



УКРАЇНА

(19) UA (11) 92317 (13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 31/497 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/506

A61K 31/5355

A61K 31/551

A61K 31/541

C07D 471/04 (2006.01)

A61P 35/00

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

(54) ПОХІДНІ КАРБОЛІНУ, ПРИДАТНІ ДЛЯ ІНГІБУВАННЯ РОЗВИТКУ КРОВОНОСНИХ СУДИН

1

(21) a200610306

(22) 15.03.2005

(24) 25.10.2010

(86) PCT/US2005/008481, 15.03.2005

(31) 60/552,725

(32) 15.03.2004

(33) US

(46) 25.10.2010, Бюл. № 20, 2010 р.

(72) МУН ЯНГ-ЧУН, US, КАО ЛІАНГ'КСІАН, US, ТАМІЛАРАСУ НАДАРАДЖАН, US, КЮІ ХОНГ'ІАН, US, ЧОЙ СУНГ'ІУ, US, ЛЕННОКС ВІЛЬЯМ ДЖО-ЗЕФ, US, КОРСОН ДОНАЛЬД ТОМАС, US, ХВАНГ СЕОНГ'ВУ, US

(73) ПІ-ТІ-СІ ТЕРАП'ЮТИКС, ІНК., US

(56) EP 0549916 (WHITBY RESEARCH, INC), 07.07.1993

WO 9737658 (BOEHRINGER MANNHEIM ITALIA S.P.A; SPINELLI, SILVANO; MENTA, ERNESTO; K) 16.10.1997

US 2003040527 (YEH SHEAU FARN ET AL), 27.02.2003

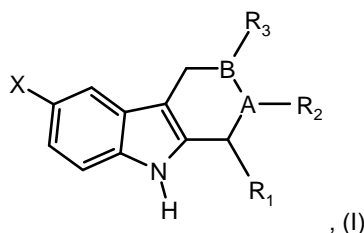
WO 03033496 (TRANSTECH PHARMA, INC; MJALLI, ADNAN, M., M; ANDREWS, ROBERT, C; XIE), 24.04.2003

WO 03099821 (X-CEPTOR THERAPEUTICS, INC; MARTIN, RICHARD; WANG, TIE-LIN; FLATT, BRE), 04.12.2003

US 6069150 (F. Hoffman-La Roche AG), 30.05.2000

(57) 1. Спосіб інгібування виробництва судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) у суб'єкта, що потребує цього, який включає введення VEGF-інгібувальної кількості сполуки формули (I)

2

, (I)
або фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвати, клатрату, поліморфу, рацемату або стереоізомера згаданої сполуки цьому суб'єкту;

де

X являє собою водень; C₁-C₆ алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома галогенами; гідроксильну групу; галоген; C₁-C₅ алкокси групу, необов'язково заміщену C₆-C₁₀ арильною групою;

A являє собою CH або N;

B являє собою CH або N, за умови, що принаймні один з A або B являє собою N, та що, коли A являє собою N, B являє собою CH;

R₁ являє собою гідроксильну групу; C₁-C₈ алкільну групу, необов'язково заміщену алкілтіо групою, 5-10-членним гетероариллом, C₆-C₁₀ арильною групою, необов'язково заміщеною принаймні однією незалежно вибраною R₀ групою; C₂-C₈ алкінільну групу; 3-12-членну гетероциклічну групу, де гетероциклічна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, оксо, аміно, алкіламіно, ацетаміно, тіо або алкілтіо групи; 5-12-членну гетероарильну групу, де гетероарильна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, оксо, аміно, алкіламіно, ацетаміно, тіо або алкілтіо групи; або C₆-C₁₀ арильну групу, необов'язково заміщену принаймні однією незалежно вибраною R₀ групою;R₀ являє собою галоген; ціано; нітро; сульфоніл, де сульфоніл необов'язково заміщений C₁-C₆ алкі-

(13) C2

(11) 92317

(19) UA

лом або 3-10-членним гетероциклом; аміно групу, де аміно група необов'язково заміщена C_1-C_6 алкілом, $-C(O)-R_b$, $-C(O)O-R_b$, сульфонілом, алкілсульфонілом, 3-10-членною гетероциклічною групою, необов'язково заміщеною $-C(O)O-R_n$; $-C(O)-NH-R_b$; 5-6-членний гетероцикл; 5-6-членний гетероарил; C_1-C_6 алکیلну групу, де алکیلна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з гідроксилу, галогену, аміно або 3-12-членної гетероциклічної групи, де аміногрупа та гетероциклічна група необов'язково заміщені принаймні однією групою, незалежно вибраною з C_1-C_4 алکیلної групи, де C_1-C_4 алکیلна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з C_1-C_4 алкокси групи, аміно групи, алкіламіно групи або 5-10-членної гетероциклічної групи; $-C(O)-R_n$ групу або $-OR_a$ групу;

R_a являє собою водень; C_2-C_8 алкілен; $-C(O)O-R_b$ групу; $-C(O)-NH-R_b$; C_1-C_8 алкіл, де алکیلна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з гідроксилу, галогену, C_1-C_4 алкокси, аміно, алкіламіно, ацетаміду, $-C(O)-R_b$, $-C(O)O-R_b$, C_6-C_{10} арилу, 3-12-членного гетероциклу або 5-12-гетероарильної групи, де алкіламіно необов'язково заміщена гідроксильною групою, C_1-C_4 алкокси або 5-12-членним гетероарилом, необов'язково заміщеним C_1-C_4 алкілом, де ацетамід необов'язково заміщений C_1-C_4 алкокси, сульфонілом або алкілсульфонілом, а також де гетероциклічна група необов'язково заміщена C_1-C_4 алкілом, необов'язково заміщеним гідроксильною групою, $-C(O)-R_n$, $-C(O)O-R_n$ або оксо групою;

R_b являє собою гідроксил; аміно; алкіламіно, де алкіламіно необов'язково заміщений гідроксильною групою, аміно, алкіламіно, C_1-C_4 алкокси, 3-12-членним гетероциклом, необов'язково заміщеним принаймні однією групою, незалежно вибраною з C_1-C_6 алкілу, оксо, $-C(O)O-R_n$ або 5-12-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного C_1-C_4 алкілом; C_1-C_4 алкокси; C_2-C_8 алкеніл; C_2-C_8 алкініл; C_6-C_{10} арил, де арил необов'язково заміщений принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену або C_1-C_4 алкокси; 5-12-членний гетероарил; 3-12-членну гетероциклічну групу, де гетероцикл необов'язково заміщений принаймні однією групою, незалежно вибраною з ацетаміду, $-C(O)O-R_n$, 5-6-членного гетероциклу або C_1-C_6 алкілу, необов'язково заміщеного гідроксильною групою, C_1-C_4 алкокси, аміно групою або алкіламіно групою; або C_1-C_8 алкіл, де алкіл необов'язково заміщений принаймні однією групою, незалежно вибраною з C_1-C_4 алкокси, C_6-C_{10} арилу, аміно або 3-12-членної гетероциклічної групи, де аміно та гетероциклічні групи необов'язково заміщені принаймні однією групою, незалежно вибраною з C_1-C_6 алкілу, оксо або $-C(O)O-R_n$ групи;

R_2 являє собою водень; гідроксил; 5-10-членну гетероарильну групу; C_1-C_8 алکیلну групу, де алکیلна група необов'язково заміщена гідроксильною групою, C_1-C_4 алкокси, 3-10-членним гетероарилом або C_6-C_{10} арильною групою; $-C(O)-R_c$ групу; $-C(O)O-R_d$ групу; $-C(O)-N(R_dR_d)$ групу; $-C(S)-N(R_dR_d)$ групу; $-C(S)-O-R_e$ гру-

пу; $-S(O_2)-R_e$ групу; $-C(NR_e)-S-R_e$ групу або $-C(S)-S-R_f$ групу;

R_c являє собою водень; аміно, де аміно група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з C_1-C_6 алکیلної або C_6-C_{10} арильної групи; C_6-C_{10} арил, де арил необов'язково заміщений принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, галогеналкілу, гідроксилу, C_1-C_4 алкокси або C_1-C_6 алکیلної групи; $-C(O)-R_n$; 5-6-членний гетероцикл, де гетероцикл необов'язково заміщений $-C(O)-R_n$ групою; 5-6-членний гетероарил; тіазоламіно групу; C_1-C_8 алکیلну групу, де алکیلна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, C_1-C_4 алкокси, фенілокси, C_6-C_{10} арилу, $-C(O)-R_n$, $-O-C(O)-R_n$, гідроксилу або аміно групи, необов'язково заміщеної $-C(O)O-R_n$ групою;

R_d являє собою незалежно водень; C_2-C_8 алкенільну групу; C_2-C_8 алкінільну групу; C_6-C_{10} арильну групу, де арил необов'язково заміщений принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, нітро, C_1-C_6 алкілу, $-C(O)O-R_e$ або $-OR_e$; або C_1-C_8 алکیلну групу, де алکیلна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, C_1-C_4 алкілу, C_1-C_4 алкокси, фенілокси, C_6-C_{10} арилу, 5-6-членного гетероарилу, $-C(O)-R_n$, $-O-C(O)-R_n$ або гідроксильної групи, де C_6-C_{10} арильна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену або галогеналکیلної групи;

R_e являє собою водень; C_1-C_6 алکیلну групу, де алکیلна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену або алкокси групи; або C_6-C_{10} арильну групу, де арильна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену або алкокси групи;

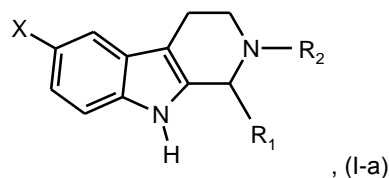
R_f являє собою C_1-C_6 алکیلну групу, необов'язково заміщену принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, гідроксилу, C_1-C_4 алкокси, ціано, C_6-C_{10} арилу або $-C(O)-R_n$ групи, де алкокси група може бути необов'язково заміщеною принаймні однією з C_1-C_4 алкокси груп та арильна група може бути необов'язково заміщеною принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, гідроксилу, C_1-C_4 алкокси, ціано або C_1-C_6 алکیلної групи;

R_n являє собою гідроксил, C_1-C_4 алкокси, аміно або C_1-C_6 алکیلну групу;

R_3 являє собою водень або $-C(O)-R_g$; та

R_g являє собою гідроксильну групу; аміно групу, де аміно група необов'язково заміщена C_6-C_{10} циклоалکیلною групою або 5-10-членною гетероарильною групою; або 5-10-членну гетероциклічну групу, де гетероциклічна група необов'язково заміщена $-C(O)-R_n$ групою.

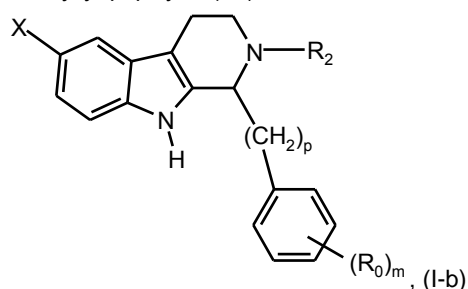
2. Спосіб за п. 1, де вказана сполука являє собою сполуку формули (I-a)



або фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват, клатрат, поліморф, рацемат або стереоізомер згаданої сполуки.

3. Спосіб за п. 2, де вказана сполука являє собою (S) ізомер сполуки формули (I-a) у місці приєднання R_1 .

4. Спосіб за п. 1, де вказана сполука являє собою сполуку формули (I-b)



або фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват, клатрат, поліморф, рацемат або стереоізомер згаданої сполуки;

де:

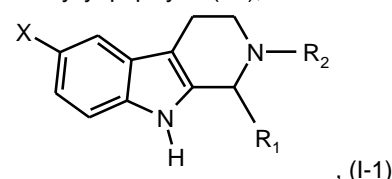
X являє собою галоген;

m являє собою 0, 1, 2 або 3; та

p являє собою 0, 1, 2 або 3.

5. Спосіб за п. 4, де вказана сполука являє собою (S) ізомер сполуки формули (I-b) у місці приєднання $-(CH_2)_p$ -феніл- $(R_0)_m$.

6. Спосіб за п. 1, де вказана сполука являє собою сполуку формули (I-1),



де

X являє собою водень; гідрокси групу; галоген; C_1 - C_4 алкіл; C_1 - C_5 алкокси, необов'язково заміщений C_6 - C_8 арильною групою;

R_1 являє собою гідрокси групу; C_1 - C_8 алкільну групу, необов'язково заміщену C_6 - C_8 арильною групою, де C_6 - C_8 арильна група необов'язково заміщена принаймні однією R_0 групою; гетероциклічну групу; гетероарильну групу та C_6 - C_8 арильну групу, необов'язково заміщену принаймні однією R_0 групою;

R_0 являє собою галоген; C_1 - C_6 алкіл, необов'язково заміщений однією або декількома галогеновими групами; ціано групу; нітро групу; аміно групу; аміноалкільну групу; ацетамідну групу; імідазольну групу або OR_a ;

R_a являє собою водень; C_1 - C_6 алкіл, необов'язково заміщений гетероциклічною групою або C_6 - C_8 арильною групою; або $-C(O)O-R_b$;

R_b являє собою C_1 - C_4 алкільну групу;

R_2 являє собою водень; гідрокси; гетероарильну групу; C_1 - C_8 алкільну групу, необов'язково заміщену алкокси, гідрокси, гетероариллом або C_6 - C_8 арильною групою; $-C(O)-R_c$ групу; $-C(O)O-R_d$ групу; $-C(O)NH-R_d$ групу; $-C(S)NH-R_d$ групу; $-S(O_2)-R_e$ групу або трет-бутиловий естер (1S)-ізопропіл-карбамінової кислоти;

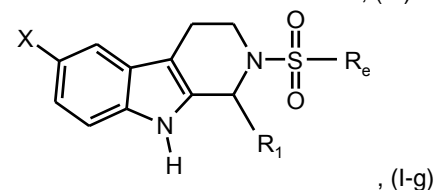
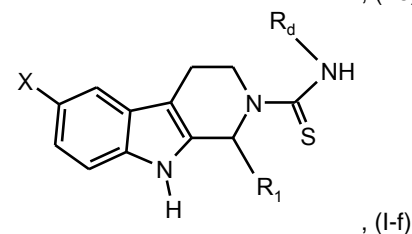
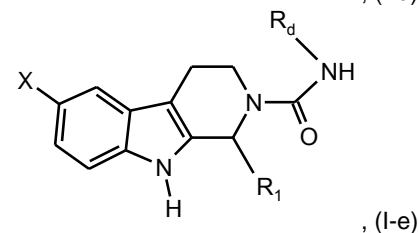
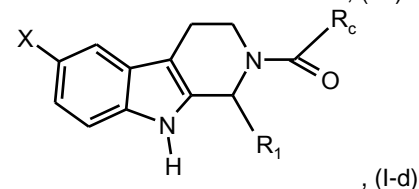
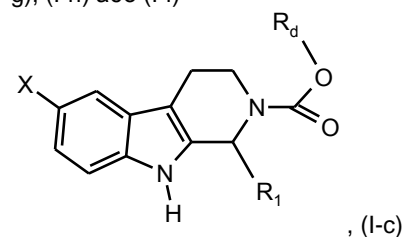
R_c являє собою водень; 4-морфолінільну групу; тіазоламіно групу; піперазинільну групу, необов'язково заміщену $-C(O)CH_3$ групою; C_1 - C_6 алкільну групу, необов'язково заміщену галогеном, алкокси або гідрокси групою;

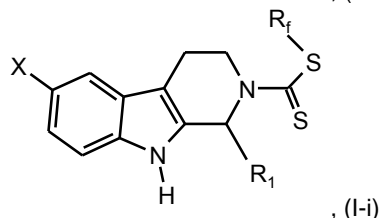
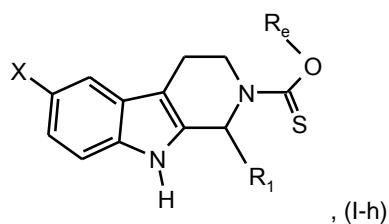
R_d являє собою водень; бензильну групу; C_1 - C_8 алкільну групу, необов'язково заміщену галогеном або алкокси групою; C_6 - C_8 арильну групу, необов'язково заміщену принаймні однією групою, вибраною з галогену, C_1 - C_5 алкілу, $-C(O)OR_e$ або OR_e ; та

R_e являє собою водень; C_1 - C_6 алкільну групу, необов'язково заміщену принаймні однією групою, вибраною з галогену або алкокси групи; або C_6 - C_8 арильну групу; або фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват, клатрат, поліморф, рацемат або стереоізомер згаданої сполуки.

7. Спосіб за п. 6, де вказана сполука являє собою (S) ізомер сполуки формули (I-1) у місці приєднання R_1 .

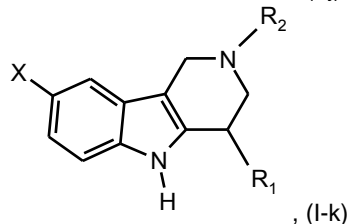
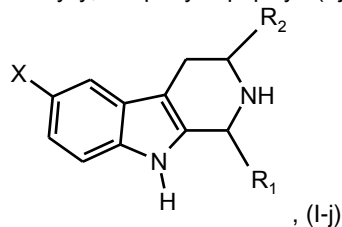
8. Спосіб за п. 1, де вказана сполука являє собою сполуку, вибрану з формул (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h) або (I-i)





або фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват, клатрат, поліморф, рацемат або стереоізомер згаданої сполуки.

