним засобом, вибраним з групи, яка включає альцгемед, вітамін Е, гінколід, донепезил, ривастигмін, такрин, галантамін, мемантин, ібутаморенмезилат, капроморелін, міноциклін і рифампіцин.

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

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