9. Спосіб за п. 1, де вказана сполука являє собою сполуку, вибрану з формул (I-j) або (I-k)



або фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват, клатрат, поліморф, рацемат або стереоізомер згаданої сполуки.

10. Спосіб за п. 1, де сполука має EC₅₀ менше, ніж 50 нМ для інгібування експресії VEGF, індукованої гіпоксією, в культивованих клітинах HeLa.

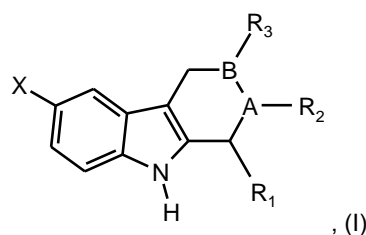
11. Спосіб за п. 1, де сполука інгібує виробництво судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) в твердій пухлині, вирощеній в експериментальній моделі на тварині.

12. Спосіб за п. 11, де тверда пухлина викликана у голої миші, інюкульованої клітинами HT1080.

13. Спосіб за п. 1, де сполука інгібує зростання твердої пухлини в експериментальній моделі на тварині.

14. Спосіб за п. 13, де тверда пухлина викликана у голої миші, інюкульованої клітинами HT1080.

15. Спосіб інгібування розвитку кровоносних судин у суб'єкта, що потребує цього, який включає введення антиангіогенної кількості сполуки формули (I)



або фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату, клатрату, поліморфу, рацемату або стереоізомера згаданої сполуки цьому суб'єкту;

де X являє собою водень; C₁-C₆ алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома галогенами; гідроксильну групу; галоген; C₁-C₅ алкокси, необов'язково заміщена C₆-C₁₀ арильною групою; A являє собою CH або N; B являє собою CH або N, за умови, що принаймні один з A або B являє собою CH, та що, коли A являє собою N, B являє собою CH;

R₁ являє собою гідроксильну групу; C₁-C₈ алکیلну групу, необов'язково заміщену алкілтіо групою, 5-10-членним гетероариллом, C₆-C₁₀ арильною групою, необов'язково заміщеною принаймні однією незалежно вибраною R₀ групою; C₂-C₈ алкінільну групу; 3-12-членну гетероциклічну групу, де гетероциклічна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, оксо, аміно, алкіламіно, ацетаміно, тіо або алкілтіо групи; 5-12-членну гетероарильну групу, де гетероарильна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, оксо, аміно, алкіламіно, ацетаміно, тіо або алкілтіо групи; або C₆-C₁₀ арильну групу, необов'язково заміщену принаймні однією незалежно вибраною R₀ групою;

R₀ являє собою галоген; ціано; нітро; сульфоніл, де сульфоніл необов'язково заміщений C₁-C₆ алкілом або 3-10-членним гетероциклом; аміно групу, де аміно група необов'язково заміщена C₁-C₆ алкілом, -C(O)-R_b, -C(O)O-R_b, сульфонілом, алкілсульфонілом, 3-10-членною гетероциклічною групою, необов'язково заміщеною -C(O)O-R_n; -C(O)-NH-R_b; 5-6-членний гетероцикл; 5-6-членний гетероарил; C₁-C₆ алکیلну групу, де алکیلна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з гідроксилу, галогену, аміно або 3-12-членної гетероциклічної групи, де аміногрупа та гетероциклічна група необов'язково заміщені принаймні однією групою, незалежно вибраною з C₁-C₄ алکیلної групи, де C₁-C₄ алکیلна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з C₁-C₄ алкокси групи, аміно групи, алкіламіно групи або 5-10-членної гетероциклічної групи; -C(O)-R_n групу або -OR_a групу;

R_a являє собою водень; C₂-C₈ алкілен; -C(O)O-R_b групу; -C(O)-NH-R_b; C₁-C₈ алкіл, де алکیلна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з гідроксилу, галогену, C₁-C₄ алкокси, аміно, алкіламіно, ацетаміду, -C(O)-R_b, -C(O)O-R_b, C₆-C₁₀ арилу, 3-12-членного гетероциклу або 5-12-гетероарильної групи, де алкіламіно необов'язково заміщена гідроксилом, C₁-C₄ алкокси або 5-12-членним гетероариллом, необов'язково

заміщеним C_1 - C_4 алкілом, де ацетамід неонов'язково заміщений C_1 - C_4 алкокси, сульфонілом або алкілсульфонілом, а також де гетероциклічна група неонов'язково заміщена C_1 - C_4 алкілом, неонов'язково заміщеним гідроксильною групою, $-C(O)-R_n$, $-C(O)O-R_n$ або оксо групою;

R_b являє собою гідроксил; аміно; алкіламіно, де алкіламіно неонов'язково заміщений гідроксилем, аміно, алкіламіно, C_1 - C_4 алкокси, 3-12-членним гетероциклом, неонов'язково заміщеним принаймні однією групою, незалежно вибраною з C_1 - C_6 алкілу, оксо, $-C(O)O-R_n$ або 5-12-членного гетероарила, неонов'язково заміщеного C_1 - C_4 алкілом; C_1 - C_4 алкокси; C_2 - C_8 алкеніл; C_2 - C_8 алкініл; C_6 - C_{10} арил, де арил неонов'язково заміщений принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену або C_1 - C_4 алкокси; 5-12-членний гетероарил; 3-12-членну гетероциклічну групу, де гетероцикл неонов'язково заміщений принаймні однією групою, незалежно вибраною з ацетаміду, $-C(O)O-R_n$, 5-6-членного гетероциклу або C_1 - C_6 алкілу, неонов'язково заміщеного гідроксилем, C_1 - C_4 алкокси, аміно групою або алкіламіно групою; або C_1 - C_8 алкіл, де алкіл неонов'язково заміщений принаймні однією групою, незалежно вибраною з C_1 - C_4 алкокси, C_6 - C_{10} арилу, аміно або 3-12-членної гетероциклічної групи, де аміно та гетероциклічні групи неонов'язково заміщені принаймні однією групою, незалежно вибраною з C_1 - C_6 алкілу, оксо або $-C(O)O-R_n$ групи;

R_2 являє собою водень; гідроксил; 5-10-членну гетероарильну групу; C_1 - C_8 алкільну групу, де алкільна група неонов'язково заміщена гідроксилем, C_1 - C_4 алкокси, 3-10-членним гетероциклом, 5-10-членним гетероарилом або C_6 - C_{10} арильною групою; $-C(O)-R_c$ групу; $-C(O)O-R_d$ групу; $-C(O)-N(R_dR_d)$ групу; $-C(S)-N(R_dR_d)$ групу; $-C(S)-O-R_e$ групу; $-S(O_2)-R_e$ групу; $-C(NR_e)-S-R_e$ групу або $-C(S)-S-R_f$ групу;

R_c являє собою водень; аміно, де аміно група неонов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з C_1 - C_6 алкільної або C_6 - C_{10} арильної групи; C_6 - C_{10} арил, де арил неонов'язково заміщений принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, галогеналкілу, гідроксилу, C_1 - C_4 алкокси або C_1 - C_6 алкільної групи; $-C(O)-R_n$; 5-6-членний гетероцикл, де гетероцикл неонов'язково заміщений $-C(O)-R_n$ групою; 5-6-членний гетероарил; тиазоламіно групу; C_1 - C_8 алкільну групу, де алкільна група неонов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, C_1 - C_4 алкокси, фенокси, C_6 - C_{10} арилу, $-C(O)-R_n$, $-O-C(O)-R_n$, гідроксилу або аміно групи, неонов'язково заміщеної $-C(O)O-R_n$ групою;

R_d являє собою незалежно водень; C_2 - C_8 алкенільну групу; C_2 - C_8 алкінільну групу; C_6 - C_{10} арильну групу, де арил неонов'язково заміщений принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, нітро, C_1 - C_6 алкілу, $-C(O)O-R_e$ або $-OR_e$; або C_1 - C_8 алкільну групу, де алкільна група неонов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, C_1 - C_4 алкілу, C_1 - C_4 алкокси, фенокси, C_6 - C_{10} арилу, 5-6-членного гетероарила, $-C(O)-R_n$, $-O-C(O)-R_n$ або гідроксильної групи,

де C_6 - C_{10} арильна група неонов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену або галогеналкільної групи;

R_e являє собою водень; C_1 - C_6 алкільну групу, де алкільна група неонов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену або алкокси групи; або C_6 - C_{10} арильну групу, де арильна група неонов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену або алкокси групи;

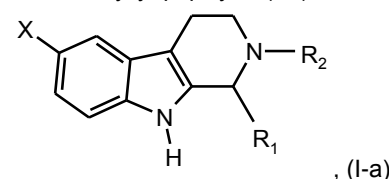
R_f являє собою C_1 - C_6 алкільну групу, неонов'язково заміщену принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, гідроксилу, C_1 - C_4 алкокси, ціано, C_6 - C_{10} арилу або $-C(O)-R_n$ групи, де алкокси група може бути неонов'язково заміщеною принаймні однією з C_1 - C_4 алкокси груп та арильна група може бути неонов'язково заміщеною принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, гідроксилу, C_1 - C_4 алкокси, ціано або C_1 - C_6 алкільної групи;

R_n являє собою гідроксил, C_1 - C_4 алкокси, аміно або C_1 - C_6 алкільну групу;

R_3 являє собою водень або $-C(O)-R_g$; та

R_g являє собою гідроксильну групу; аміно групу, де аміно група неонов'язково заміщена C_6 - C_{10} циклоалкільною групою або 5-10-членною гетероарильною групою; або 5-10-членну гетероциклічну групу, де гетероциклічна група неонов'язково заміщена $-C(O)-R_n$ групою.

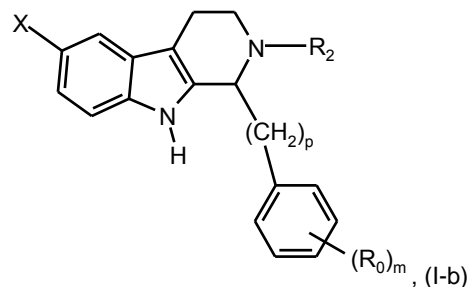
16. Спосіб за п. 15, де вказана сполука являє собою сполуку формули (I-a),



або фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват, клатрат, поліморф, рацемат або стереоізомер згаданої сполуки.

17. Спосіб за п. 16, де вказана сполука являє собою (S) ізомер сполуки формули (I-a) у місці приєднання R_1 .

18. Спосіб за п. 15, де вказана сполука являє собою сполуку формули (I-b),



або фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват, клатрат, поліморф, рацемат або стереоізомер згаданої сполуки,

де:

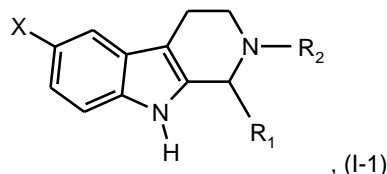
X являє собою галоген;

m являє собою 0, 1, 2 або 3; та

p являє собою 0, 1, 2 або 3.

19. Спосіб за п. 18, де вказана сполука являє собою (S) ізомер сполуки формули (I-b) у місці приєднання $-(CH_2)_p$ -феніл- $(R_0)_m$.

20. Спосіб за п. 15, де вказана сполука являє собою сполуку формули (I-1),



або фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват, клатрат, поліморф, рацемат або стереоізомер згаданої сполуки;

де

X являє собою водень; гідрокси групу; галоген; C_1 - C_4 алкіл; C_1 - C_5 алкокси групу, необов'язково заміщену C_6 - C_8 арильною групою;

R_1 являє собою гідрокси групу; C_1 - C_8 алкільну групу, необов'язково заміщену C_6 - C_8 арильною групою, де C_6 - C_8 арильна група необов'язково заміщена принаймні однією R_0 групою; гетероциклічну групу; гетероарильну групу та C_6 - C_8 арильну групу, необов'язково заміщену принаймні однією R_0 групою;

R_0 являє собою галоген; C_1 - C_6 алкіл, необов'язково заміщений однією або декількома галогеновими групами; ціано групу; нітро групу; аміно групу; аміноалкільну групу; ацетамідну групу; імідазольну групу або OR_a ;

R_a являє собою водень; C_1 - C_6 алкіл, необов'язково заміщений гетероциклічною групою або C_6 - C_8 арильною групою; або $-C(O)O-R_b$;

R_b являє собою C_1 - C_4 алкільну групу;

R_2 являє собою водень; гідрокси; гетероарильну групу; C_1 - C_8 алкільну групу, необов'язково заміщену алкокси, гідрокси, гетероариллом або C_6 - C_8 арильною групою; $-C(O)-R_c$ групу; $-C(O)O-R_d$ групу; $-C(O)NH-R_d$ групу; $-C(S)NH-R_d$ групу; $-S(O_2)-R_e$ групу або трет-бутиловий естер (1S)-ізопропіл-карбамінової кислоти;

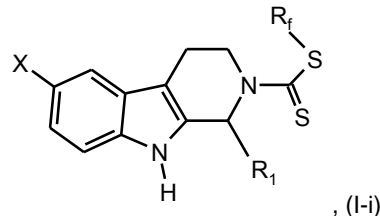
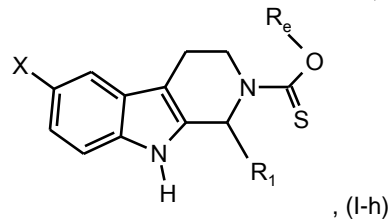
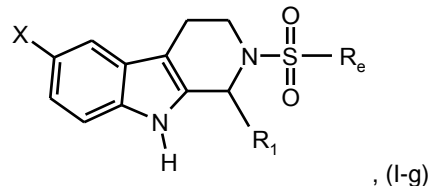
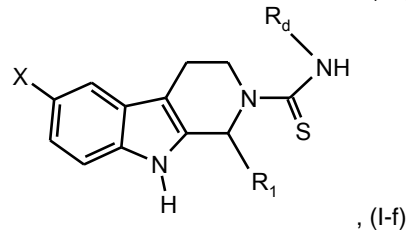
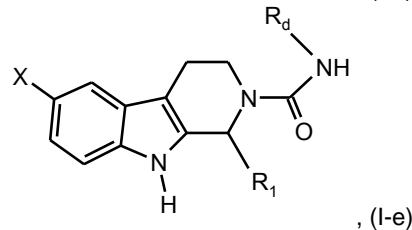
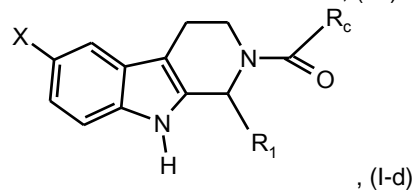
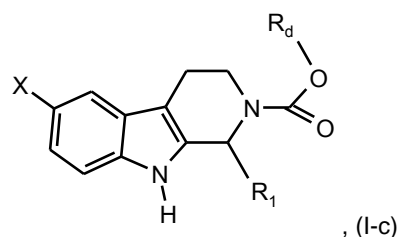
R_c являє собою водень; 4-морфолінільну групу; тіазоламіно групу; піперазинільну групу, необов'язково заміщену $-C(O)CH_3$ групою; C_1 - C_6 алкільну групу, необов'язково заміщену галогеном, алкокси або гідрокси групою;

R_d являє собою водень; бензильну групу; C_1 - C_8 алкільну групу, необов'язково заміщену галогеном або алкокси групою; C_6 - C_8 арильну групу, необов'язково заміщену принаймні однією групою, вибраною з галогену, C_1 - C_5 алкілу, $-C(O)OR_e$ або OR_e ; та

R_e являє собою водень; C_1 - C_6 алкільну групу, необов'язково заміщену принаймні однією групою, вибраною з галогену або алкокси групи; або C_6 - C_8 арильну групу.

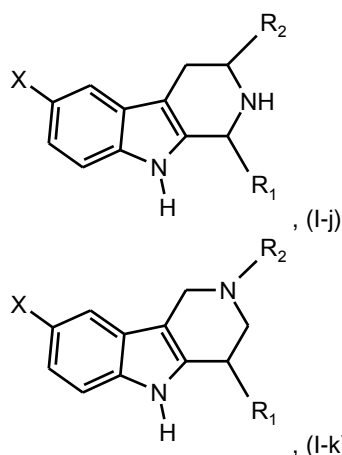
21. Спосіб за п. 20, де вказана сполука являє собою (S) ізомер сполуки формули (I-1) у місці приєднання R_1 .

22. Спосіб за п. 15, де вказана сполука являє собою сполуку, вибрану з формул (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h) або (I-i);



або фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват, клатрат, поліморф, рацемат або стереоізомер згаданої сполуки.

23. Спосіб за п. 15, де вказана сполука являє собою сполуку, вибрану з формул (I-j) або (I-k);



або фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват, клатрат, поліморф, рацемат або стереоізомер згаданої сполуки.

24. Спосіб за п. 15, де сполука має EC_{50} менше, ніж 50 нМ для інгібування експресії VEGF, індукованої гіпоксією, в культивованих клітинах HeLa.

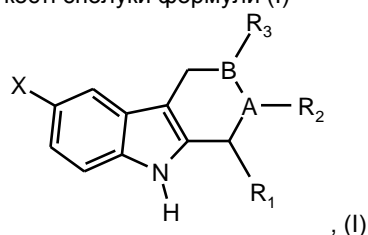
25. Спосіб за п. 15, де сполука інгібує виробництво судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) в твердій пухлині, вирощеній в експериментальній моделі на тварині.

26. Спосіб за п. 25, де тверда пухлина викликана у голої миші, інюльованої клітинами HT1080.

27. Спосіб за п. 15, де сполука інгібує зростання твердої пухлини в експериментальній моделі на тварині.

28. Спосіб за п. 27, де тверда пухлина викликана у голої миші, інюльованої клітинами HT1080.

29. Спосіб лікування захворювання або розладу у суб'єкта, що потребує цього, при цьому вказане захворювання або розлад вибраний з групи, що складається з: раку, діабетичної ретинопатії, ревматоїдного артриту, псоріазу, атеросклерозу, ожиріння, хронічного запалювання та ексудативної дегенерації жовтої плями, де вказаний спосіб включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I)



або фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату, клатрату, поліморфу, рацемату або стереоізомера згаданої сполуки цьому суб'єкту;

де

X являє собою водень; C_1 - C_6 алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома галогенами; гідроксильну групу; галоген; C_1 - C_5 алкокси групу, необов'язково заміщену C_6 - C_{10} арильною групою;

A являє собою CH або N; B являє собою CH або N, за умови, що принаймні один з A або B являє собою N, та що, коли A являє собою N, B являє собою CH;

R_1 являє собою гідроксильну групу; C_1 - C_8 алкільну групу, необов'язково заміщену алкілтію групою, 5-

10-членним гетероарилом, C_6 - C_{10} арильною групою, необов'язково заміщеною принаймні однією незалежно вибраною R_0 групою; C_2 - C_8 алкільну групу; C_2 - C_8 алкільну групу; 3-12-членну гетероциклічну групу, де гетероциклічна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, оксо, аміно, алкіламіно, ацетаміно, тіо або алкілтію групи; 5-12-членну гетероарильну групу, де гетероарильна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, оксо, аміно, алкіламіно, ацетаміно, тіо або алкілтію групи; або C_6 - C_{10} арильну групу, необов'язково заміщену принаймні однією незалежно вибраною R_0 групою;

R_0 являє собою галоген; ціано; нітро; сульфоніл, де сульфоніл необов'язково заміщений C_1 - C_6 алкілом або 3-10-членним гетероциклом; аміно групу, де аміно група необов'язково заміщена C_1 - C_6 алкілом, $-C(O)-R_b$, $-C(O)O-R_b$, сульфонілом, алкілсульфонілом, 3-10-членною гетероциклічною групою, необов'язково заміщеною $-C(O)O-R_n$; $-C(O)-NH-R_b$; 5-6-членний гетероцикл; 5-6-членний гетероарил; C_1 - C_6 алкільну групу, де алкільна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з гідроксилу, галогену, аміно або 3-12-членної гетероциклічної групи, де аміно група та гетероциклічна група необов'язково заміщені принаймні однією групою, незалежно вибраною з C_1 - C_4 алкільної групи, де C_1 - C_4 алкільна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з C_1 - C_4 алкокси групи, аміно групи, алкіламіно групи або 5-10-членної гетероциклічної групи; $-C(O)-R_n$ групу або $-OR_a$ групу;

R_a являє собою водень; C_2 - C_8 алкілен; $-C(O)O-R_b$ групу; $-C(O)-NH-R_b$; C_1 - C_8 алкіл, де алкільна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з гідроксилу, галогену, C_1 - C_4 алкокси, аміно, алкіламіно, ацетаміду, $-C(O)-R_b$, $-C(O)O-R_b$, C_6 - C_{10} арилу, 3-12-членного гетероциклу або 5-12-гетероарильної групи, де алкіламіно необов'язково заміщена гідроксильною групою, C_1 - C_4 алкокси або 5-12-членним гетероарилом, необов'язково заміщеним C_1 - C_4 алкілом, де ацетамід необов'язково заміщений C_1 - C_4 алкокси, сульфонілом або алкілсульфонілом, а також де гетероциклічна група необов'язково заміщена C_1 - C_4 алкілом, необов'язково заміщеним гідроксильною групою, $-C(O)-R_n$, $-C(O)O-R_n$ або оксо групою;

R_b являє собою гідроксил; аміно; алкіламіно, де алкіламіно необов'язково заміщений гідроксильною групою, аміно, алкіламіно, C_1 - C_4 алкокси, 3-12-членним гетероциклом, необов'язково заміщеним принаймні однією групою, незалежно вибраною з C_1 - C_6 алкілу, оксо, $-C(O)O-R_n$ або 5-12-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного C_1 - C_4 алкілом; C_1 - C_4 алкокси; C_2 - C_8 алкеніл; C_2 - C_8 алкініл; C_6 - C_{10} арил, де арил необов'язково заміщений принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену або C_1 - C_4 алкокси; 5-12-членний гетероарил; 3-12-членну гетероциклічну групу, де гетероцикл необов'язково заміщений принаймні однією групою, незалежно вибраною з ацетаміду, $-C(O)O-R_n$, 5-6-членного гетероциклу або C_1 - C_6 алкілу, нео-

бов'язково заміщеного гідроксилом, C_1 - C_4 алкокси, аміно групою або алкіламіно групою; або C_1 - C_8 алкіл, де алкіл необов'язково заміщений принаймні однією групою, незалежно вибраною з C_1 - C_4 алкокси, C_6 - C_{10} арилу, аміно або 3-12-членної гетероциклічної групи, де аміно та гетероциклічні групи необов'язково заміщені принаймні однією групою, незалежно вибраною з C_1 - C_6 алкілу, оксо або $-C(O)O-R_n$ групи;

R_2 являє собою водень; гідроксил; 5-10-членну гетероарильну групу; C_1 - C_8 алкільну групу, де алкільна група необов'язково заміщена гідроксилом, C_1 - C_4 алкокси, 3-10-членним гетероциклом, 5-10-членним гетероарилом або C_6 - C_{10} арильною групою; $-C(O)-R_c$ групу; $-C(O)O-R_d$ групу; $-C(O)-N(R_dR_d)$ групу; $-C(S)-N(R_dR_d)$ групу; $-C(S)-O-R_e$ групу; $-S(O_2)-R_e$ групу; $-C(NR_e)-S-R_e$ групу або $-C(S)-S-R_f$ групу;

R_c являє собою водень; аміно, де аміно група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з C_1 - C_6 алкільної або C_6 - C_{10} арильної групи; C_6 - C_{10} арил, де арил необов'язково заміщений принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, галогеналкілу, гідроксилу, C_1 - C_4 алкокси або C_1 - C_6 алкільної групи; $-C(O)-R_n$; 5-6-членний гетероцикл, де гетероцикл необов'язково заміщений $-C(O)-R_n$ групою; 5-6-членний гетероарил; тiazоламіно групу; C_1 - C_8 алкільну групу, де алкільна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, C_1 - C_4 алкокси, фенілокси, C_6 - C_{10} арилу, $-C(O)-R_n$, $-O-C(O)-R_n$, гідроксилу або аміно групи, необов'язково заміщеної $-C(O)O-R_n$ групою;

R_d являє собою незалежно водень; C_2 - C_8 алкєнільну групу; C_2 - C_8 алкінільну групу; C_6 - C_{10} арильну групу, де арил необов'язково заміщений принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, нітро, C_1 - C_6 алкілу, $-C(O)O-R_e$ або $-OR_e$; або C_1 - C_8 алкільну групу, де алкільна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, C_1 - C_4 алкілу, C_1 - C_4 алкокси, фенілокси, C_6 - C_{10} арилу, 5-6-членного гетероарилу, $-C(O)-R_n$, $-O-C(O)-R_n$ або гідроксильної групи, де C_6 - C_{10} арильна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену або галогеналкільної групи;

R_e являє собою водень; C_1 - C_6 алкільну групу, де алкільна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену або алкокси групи; або C_6 - C_{10} арильну групу, де арильна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену або алкокси групи;

R_f являє собою C_1 - C_6 алкільну групу, необов'язково заміщену принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, гідроксилу, C_1 - C_4 алкокси, ціано, C_6 - C_{10} арилу або $-C(O)-R_n$ групи, де алкокси група може бути необов'язково заміщеною принаймні однією з C_1 - C_4 алкокси груп та арильна група може бути необов'язково заміщеною принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, гідроксилу, C_1 - C_4 алкокси, ціано або C_1 - C_6 алкільної групи;

R_n являє собою гідроксил, C_1 - C_4 алкокси, аміно або C_1 - C_6 алкільну групу;

R_3 являє собою водень або $-C(O)-R_g$; та

R_g являє собою гідроксильну групу; аміно групу, де аміно група необов'язково заміщена C_6 - C_{10} циклоалкільною групою або 5-10-членною гетероарильною групою; або 5-10-членну гетероциклічну групу, де гетероциклічна група необов'язково заміщена $-C(O)-R_n$ групою,

за умови, що сполука формули (I) є іншою ніж:

(R)-1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол,

1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-бензил-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-карботіамід,

(R)-1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-бензил-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-карботіамід,

1-феніл-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол,

(R)-1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-бензил-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-карбоксамід,

N-бензил-1-феніл-3,4-дигідро-1H-піридо [3,4-b]індол-2(9H)-карбоксамід,

N,1-дифеніл-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-карбоксамід,

N-(нафтален-1-іл)-1-феніл-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-карбоксамід,

1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-циклогексил-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-карбоксамід,

1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-феніл-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-карбоксамід,

1-(3-хлоро-4-метоксифеніл)-N-феніл-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-карбоксамід,

(R)-1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-((R)-1-фенілетил)-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-карбоксамід,

(R)-1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-((S)-1-фенілетил)-3,4-дигідро-1H-піридо [3,4-b]індол-2(9H)-карбоксамід,

(R)-1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-бензоїл-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-карбоксамід,

(R)-N-(1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2-

карботіамід)бензамід,

бензил 1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-карбоксилат,

(R)-бензил 1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-карбоксилат,

метил 1-феніл-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-карбоксилат,

метил 5-оксо-5-(1-феніл-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-іл)пентаноат,

5-(1-(3-хлоро-4-метоксифеніл)-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-іл)-5-оксопентанова кислота,

5-(1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-іл)-5-оксопентанова кислота,

3-(2-амінофеніл)-1-(1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-іл)пропан-1-он,

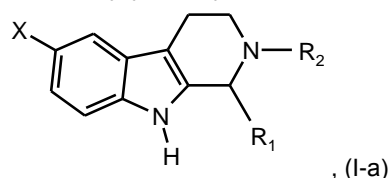
(R)-1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-хлоробензил)-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-карботіамід,

(R)-1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2,4-дихлоробензил)-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-карботіамід,

(R)-1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-фторобензил)-3,4-дигідро-1H-піrido[3,4-b]індол-2(9H)-карботіоамід,
 (R)-1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-((5)-1-фенілетил)-3,4-дигідро-1H-піrido[3,4-b]індол-2(9H)-карботіоамід,
 (R)-4-((1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індол-2-карботіоамідо)метил)бензойна кислота,
 (R)-метил-4-((1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індол-2-карботіоамідо)метил)бензоат,
 (R)-3-((1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індол-2-карботіоамідо)метил)бензойна кислота,
 (R)-метил-3-((1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індол-2-карботіоамідо)метил)бензоат,
 (R)-1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(4-хлоро-3-(трифторометил)феніл)-3,4-дигідро-1H-піrido[3,4-b]індол-2(9H)-карботіоамід,
 (R)-1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-(трифторометил)феніл)-3,4-дигідро-1H-піrido[3,4-b]індол-2(9H)-карботіоамід,
 (R)-1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(3-фторобензил)-3,4-дигідро-1H-піrido[3,4-b]індол-2(9H)-карботіоамід,
 (R)-1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(4-хлоробензил)-3,4-дигідро-1H-піrido[3,4-b]індол-2(9H)-карботіоамід,
 (R)-1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(3,4-дихлоробензил)-3,4-дигідро-1H-піrido[3,4-b]індол-2(9H)-карботіоамід,
 (R)-1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(4-фторобензил)-3,4-дигідро-1H-піrido[3,4-b]індол-2(9H)-карботіоамід,
 (R)-1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(3,4-диметилбензил)-3,4-дигідро-1H-піrido[3,4-b]індол-2(9H)-карботіоамід,
 (R)-1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(3-хлоробензил)-3,4-дигідро-1H-піrido[3,4-b]індол-2(9H)-карботіоамід,
 (R)-1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(нафтален-1-ілметил)-3,4-дигідро-1H-піrido[3,4-b]індол-2(9H)-карботіоамід,
 (3,4-дифторофеніл)-(1-феніл-1,3,4,9-тетрагідро-β-карболін-2-іл)-метанон,
 6-метокси-1,2,3,4-тетрагідроноргарман-1-карбонова кислота,
 1-(4-метоксифеніл)-1,2,3,4-тетрагідроноргарман-3-карбонова кислота,
 1-метил-1,2,3,4-тетрагідроноргарман-3-карбонова кислота,
 1-метил-1,2,3,4-тетрагідроноргарман-1,3-дикарбонова кислота,
 1-(діетилметил)-1,2,3,4-тетрагідроноргарман-3-карбонова кислота,
 1-ізобутил-1,2,3,4-тетрагідроноргарман-3-карбонова кислота,
 1-феніл-1,2,3,4-тетрагідроноргарман-3-карбонова кислота,
 1-пропіл-1,2,3,4-тетрагідроноргарман-3-карбонова кислота,

1-метил-2-N-ацетил-6-метокси-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін,
 2-N-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін,
 1-метил-2-N-ацетил-6-метокси-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін,
 4-хлоробензил(1S,3R)-1-(2,4-дихлорофеніл)-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін-3-карбоксамід,
 (3R)-1-(1-бензиліндол-3-іл)-2-трет-бутоксикарбоніл-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін-3-карбонова кислота,
 (3R)-1-(1-бутиліндол-3-іл)-2-трет-бутоксикарбоніл-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін-3-карбонова кислота,
 (1S,3R)-1-(індол-3-іл)-2-трет-бутоксикарбоніл-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін-3-карбонова кислота,
 (1S,3R)-1-(1-метиліндол-3-іл)-2-трет-бутоксикарбоніл-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін-3-карбонова кислота,
 бензотіазол-2-іл(1S,3R)-1-циклогексил-2-трет-бутоксикарбоніл-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін-3-карбонова кислота,
 бензотіазол-2-іл(1S,3R)-1-циклогексил-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін-3-карбонова кислота,
 1-(4-хлорофеніл)-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін,
 1-(4-бромфеніл)-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін,
 1-(4-нітрофеніл)-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін,
 1-(4-диметиламінофеніл)-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін,
 1-(4-діетиламінофеніл)-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін,
 1-(2,4-диметоксифеніл)-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін,
 1-(3,4-диметоксифеніл)-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін,
 1-(2,5-диметоксифеніл)-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін,
 1-(3,5-диметоксифеніл)-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін,
 1-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін,
 1-(4-нітробенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін,
 1-(2-флуореніл)-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін або
 1-(9-етил-9H-карбазол-3-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін.

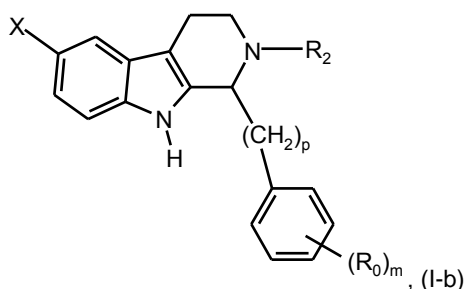
30. Спосіб за п. 29, де вказана сполука являє собою сполуку формули (I-a),



або фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват, клатрат, поліморф, рацемат або стереоізомер згаданої сполуки.

31. Спосіб за п. 30, де вказана сполука являє собою (S) ізомер сполуки формули (I-a) у місці приєднання R₁.

32. Спосіб за п. 29, де вказана сполука являє собою сполуку формули (I-b),



або фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват, клатрат, поліморф, рацемат або стереоізомер згаданої сполуки;

де:

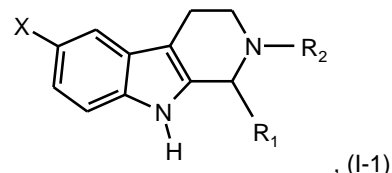
X являє собою галоген;

m являє собою 0, 1, 2 або 3; та

p являє собою 0, 1, 2 або 3.

33. Спосіб за п. 32, де вказана сполука являє собою (S) ізомер сполуки формули (I-b) у місці приєднання $-(CH_2)_p$ -феніл- $(R_0)_m$.

34. Спосіб за п. 29, де вказана сполука являє собою сполуку формули (I-1),



або фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват, клатрат, поліморф, рацемат або стереоізомер згаданої сполуки;

де

X являє собою водень; гідрокси групу; галоген; C_1 - C_4 алкіл; C_1 - C_5 алкокси, необов'язково заміщений C_6 - C_8 арильною групою;

R_1 являє собою гідрокси групу; C_1 - C_8 алкільну групу, необов'язково заміщену C_6 - C_8 арильною групою, де C_6 - C_8 арильна група необов'язково заміщена принаймні однією R_0 групою; гетероциклічну групу; гетероарильну групу та C_6 - C_8 арильну групу, необов'язково заміщену принаймні однією R_0 групою;

R_0 являє собою галоген; C_1 - C_6 алкіл, необов'язково заміщений однією або декількома галогеновими групами; ціано групу; нітро групу; аміно групу; аміноалкільну групу; ацетамідну групу; імідазольну групу або OR_a ;

R_a являє собою водень; C_1 - C_6 алкіл, необов'язково заміщений гетероциклічною групою або C_6 - C_8 арильною групою; або $-C(O)OR_b$;

R_b являє собою C_1 - C_4 алкільну групу;

R_2 являє собою водень; гідрокси; гетероарильну групу; C_1 - C_8 алкільну групу, необов'язково заміщену алкокси, гідрокси, гетероариллом або C_6 - C_8 арильною групою; $-C(O)-R_c$ групу; $-C(O)O-R_d$ групу; $-C(O)NH-R_d$ групу; $-C(S)NH-R_d$ групу; $-S(O_2)-R_e$ групу або трет-бутиловий естер (1S)-ізопропілкарбаїнової кислоти;

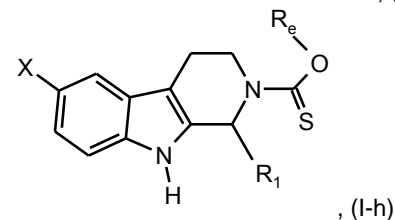
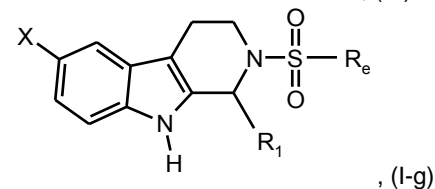
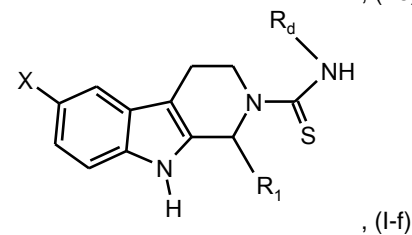
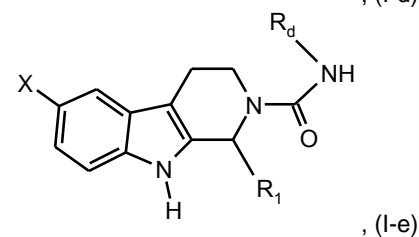
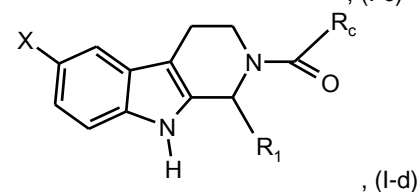
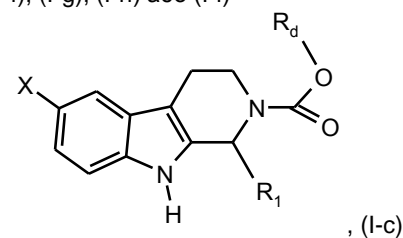
R_c являє собою водень; 4-морфолінільну групу; тіазоламіно групу; піперазинільну групу, необов'язково заміщену $-C(O)CH_3$ групою; C_1 - C_6 алкільну групу, необов'язково заміщену галогеном, алкокси або гідрокси групою;

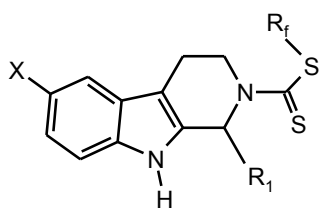
R_d являє собою водень; бензильну групу; C_1 - C_8 алкільну групу, необов'язково заміщену галогеном або алкокси групою; C_6 - C_8 арильну групу, необов'язково заміщену принаймні однією групою, вибраною з галогену, C_1 - C_5 алкілу, $-C(O)OR_e$ або OR_e ; та

R_e являє собою водень; C_1 - C_6 алкільну групу, необов'язково заміщену принаймні однією групою, вибраною з галогену або алкокси групи; або C_6 - C_8 арильну групу.

35. Спосіб за п. 34, де вказана сполука являє собою (S) ізомер сполуки формули (I-1) у місці приєднання R_1 .

36. Спосіб за п. 29, де вказана сполука являє собою сполуку, вибрану з формул (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h) або (I-i)

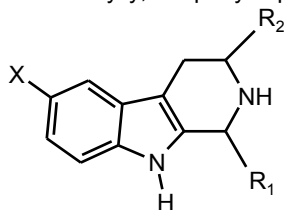




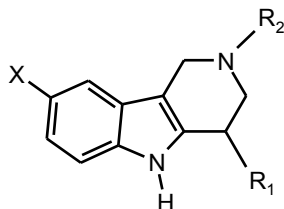
, (I-i),

або фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват, клатрат, поліморф, рацемат або стереоізомер згаданої сполуки.

37. Спосіб за п. 29, де вказана сполука являє собою сполуку, вибрану з формул (I-j) або (I-k)



, (I-j)



, (I-k)

або фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват, клатрат, поліморф, рацемат або стереоізомер згаданої сполуки.

38. Спосіб за п. 29, де сполука має EC_{50} менше, ніж 50 нМ для інгібування експресії VEGF, індукованої гіпоксією, в культивованих клітинах HeLa.

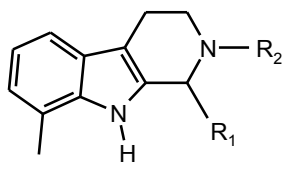
39. Спосіб за п. 29, де сполука інгібує виробництво судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) в твердій пухлині, вирощеній в експериментальній моделі на тварині.

40. Спосіб за п. 39, де тверда пухлина викликана у голої миші, інокульованої клітинами HT1080.

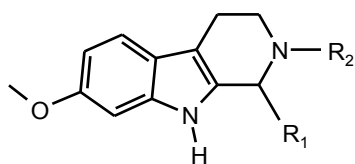
41. Спосіб за п. 29, де сполука інгібує зростання твердої пухлини в експериментальній моделі на тварині.

42. Спосіб за п. 41, де тверда пухлина викликана у голої миші, інокульованої клітинами HT1080.

43. Спосіб інгібування VEGF- виробництва у суб'єкта, який включає введення VEGF-інгібувальної кількості сполуки формули II або формули III



, (II)



, (III)

або фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату, клатрату, поліморфу, рацемату або стереоізомера згаданої сполуки цьому суб'єкту;

де

R_1 являє собою гідроксильну групу; C_1 - C_8 алкільну групу, необов'язково заміщену алкілтіо групою, 5-10-членним гетероарилом, C_6 - C_{10} арильною групою, необов'язково заміщеною принаймні однією незалежно вибраною R_0 групою; C_2 - C_8 алкієнільну групу; C_2 - C_8 алкінільну групу; 3-12-членну гетероциклічну групу, де гетероциклічна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, оксо, аміно, алкіламіно, ацетаміно, тіо або алкілтіо групи; 5-12-членну гетероарильну групу, де гетероарильна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, оксо, аміно, алкіламіно, ацетаміно, тіо або алкілтіо групи; або C_6 - C_{10} арильну групу, необов'язково заміщену принаймні однією незалежно вибраною R_0 групою;

R_0 являє собою галоген; ціано; нітро; сульфоніл, де сульфоніл необов'язково заміщений C_1 - C_6 алкілом або 3-10-членним гетероциклом; аміно групу, де аміно група необов'язково заміщена $-C(O)-R_b$, $-C(O)O-R_b$, сульфонілом, алкілсульфонілом, 3-10-членною гетероциклічною групою, необов'язково заміщеною $-C(O)O-R_n$; алкіламіно; ацетамід; 5-6-членний гетероцикл; 5-6-членний гетероарил; C_1 - C_6 алкільну групу, де алкільна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з гідрокси, галогену, аміно або 3-12-членної гетероциклічної групи, де аміно група та гетероциклічна група необов'язково заміщені принаймні однією групою, незалежно вибраною з C_1 - C_4 алкільної групи, де C_1 - C_4 алкільна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з C_1 - C_4 алкокси групи, аміно групи, алкіламіно групи або 5-10-членної гетероциклічної групи; $-C(O)-R_n$ групу або $-OR_a$ групу;

R_a являє собою водень; C_2 - C_8 алкілен; $-C(O)O-R_b$ групу; C_1 - C_8 алкіл, де алкільна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з гідрокси, галогену, C_1 - C_4 алкокси, аміно, алкіламіно, ацетаміду, $-C(O)-R_b$, $-C(O)O-R_b$, C_6 - C_{10} арилу, 3-12-членного гетероциклу або 5-12-гетероарильної групи, де алкіламіно необов'язково заміщений гідрокси, C_1 - C_4 алкокси або 5-12-членним гетероарилом, необов'язково заміщеним C_1 - C_4 алкілом; ацетамід необов'язково заміщений C_1 - C_4 алкокси, сульфонілом або алкілсульфонілом; і гетероциклічна група необов'язково заміщена C_1 - C_4 алкілом, необов'язково заміщеним гідрокси групою, $-C(O)-R_n$, $-C(O)O-R_n$ або оксо групою;

R_b являє собою гідрокси; аміно; алкіламіно, де алкіламіно необов'язково заміщений гідрокси, аміно, алкіламіно, C_1 - C_4 алкокси, 3-12-членним гетероциклом, необов'язково заміщеним принаймні однією групою, незалежно вибраною з C_1 - C_6 алкілу, оксо, $-C(O)O-R_n$ або 5-12-членного гетероарила, необов'язково заміщеного C_1 - C_4 алкілом; C_1 - C_4 алкокси; C_2 - C_8 алкеніл; C_2 - C_8 алкініл; C_6 - C_{10} арил, де арил необов'язково заміщений принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену або C_1 - C_4 алкокси; 5-12-членний гетероарил; 3-12-

членну гетероциклічну групу, де гетероцикл не обов'язково заміщений принаймні однією групою, незалежно вибраною з ацетаміду, $-C(O)O-R_n$, 5-6-членного гетероциклу або C_1-C_6 алкілу, не обов'язково заміщеного гідрокси, C_1-C_4 алкокси, аміно групою або алкіламіно групою; або C_1-C_8 алкіл, де алкіл не обов'язково заміщений принаймні однією групою, незалежно вибраною з C_1-C_4 алкокси, C_6-C_{10} арилу, аміно або 3-12-членної гетероциклічної групи, де аміно та гетероциклічні групи не обов'язково заміщені принаймні однією групою, незалежно вибраною з C_1-C_6 алкілу, оксо або $-C(O)O-R_n$ групи;

R_2 являє собою водень; гідрокси; 5-10-членну гетероарильну групу; C_1-C_8 алкільну групу, де алкільна група не обов'язково заміщена гідрокси, C_1-C_4 алкокси, 3-10-членним гетероциклом, 5-10-членним гетероарилом або C_6-C_{10} арильною групою; $-C(O)-R_c$ групу; $-C(O)O-R_d$ групу; $-C(O)-NH-R_d$ групу; $-C(S)-NH-R_d$ групу; $-C(S)-O-R_e$ групу; $-S(O_2)-R_e$ групу; $-C(NR_e)-S-R_e$ групу або $-C(S)-S-R_f$ групу; R_c являє собою водень; аміно, де аміно група не обов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з C_1-C_6 алкільної або C_6-C_{10} арильної групи; C_6-C_{10} арил, де арил не обов'язково заміщений принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, галогеналкілу, гідрокси, C_1-C_4 алкокси або C_1-C_6 алкільної групи; $-C(O)-R_n$; 5-6-членний гетероцикл, де гетероцикл не обов'язково заміщений $-C(O)-R_n$ групою; 5-6-членний гетероарил; тiazоламіно групу; C_1-C_8 алкільну групу, де алкільна група не обов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, C_1-C_4 алкокси, фенілокси, C_6-C_{10} арилу, $-C(O)-R_n$, $-O-C(O)-R_n$, гідрокси або аміно групи, не обов'язково заміщеної $-C(O)O-R_n$ групою; R_d являє собою водень; C_2-C_8 алкенільну групу; C_2-C_8 алкінільну групу; C_6-C_{10} арильну групу, де арил не обов'язково заміщений принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, нітро, C_1-C_6 алкілу, $-C(O)O-R_e$ або $-OR_e$; або C_1-C_8 алкільну групу, де алкільна група не обов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, C_1-C_4 алкілу, C_1-C_4 алкокси, фенілокси, C_6-C_{10} арилу, 5-6-членного гетероарилу, $-C(O)-R_n$, $-O-C(O)-R_n$ або гідрокси групи, де C_6-C_{10} арильна група не обов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену або галогеналкільної групи;

R_e являє собою водень; C_1-C_6 алкільну групу, де алкільна група не обов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену або алкокси групи; або C_6-C_{10} арильну групу, де арильна група не обов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену або алкокси групи;

R_f являє собою C_1-C_6 алкільну групу, не обов'язково заміщену принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, гідрокси, C_1-C_4 алкокси, ціано, C_6-C_{10} арилу або $-C(O)-R_n$ групи, де алкокси група може бути не обов'язково заміщеною принаймні однією з C_1-C_4 алкокси груп та арильна група може бути не обов'язково заміщеною принаймні однією групою, незалежно вибраною з га-

логену, гідрокси, C_1-C_4 алкокси, ціано або C_1-C_6 алкільної групи; та

R_n являє собою гідрокси, C_1-C_4 алкокси, аміно або C_1-C_6 алкільну групу.

44. Спосіб за п. 43, де сполука має EC_{50} менше, ніж 50 нМ для інгібування експресії VEGF, індукованої гіпоксією, в культивованих клітинах HeLa.

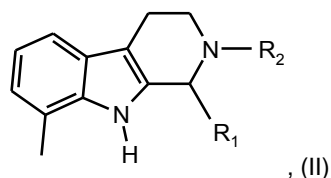
45. Спосіб за п. 43, де сполука інгібує виробництво судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) в твердій пухлині, вирощеній в експериментальній моделі на тварині.

46. Спосіб за п. 45, де тверда пухлина викликана у голої миші, інюльованої клітинами HT1080.

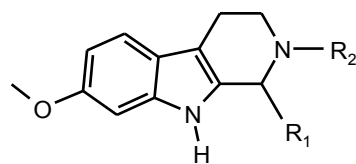
47. Спосіб за п. 43, де сполука інгібує зростання твердої пухлини в експериментальній моделі на тварині.

48. Спосіб за п. 47, де тверда пухлина викликана у голої миші, інюльованої клітинами HT1080.

49. Спосіб інгібування розвитку кровоносних судин у суб'єкта, що потребує цього, який включає введення антиангіогенної кількості сполуки формули II або формули III



, (II)



, (III)

або фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату, клатрату, поліморфу, рацемату або стереоізомера згаданої сполуки цьому суб'єкту;

де

R_1 являє собою гідроксильну групу; C_1-C_8 алкільну групу, не обов'язково заміщену алкілтіо групою, 5-10-членним гетероарилом, C_6-C_{10} арильною групою, не обов'язково заміщеною принаймні однією незалежно вибраною R_0 групою; C_2-C_8 алкінільну групу; C_2-C_8 алкенільну групу; 3-12-членну гетероциклічну групу, де гетероциклічна група не обов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, оксо, аміно, алкіламіно, ацетаміно, тіо або алкілтіо групи; 5-12-членну гетероарильну групу, де гетероарильна група не обов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, оксо, аміно, алкіламіно, ацетаміно, тіо або алкілтіо групи; або C_6-C_{10} арильну групу, не обов'язково заміщену принаймні однією незалежно вибраною R_0 групою;

R_0 являє собою галоген; ціано; нітро; сульфоніл, де сульфоніл не обов'язково заміщений C_1-C_6 алкілом або 3-10-членним гетероциклом; аміно групу, де аміно група не обов'язково заміщена $-C(O)-R_b$, $-C(O)O-R_b$, сульфонілом, алкілсульфонілом, 3-10-членною гетероциклічною групою, не обов'язково заміщеною $-C(O)O-R_n$; алкіламіно; ацетамід; 5-6-членний гетероцикл; 5-6-членний гетероарил; C_1-C_6 алкільну групу, де алкільна група не обов'язково

заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з гідрокси, галогену, аміно або 3-12-членної гетероциклічної групи, де аміно група та гетероциклічна група необов'язково заміщені принаймні однією групою, незалежно вибраною з C_1 - C_4 алкільної групи, де C_1 - C_4 алкільна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з C_1 - C_4 алкокси групи, аміно групи, алкіламіно групи або 5-10-членної гетероциклічної групи; $-C(O)-R_n$ групу або $-OR_a$ групу; R_a являє собою водень; C_2 - C_8 алкілен; $-C(O)O-R_b$ групу; C_1 - C_8 алкіл, де алкільна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з гідрокси, галогену, C_1 - C_4 алкокси, аміно, алкіламіно, ацетаміду, $-C(O)-R_b$, $-C(O)O-R_b$, C_6 - C_{10} арилу, 3-12-членного гетероциклу або 5-12-гетероарильної групи, де алкіламіно необов'язково заміщена гідрокси, C_1 - C_4 алкокси або $-OR_a$ групою; R_b являє собою гідрокси; аміно; алкіламіно, де алкіламіно необов'язково заміщений гідрокси, аміно, алкіламіно, C_1 - C_4 алкокси, 3-12-членним гетероциклом, необов'язково заміщеним принаймні однією групою, незалежно вибраною з C_1 - C_6 алкілу, оксо, $-C(O)O-R_n$ або 5-12-членного гетероарила, необов'язково заміщеного C_1 - C_4 алкілом; C_1 - C_4 алкокси; C_2 - C_8 алкеніл; C_2 - C_8 алкініл; C_6 - C_{10} арил, де арил необов'язково заміщений принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену або C_1 - C_4 алкокси; 5-12-членний гетероарил; 3-12-членну гетероциклічну групу, де гетероцикл необов'язково заміщений принаймні однією групою, незалежно вибраною з ацетаміду, $-C(O)O-R_n$, 5-6-членного гетероциклу або C_1 - C_6 алкілу, необов'язково заміщеного гідрокси, C_1 - C_4 алкокси, аміно групою або алкіламіно групою; або C_1 - C_8 алкіл, де алкіл необов'язково заміщений принаймні однією групою, незалежно вибраною з C_1 - C_4 алкокси, C_6 - C_{10} арилу, аміно або 3-12-членної гетероциклічної групи, де аміно та гетероциклічні групи необов'язково заміщені принаймні однією групою, незалежно вибраною з C_1 - C_6 алкілу, оксо або $-C(O)O-R_n$ групи; R_2 являє собою водень; гідрокси; 5-10-членну гетероарильну групу; C_1 - C_8 алкільну групу, де алкільна група необов'язково заміщена гідрокси, C_1 - C_4 алкокси, 3-10-членним гетероциклом, 5-10-членним гетероарилом або C_6 - C_{10} арильною групою; $-C(O)-R_c$ групу; $-C(O)O-R_d$ групу; $-C(O)-NH-R_d$ групу; $-C(S)-NH-R_d$ групу; $-C(S)-O-R_e$ групу; $-S(O_2)-R_e$ групу; $-C(NR_e)-S-R_e$ групу або $-C(S)-S-R_f$ групу; R_c являє собою водень; аміно, де аміно група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з C_1 - C_6 алкільної або C_6 - C_{10} арильної групи; C_6 - C_{10} арил, де арил необов'язково заміщений принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, галогеналкілу, гідрокси, C_1 - C_4 алкокси або C_1 - C_6 алкільної групи; $-C(O)-R_n$; 5-6-членний гетероцикл, де гетероцикл необов'язково заміщений $-C(O)-R_n$ групою; 5-6-

членний гетероарил; тiazоламіно групу; C_1 - C_8 алкільну групу, де алкільна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, C_1 - C_4 алкокси, фенілокси, C_6 - C_{10} арилу, $-C(O)-R_n$, $-O-C(O)-R_n$, гідрокси або аміно групи, необов'язково заміщеної $-C(O)O-R_n$ групою; R_d являє собою водень; C_2 - C_8 алкенільну групу; C_2 - C_8 алкінільну групу; C_6 - C_{10} арильну групу, де арил необов'язково заміщений принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, нітро, C_1 - C_6 алкілу, $-C(O)O-R_e$ або $-OR_e$; або C_1 - C_8 алкільну групу, де алкільна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, C_1 - C_4 алкілу, C_1 - C_4 алкокси, фенілокси, C_6 - C_{10} арилу, 5-6-членного гетероарила, $-C(O)-R_n$, $-O-C(O)-R_n$ або гідрокси групи, де C_6 - C_{10} арильна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену або галогеналкільної групи;

R_e являє собою водень; C_1 - C_6 алкільну групу, де алкільна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену або алкокси групи; або C_6 - C_{10} арильну групу, де арильна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену або алкокси групи;

R_f являє собою C_1 - C_6 алкільну групу, необов'язково заміщену принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, гідрокси, C_1 - C_4 алкокси, ціано, C_6 - C_{10} арилу або $-C(O)-R_n$ групи, де алкокси група може бути необов'язково заміщеною принаймні однією з C_1 - C_4 алкокси груп та арильна група може бути необов'язково заміщеною принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, гідрокси, C_1 - C_4 алкокси, ціано або C_1 - C_6 алкільної групи; та

R_n являє собою гідрокси, C_1 - C_4 алкокси, аміно або C_1 - C_6 алкільну групу.

50. Спосіб за п. 49, де сполука має EC_{50} менше, ніж 50 нМ для інгібування експресії VEGF, індукованої гіпоксією, в культивованих клітинах HeLa.

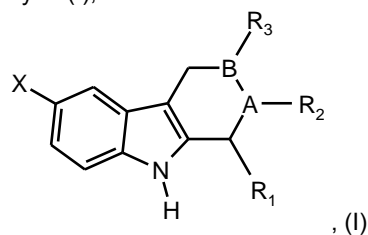
51. Спосіб за п. 49, де сполука інгібує виробництво судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) в твердій пухлині, вирощеній в експериментальній моделі на тварині.

52. Спосіб за п. 51, де тверда пухлина викликана у голої миші, інюльованої клітинами HT1080.

53. Спосіб за п. 49, де сполука інгібує зростання твердої пухлини в експериментальній моделі на тварині.

54. Спосіб за п. 53, де тверда пухлина викликана у голої миші, інюльованої клітинами HT1080.

55. Фармацевтична композиція, яка включає: (i) фармацевтичний агент, що складається практично з (S) ізомера у місці приєднання R_1 сполуки формули (I),



або фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольовату, клатрату згаданої сполуки, та (ii) фармацевтично прийнятний ексципієнт;

де

X являє собою водень; C_1-C_6 алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома галогенами; гідроксильну групу; галоген; C_1-C_5 алкокси групу, необов'язково заміщену C_6-C_{10} арильною групою;

A являє собою CH або N ;

B являє собою CH або N , за умови, що принаймні один з A або B являє собою N , та що, коли A являє собою N , B являє собою CH ;

R_1 являє собою гідроксильну групу; C_1-C_8 алкільну групу, необов'язково заміщену алкілтіо групою, 5-10-членним гетероарилом, C_6-C_{10} арильною групою, необов'язково заміщеною принаймні однією незалежно вибраною R_0 групою; C_2-C_8 алкієнільну групу; C_2-C_8 алкінільну групу; 3-12-членну гетероциклічну групу, де гетероциклічна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, оксо, аміно, алкіламіно, ацетаміно, тіо або алкілтіо групи; 5-12-членну гетероарильну групу, де гетероарильна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, оксо, аміно, алкіламіно, ацетаміно, тіо або алкілтіо групи; або C_6-C_{10} арильну групу, необов'язково заміщену принаймні однією незалежно вибраною R_0 групою;

R_0 являє собою галоген; ціано; нітро; сульфоніл, де сульфоніл необов'язково заміщений C_1-C_6 алкілом або 3-10-членним гетероциклом; аміно групу, де аміно група необов'язково заміщена C_1-C_6 алкілом, $-C(O)-R_b$, $-C(O)O-R_b$, сульфонілом, алкілсульфонілом, 3-10-членною гетероциклічною групою, необов'язково заміщеною $-C(O)O-R_n$; $-C(O)-NH-R_b$; 5-6-членний гетероцикл; 5-6-членний гетероарил; C_1-C_6 алкільну групу, де алкільна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з гідроксилу, галогену, аміно або 3-12-членної гетероциклічної групи, де аміно група та гетероциклічна група необов'язково заміщені принаймні однією групою, незалежно вибраною з C_1-C_4 алкільної групи, де C_1-C_4 алкільна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з C_1-C_4 алкокси групи, аміно групи, алкіламіно групи або 5-10-членної гетероциклічної групи; $-C(O)-R_n$ групу або $-OR_a$ групу;

R_a являє собою водень; C_2-C_8 алкілен; $-C(O)O-R_b$ групу; $-C(O)-NH-R_b$; C_1-C_8 алкіл, де алкільна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з гідроксилу, галогену, C_1-C_4 алкокси, аміно, алкіламіно, ацетаміду, $-C(O)-R_b$, $-C(O)O-R_b$, C_6-C_{10} арилу, 3-12-членного гетероциклу або 5-12-гетероарильної групи, де алкіламіно необов'язково заміщеною гідроксильною групою, C_1-C_4 алкокси або 5-12-членним гетероарилом, необов'язково заміщеним C_1-C_4 алкілом, де ацетамід необов'язково заміщений C_1-C_4 алкокси, сульфонілом або алкілсульфонілом, а також де гетероциклічна група необов'язково заміщена C_1-C_4 алкілом, необов'язково заміщеним гідроксильною групою, $-C(O)-R_n$, $-C(O)O-R_n$ або оксо групою;

R_b являє собою гідроксил; аміно; алкіламіно, де алкіламіно необов'язково заміщений гідроксильною групою, C_1-C_4 алкокси, 3-12-членним гетероциклом, необов'язково заміщеним принаймні однією групою, незалежно вибраною з C_1-C_6 алкілу, оксо, $-C(O)O-R_n$ або 5-12-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного C_1-C_4 алкілом; C_1-C_4 алкокси; C_2-C_8 алкеніл; C_2-C_8 алкініл; C_6-C_{10} арил, де арил необов'язково заміщений принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену або C_1-C_4 алкокси; 5-12-членний гетероарил; 3-12-членну гетероциклічну групу, де гетероцикл необов'язково заміщений принаймні однією групою, незалежно вибраною з ацетаміду, $-C(O)O-R_n$, 5-6-членного гетероциклу або C_1-C_6 алкілу, необов'язково заміщеного гідроксильною групою, C_1-C_4 алкокси, аміно групою або алкіламіно групою; або C_1-C_8 алкіл, де алкіл необов'язково заміщений принаймні однією групою, незалежно вибраною з C_1-C_4 алкокси, C_6-C_{10} арилу, аміно або 3-12-членної гетероциклічної групи, де аміно та гетероциклічні групи необов'язково заміщені принаймні однією групою, незалежно вибраною з C_1-C_6 алкілу, оксо або $-C(O)O-R_n$ групи;

R_2 являє собою водень; гідроксил; 5-10-членну гетероарильну групу; C_1-C_8 алкільну групу, де алкільна група необов'язково заміщена гідроксильною групою, C_1-C_4 алкокси, 3-10-членним гетероциклом, 5-10-членним гетероарилом або C_6-C_{10} арильною групою; $-C(O)-R_c$ групу; $-C(O)O-R_d$ групу; $-C(O)-N(R_dR_d)$ групу; $-C(S)-N(R_dR_d)$ групу; $-C(S)-O-R_e$ групу; $-S(O_2)-R_e$ групу; $-C(NR_e)-S-R_e$ групу або $-C(S)-S-R_f$ групу;

R_c являє собою водень; аміно, де аміно група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з C_1-C_6 алкільної або C_6-C_{10} арильної групи; C_6-C_{10} арил, де арил необов'язково заміщений принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, галогеналкілу, гідроксилу, C_1-C_4 алкокси або C_1-C_6 алкільної групи; $-C(O)-R_n$; 5-6-членний гетероцикл, де гетероцикл необов'язково заміщений $-C(O)-R_n$ групою; 5-6-членний гетероарил; тiazоламіно групу; C_1-C_8 алкільну групу, де алкільна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, C_1-C_4 алкокси, фенілокси, C_6-C_{10} арилу, $-C(O)-R_n$, $-O-C(O)-R_n$, гідроксилу або аміно групи, необов'язково заміщеною $-C(O)O-R_n$ групою;

R_d являє собою незалежно водень; C_2-C_8 алкенільну групу; C_2-C_8 алкінільну групу; C_6-C_{10} арильну групу, де арил необов'язково заміщений принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, C_1-C_6 алкілу, $-C(O)O-R_e$ або $-OR_e$; або C_1-C_8 алкільну групу, де алкільна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, C_1-C_4 алкілу, C_1-C_4 алкокси, фенілокси, C_6-C_{10} арилу, 5-6-членного гетероарилу, $-C(O)-R_n$, $-O-C(O)-R_n$ або гідроксильної групи, де C_6-C_{10} арильна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену або галогеналкільної групи;

R_e являє собою водень; C_1-C_6 алкільну групу, де алкільна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену

або алкокси групи; або C_6-C_{10} арильну групу, де арильна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену або алкокси групи;

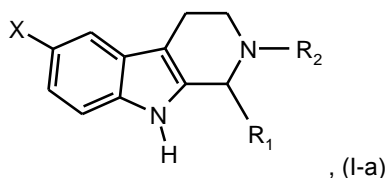
R_i являє собою C_1-C_6 алкільну групу, необов'язково заміщену принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, гідроксилу, C_1-C_4 алкокси, ціано, C_6-C_{10} арилу або $-C(O)-R_n$ групи, де алкокси група може бути необов'язково заміщеною принаймні однією з C_1-C_4 алкокси груп та арильна група може бути необов'язково заміщеною принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, гідроксилу, C_1-C_4 алкокси, ціано або C_1-C_6 алкільної групи;

R_n являє собою гідроксил, C_1-C_4 алкокси, аміно або C_1-C_6 алкільну групу;

R_3 являє собою водень або $-C(O)-R_g$; та

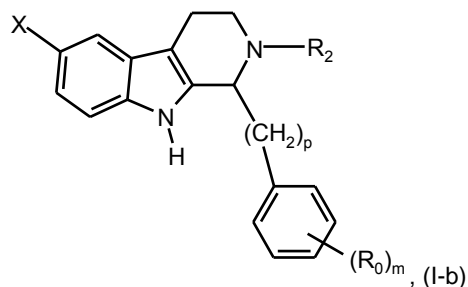
R_g являє собою гідроксильну групу; аміно групу, де аміно група необов'язково заміщена C_6-C_{10} циклоалкільною групою або 5-10-членною гетероарильною групою; або 5-10-членну гетероциклічну групу, де гетероциклічна група необов'язково заміщена $-C(O)-R_n$ групою.

56. Фармацевтична композиція за п. 55, де вказана сполука являє собою сполуку формули (I-a)



або фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват або клатрат згаданої сполуки.

57. Фармацевтична композиція за п. 55, де вказана сполука являє собою сполуку формули (I-b)



або фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват або клатрат згаданої сполуки;

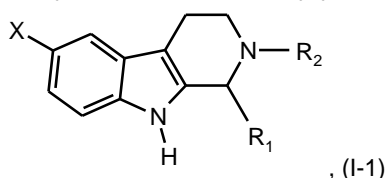
де:

X являє собою галоген;

m являє собою 0, 1, 2 або 3; та

p являє собою 0, 1, 2 або 3.

58. Фармацевтична композиція за п. 55, де вказана сполука являє собою сполуку формули (I-1)



або фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват або клатрат згаданої сполуки;

де

X являє собою водень; гідроксильну групу; галоген; C_1-C_4 алкіл; C_1-C_5 алкокси, необов'язково заміщений C_6-C_8 арильною групою;

R_1 являє собою гідроксильну групу; C_1-C_8 алкільну групу, необов'язково заміщену C_6-C_8 арильною групою, де C_6-C_8 арильна група необов'язково заміщена принаймні однією R_0 групою; гетероциклічну групу; гетероарильну групу та C_6-C_8 арильну групу, необов'язково заміщену принаймні однією R_0 групою;

R_0 являє собою галоген; C_1-C_6 алкіл, необов'язково заміщений однією або декількома галогеновими групами; ціано групу; нітро групу; аміно групу; аміноалкільну групу; ацетамідну групу; імідазольну групу або OR_a ;

R_a являє собою водень; C_1-C_6 алкіл, необов'язково заміщений гетероциклічною групою або C_6-C_8 арильною групою; або $-C(O)O-R_b$;

R_b являє собою C_1-C_4 алкільну групу;

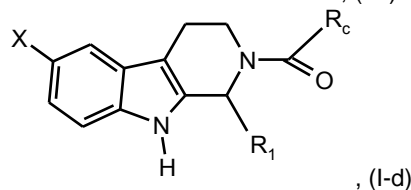
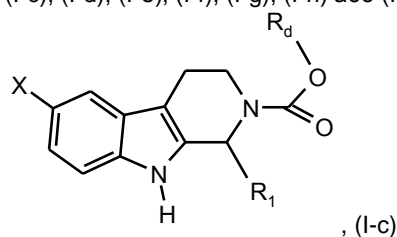
R_2 являє собою водень; гідроксил; гетероарильну групу; C_1-C_8 алкільну групу, необов'язково заміщену алкокси, гідроксильною, гетероарилом або C_6-C_8 арильною групою; $-C(O)-R_c$ групу; $-C(O)O-R_d$ групу; $-C(O)NH-R_d$ групу; $-C(S)NH-R_d$ групу; $-S(O_2)-R_e$ групу або трет-бутиловий естер (1S)-ізопропіл-карбамінової кислоти;

R_c являє собою водень; 4-морфолінільну групу; тіазоламіно групу; піперазинільну групу, необов'язково заміщену $-C(O)CH_3$ групою; C_1-C_6 алкільну групу, необов'язково заміщену галогеном, алкокси або гідроксильною групою;

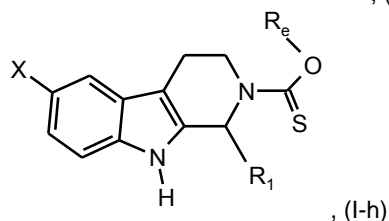
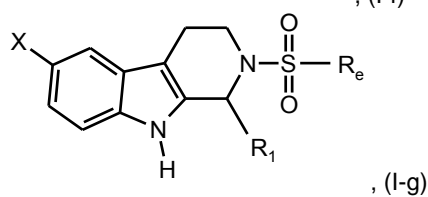
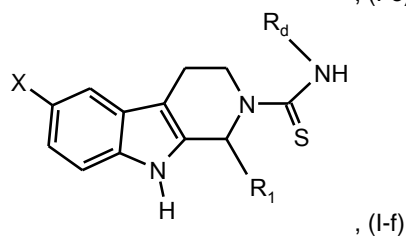
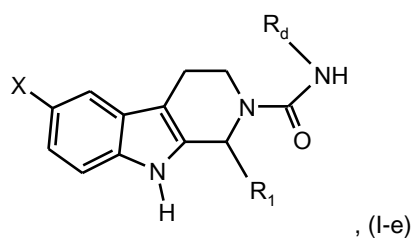
R_d являє собою водень; бензильну групу; C_1-C_8 алкільну групу, необов'язково заміщену галогеном або алкокси групою; C_6-C_8 арильну групу, необов'язково заміщену принаймні однією групою, вибраною з галогену, C_1-C_5 алкілу, $-C(O)OR_e$ або OR_e ; та

R_e являє собою водень; C_1-C_6 алкільну групу, необов'язково заміщену принаймні однією групою, вибраною з галогену або алкокси групи; або C_6-C_8 арильну групу.

59. Фармацевтична композиція за п. 55, де вказана сполука являє собою сполуку, вибрану з формул (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h) або (I-i)

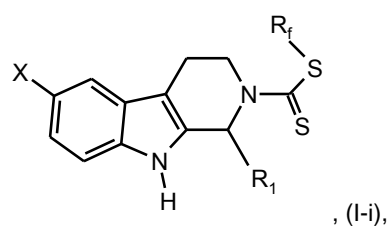


31



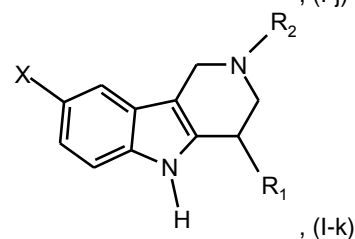
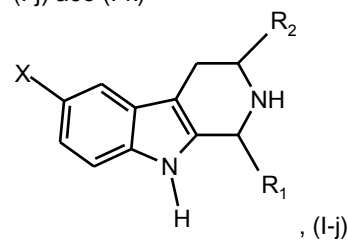
92317

32



або фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват або клатрат згаданої сполуки.

60. Фармацевтична композиція за п. 55, де вказана сполука являє собою сполуку, вибрану з формул (I-j) або (I-k)



або фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват або клатрат згаданої сполуки.

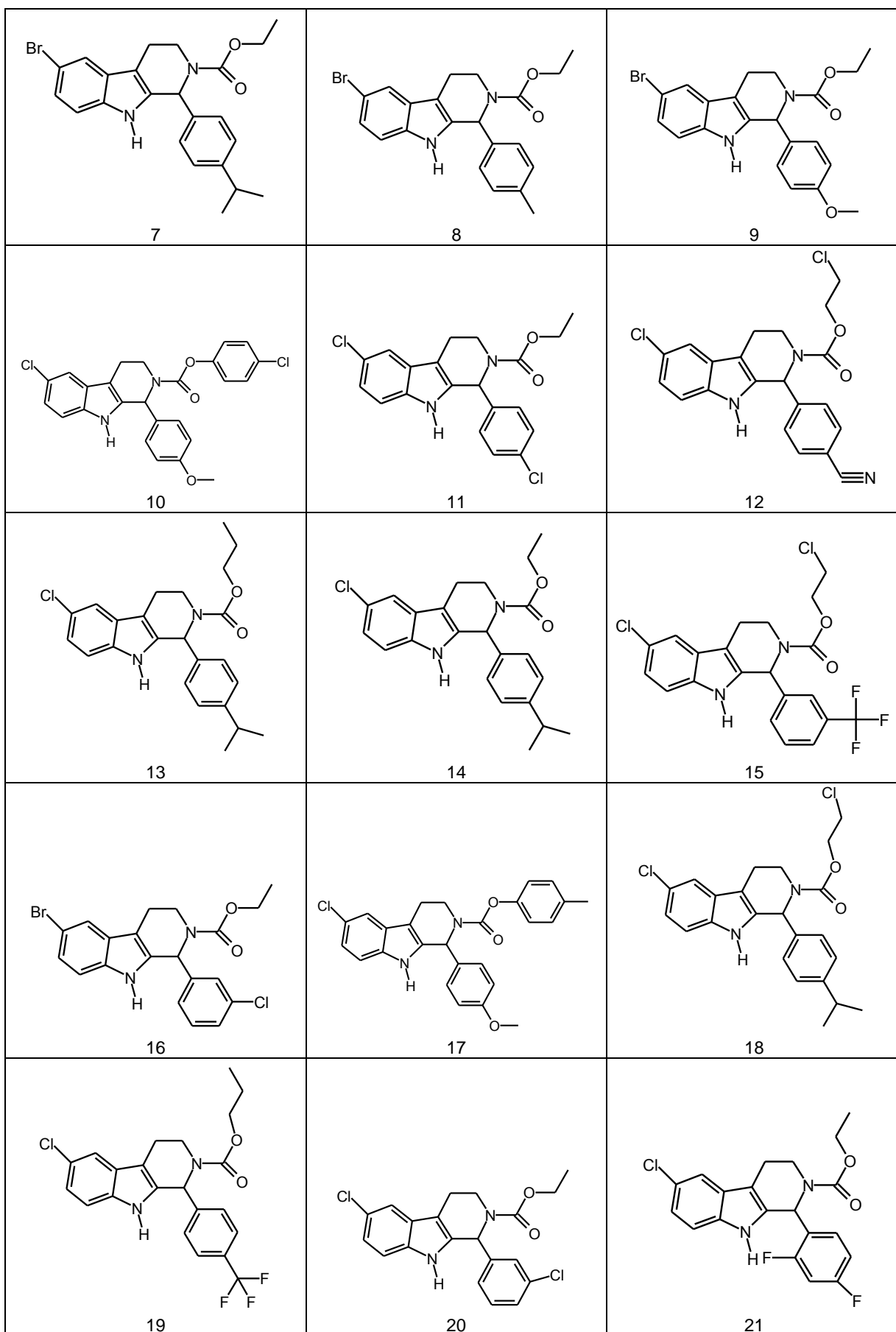
61. Сполука, що має структуру, вибрану з групи, що складається з:

<p>1</p>	<p>2</p>	<p>3</p>
<p>4</p>	<p>5</p>	<p>6</p>

33

92317

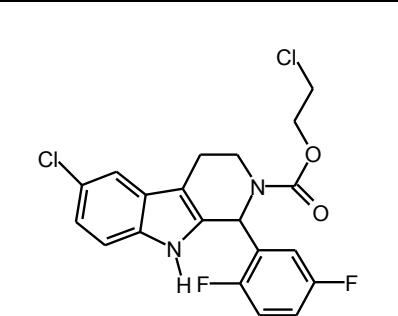
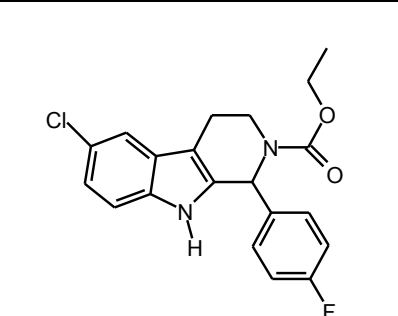
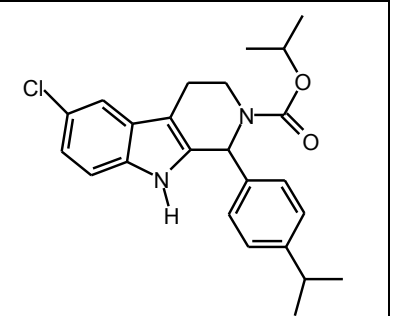
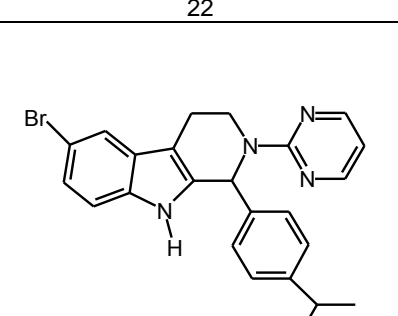
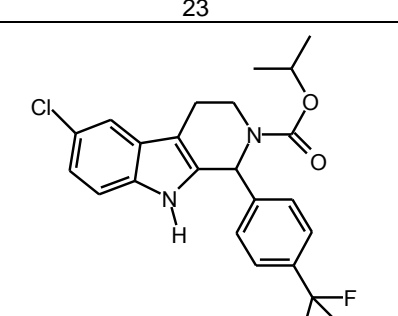
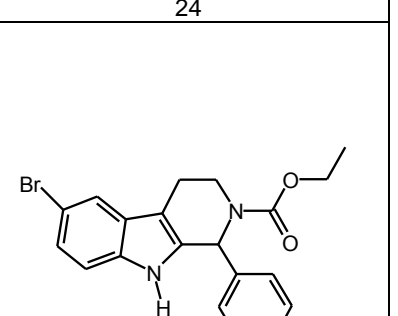
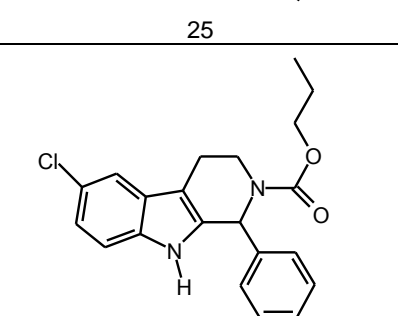
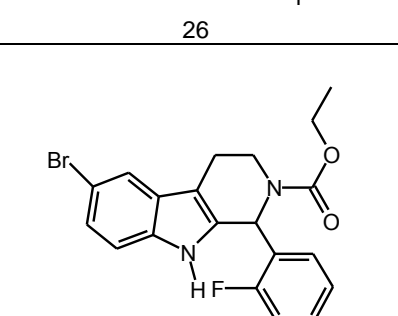
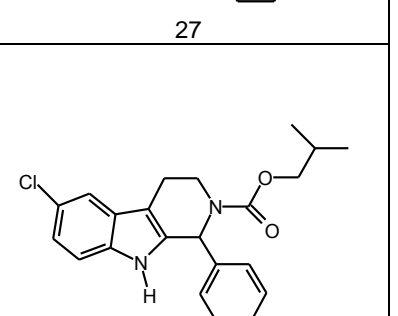
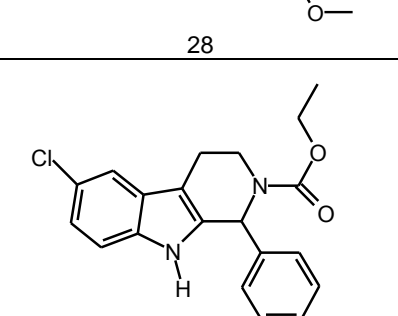
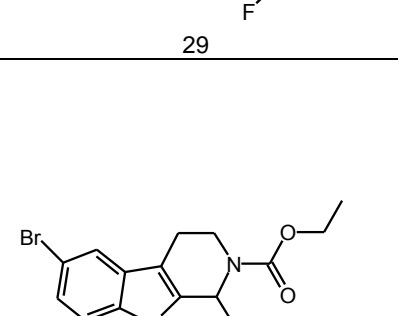
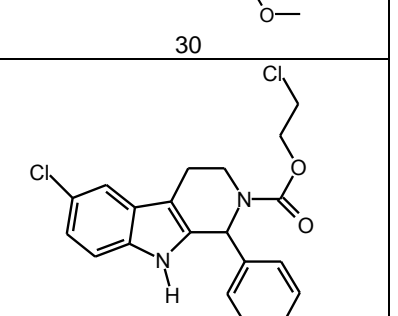
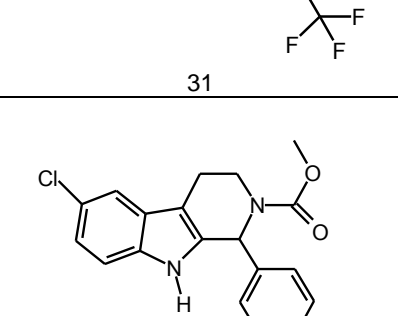
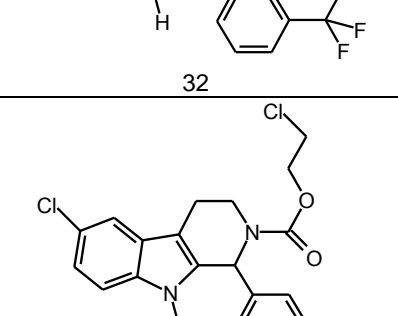
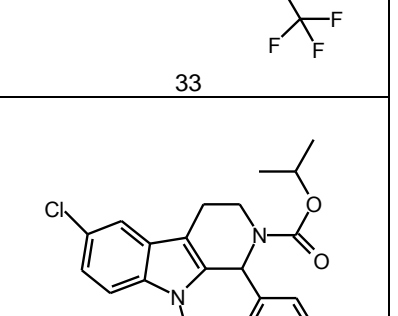
34



35

92317

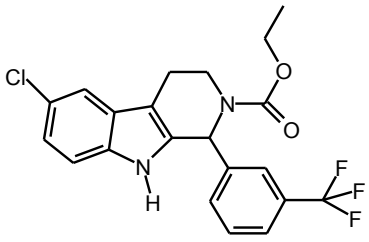
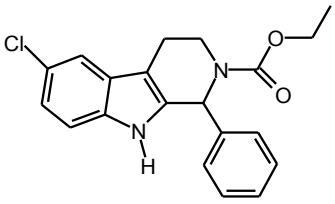
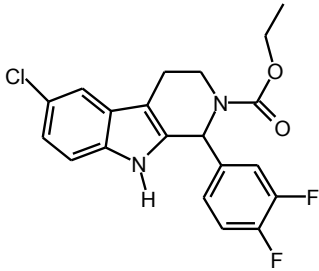
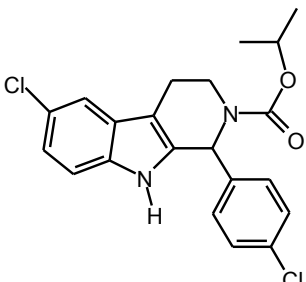
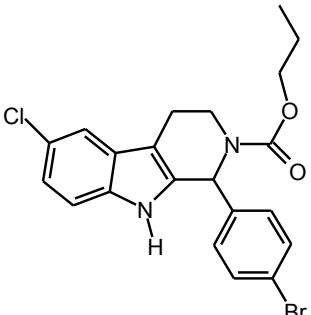
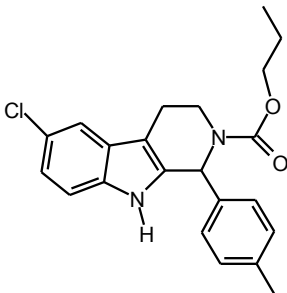
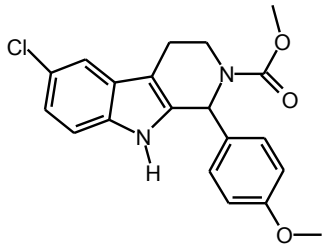
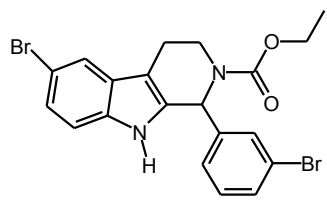
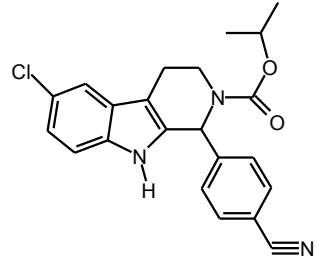
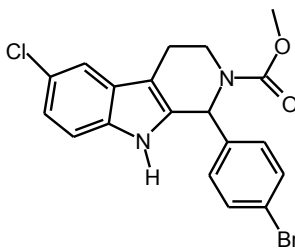
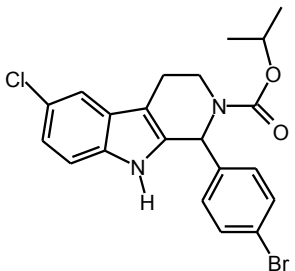
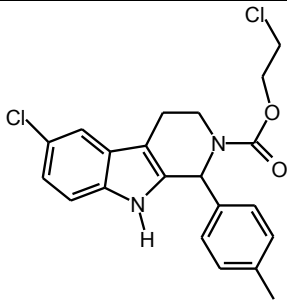
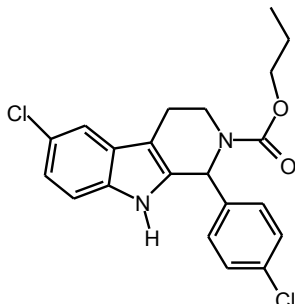
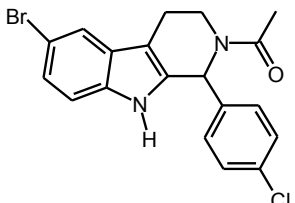
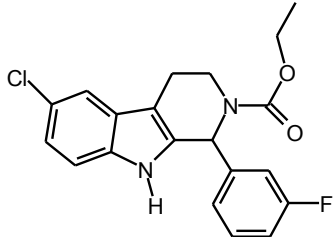
36

 <p>22</p>	 <p>23</p>	 <p>24</p>
 <p>25</p>	 <p>26</p>	 <p>27</p>
 <p>28</p>	 <p>29</p>	 <p>30</p>
 <p>31</p>	 <p>32</p>	 <p>33</p>
 <p>34</p>	 <p>35</p>	 <p>36</p>

37

92317

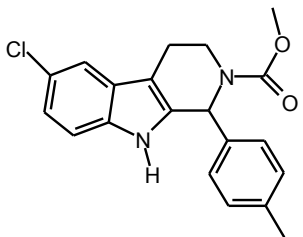
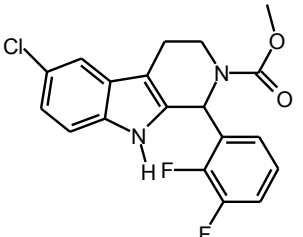
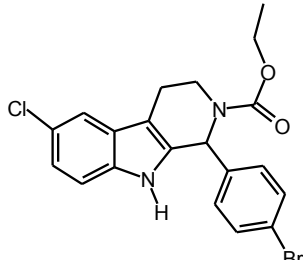
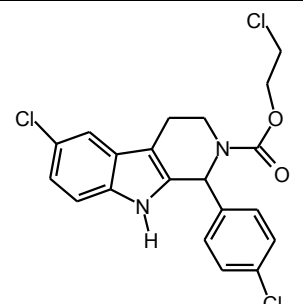
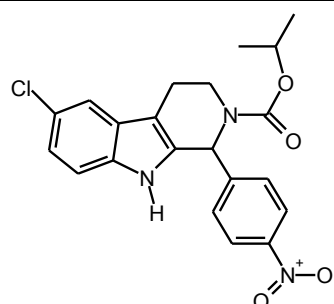
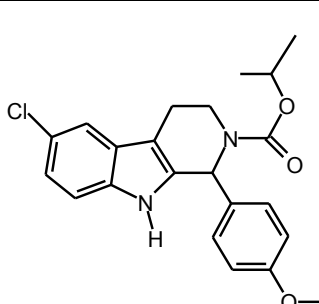
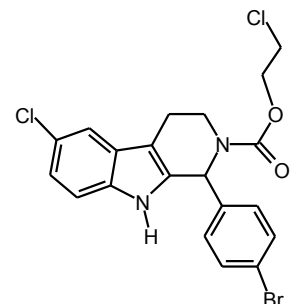
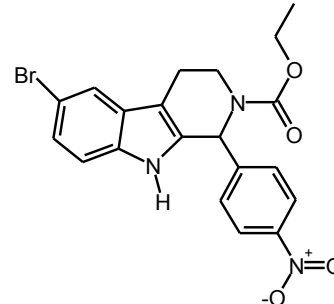
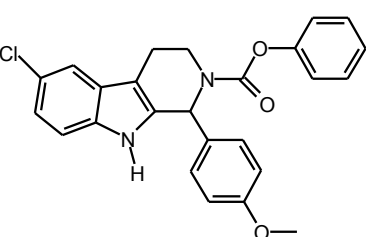
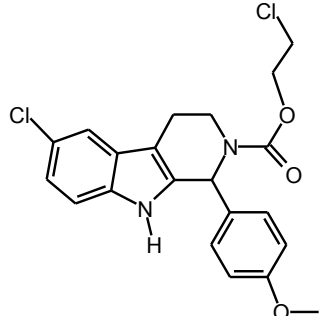
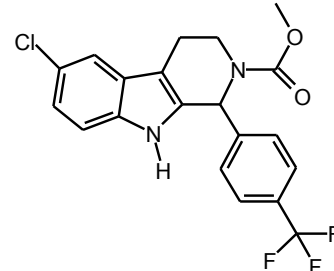
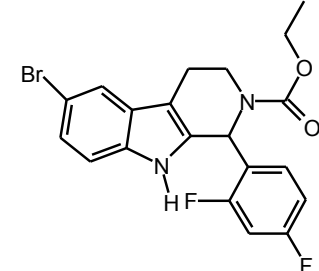
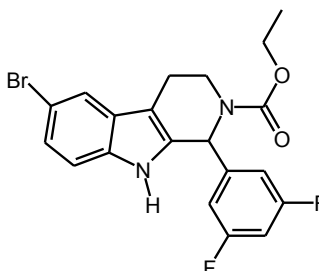
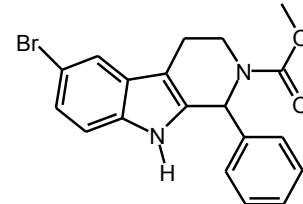
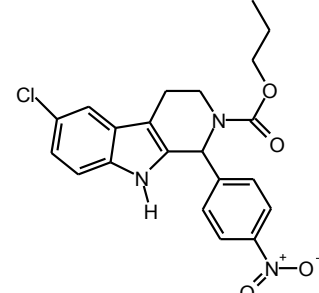
38

 37	 38	 39
 40	 41	 42
 43	 44	 45
 46	 47	 48
 49	 50	 51

39

92317

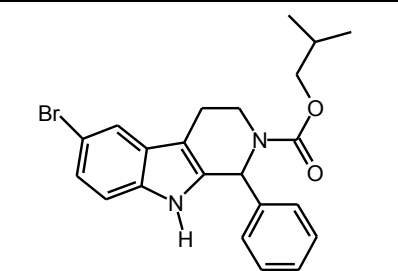
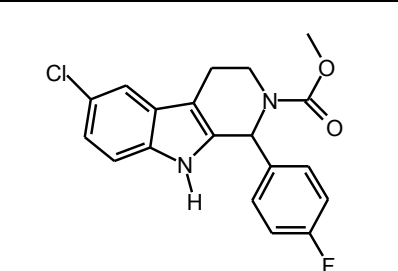
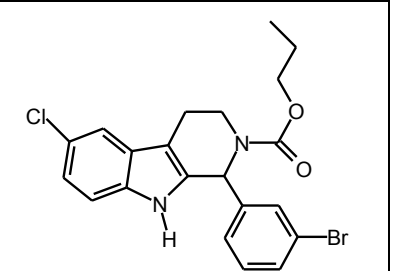
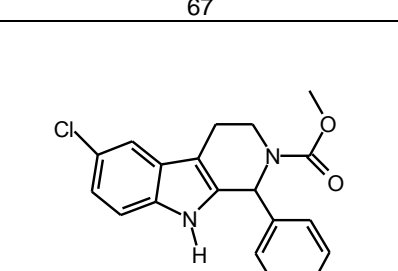
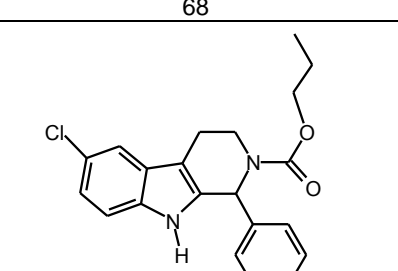
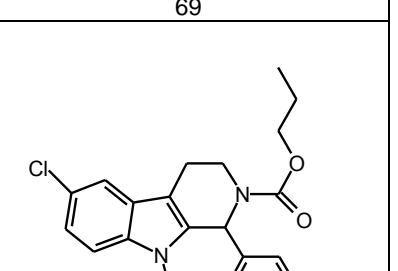
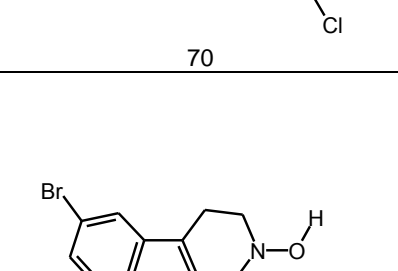
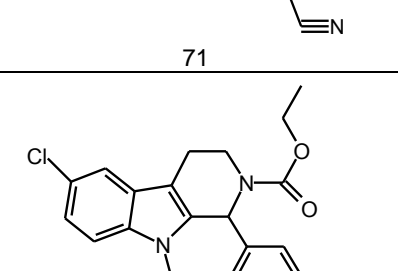
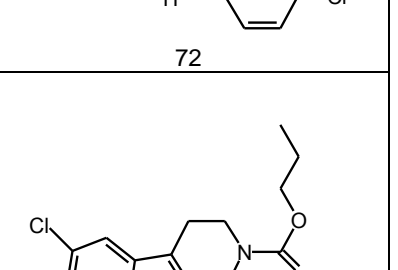
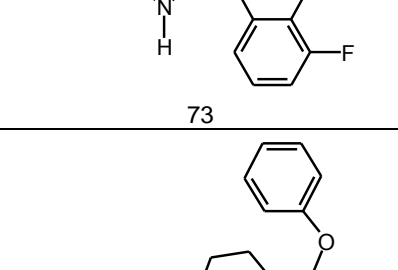
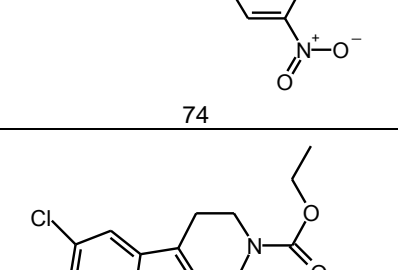
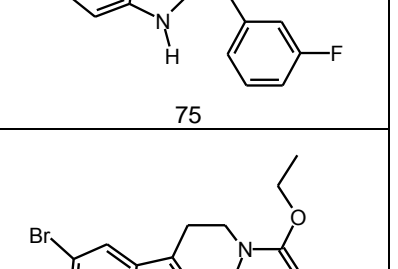
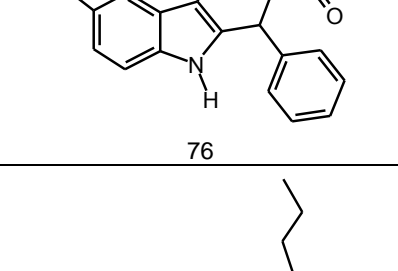
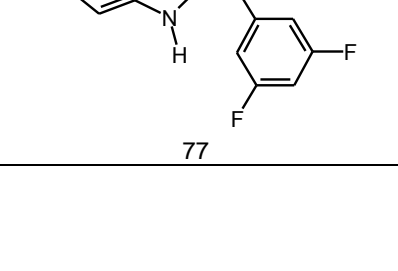
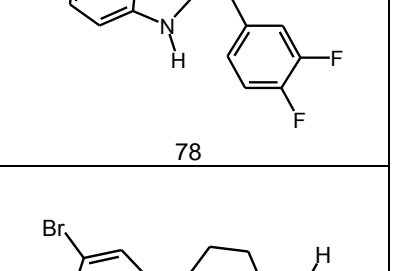
40

 52	 53	 54
 55	 56	 57
 58	 59	 60
 61	 62	 63
 64	 65	 66

41

92317

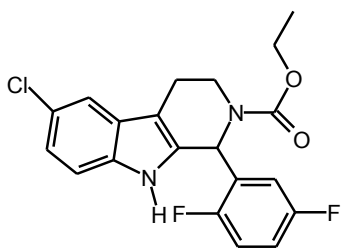
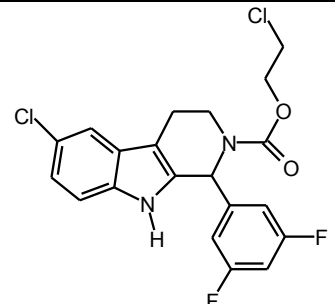
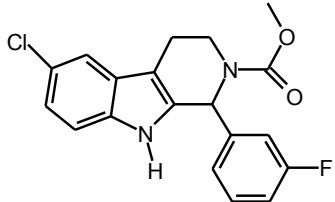
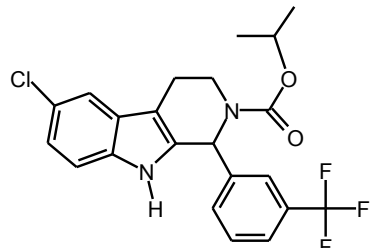
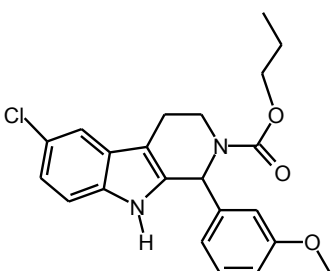
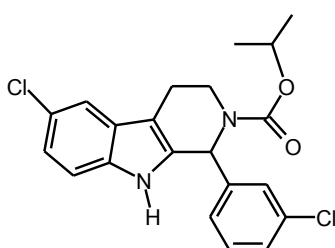
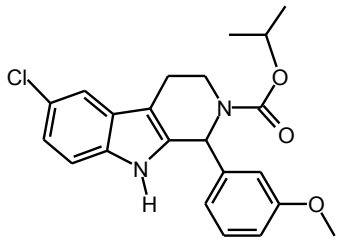
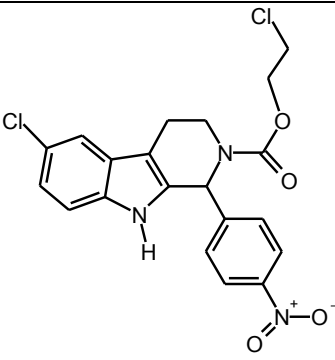
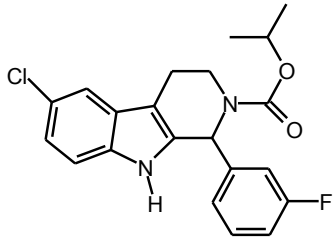
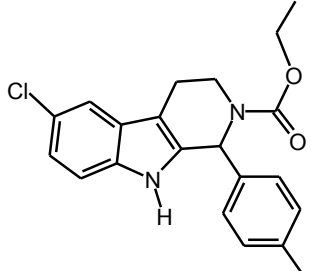
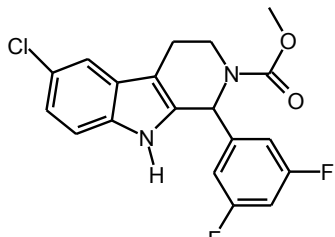
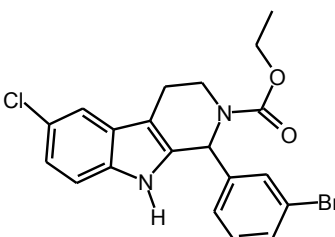
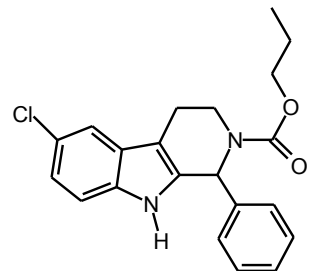
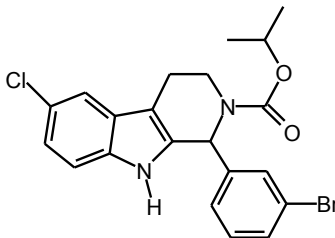
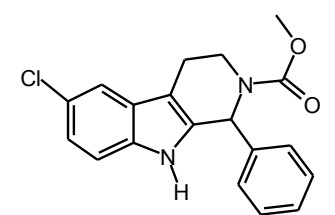
42

 67	 68	 69
 70	 71	 72
 73	 74	 75
 76	 77	 78
 79	 80	 81

43

92317

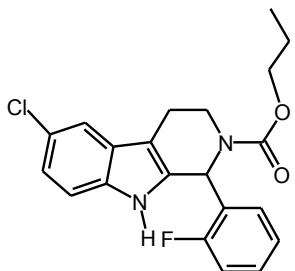
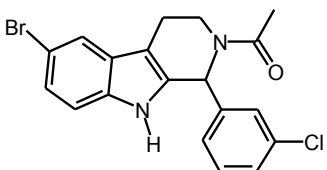
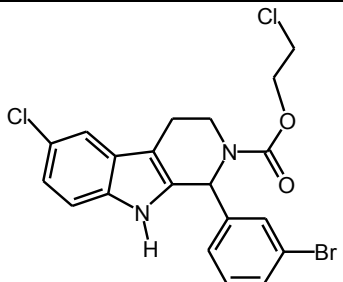
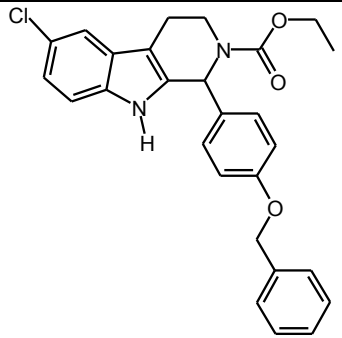
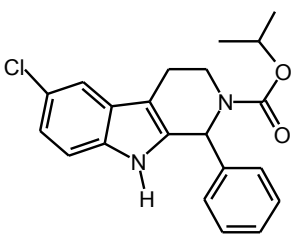
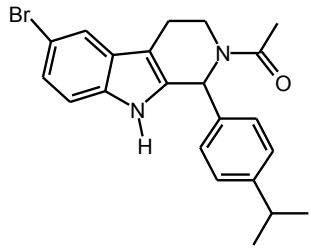
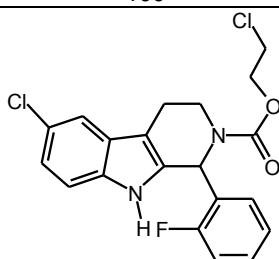
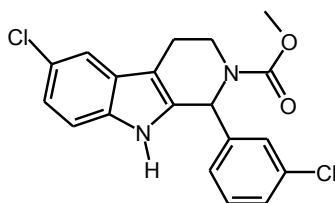
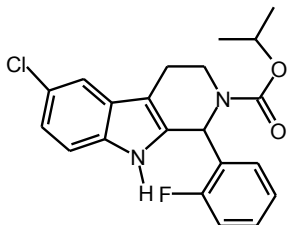
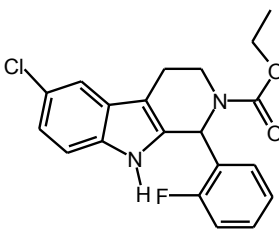
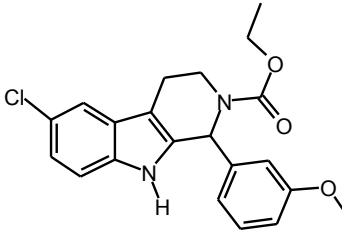
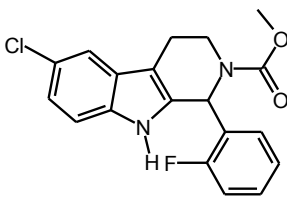
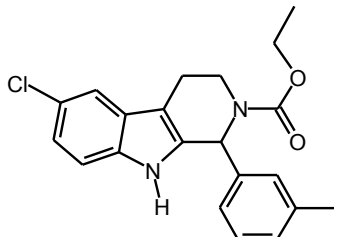
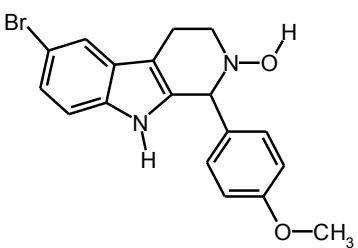
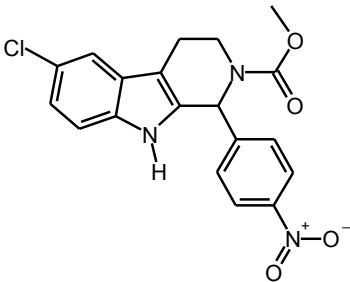
44

 82	 83	 84
 85	 86	 87
 88	 89	 90
 91	 92	 93
 94	 95	 96

45

92317

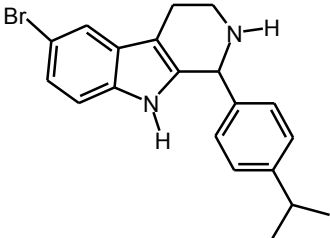
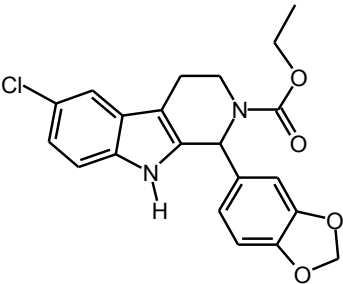
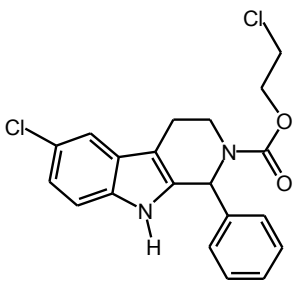
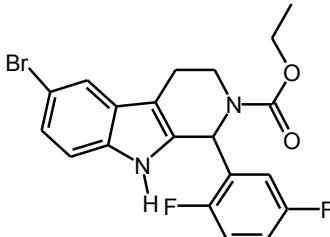
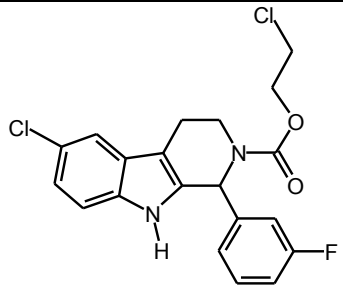
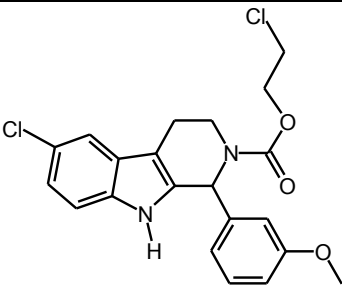
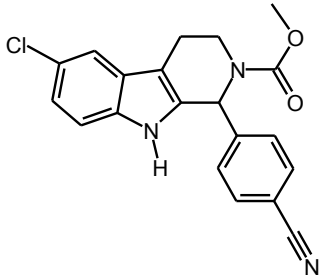
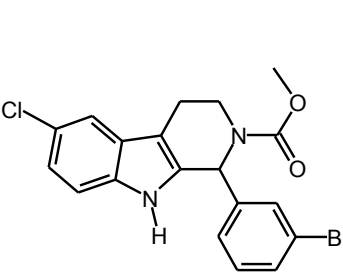
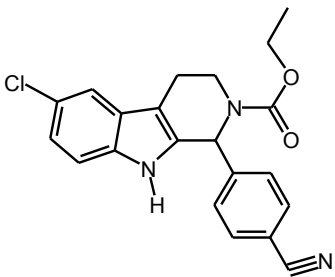
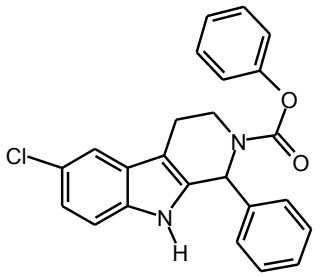
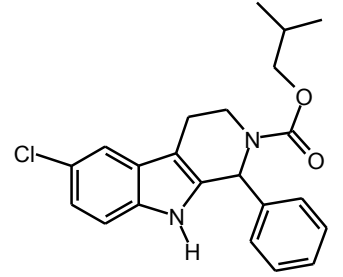
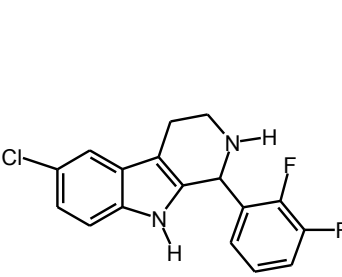
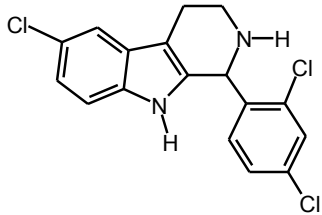
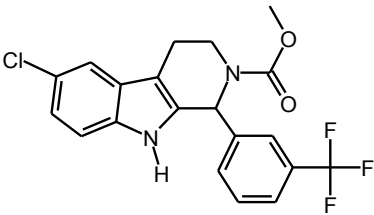
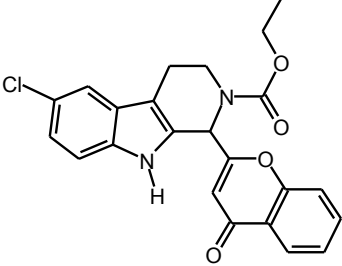
46

 97	 98	 99
 100	 101	 102
 103	 104	 105
 106	 107	 108
 109	 110	 111

47

92317

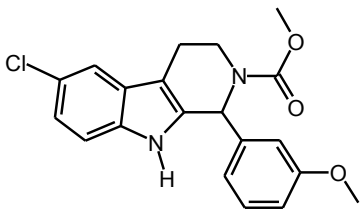
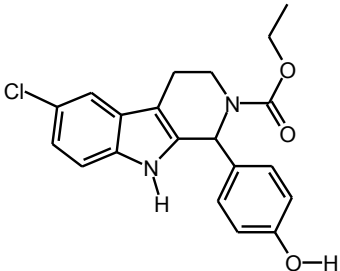
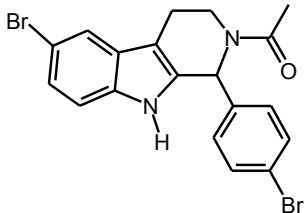
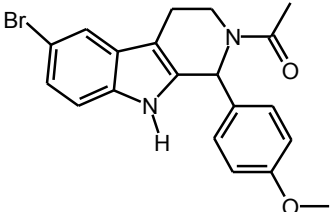
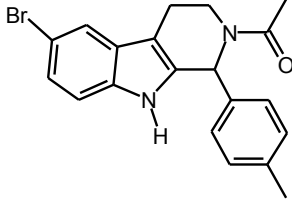
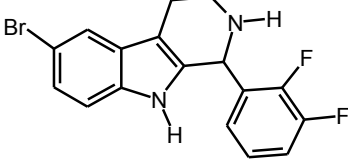
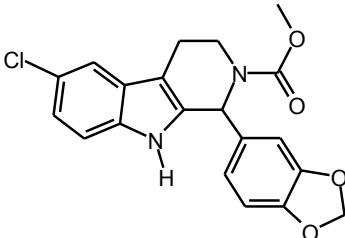
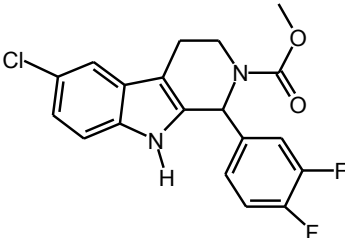
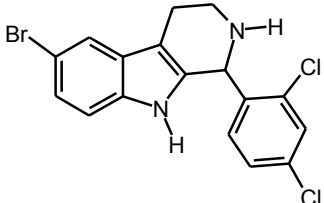
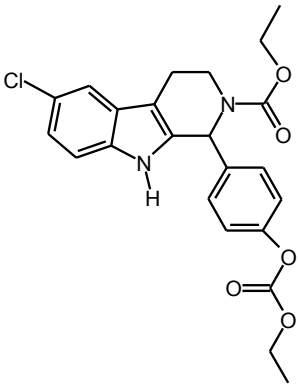
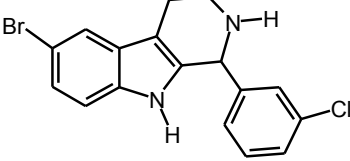
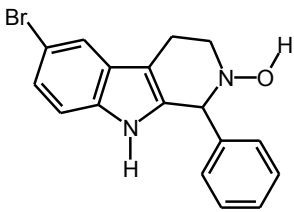
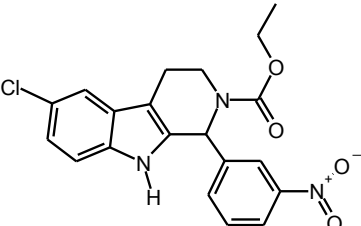
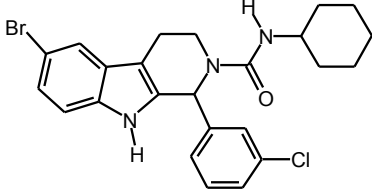
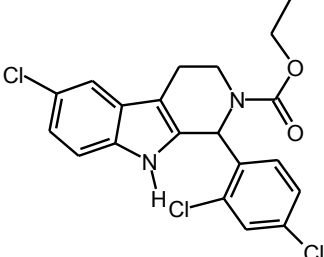
48

 112	 113	 114
 115	 116	 117
 118	 119	 120
 121	 122	 123
 124	 125	 126

49

92317

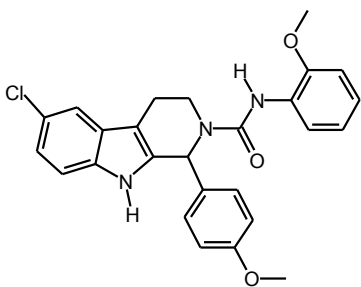
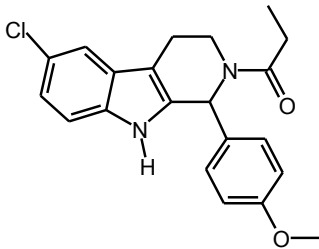
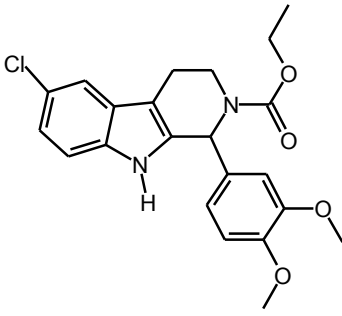
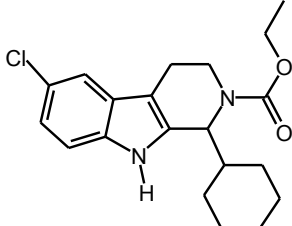
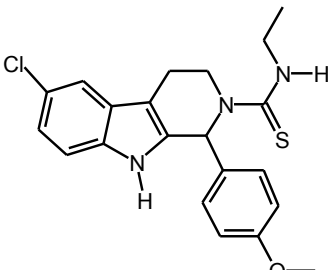
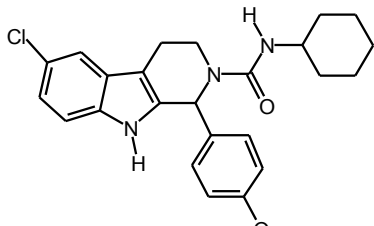
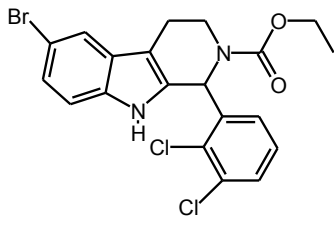
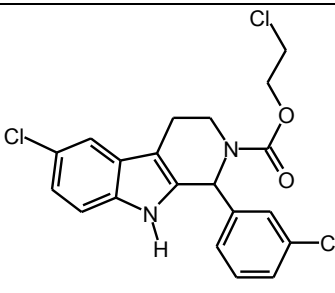
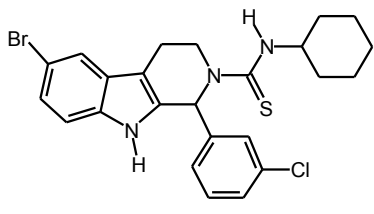
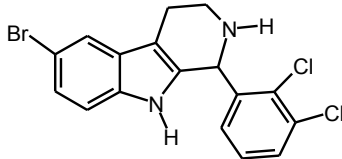
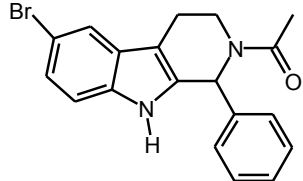
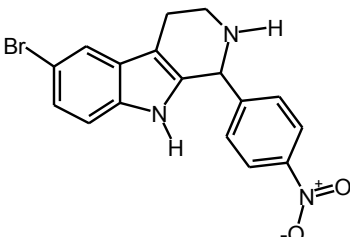
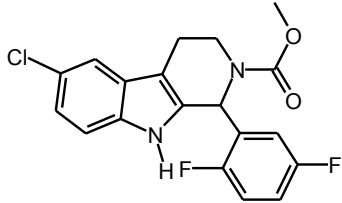
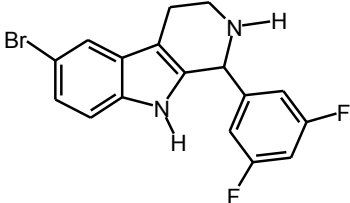
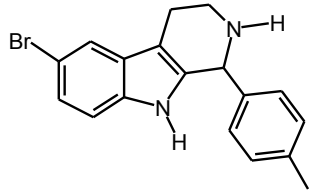
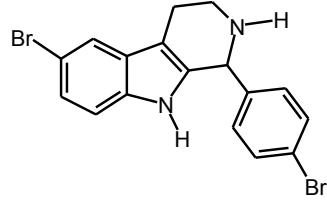
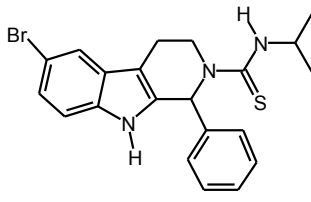
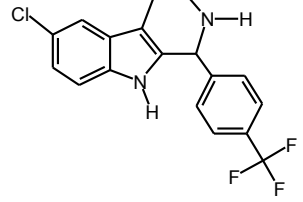
50

 127	 128	 129
 130	 131	 132
 133	 134	 135
 136	 137	 138
 139	 140	 141

51

92317

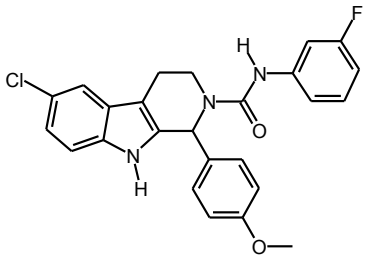
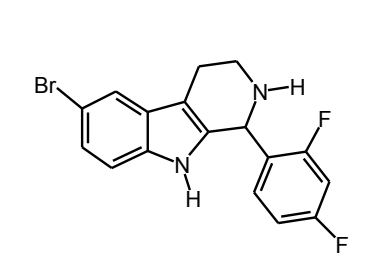
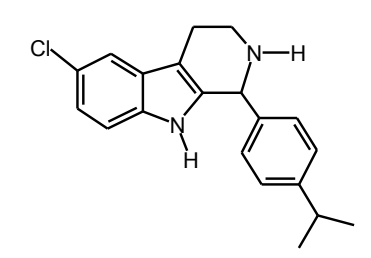
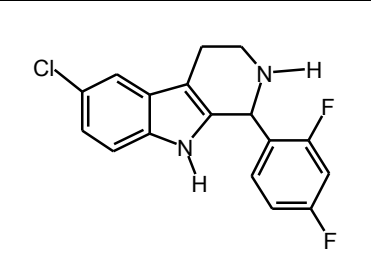
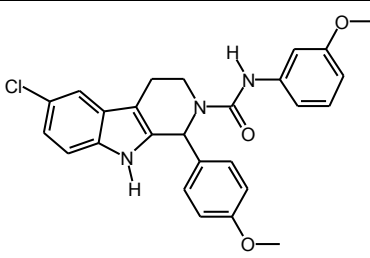
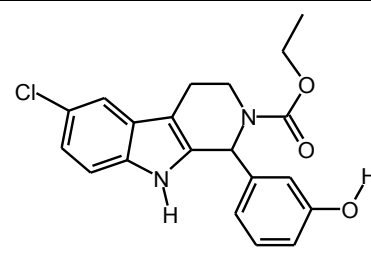
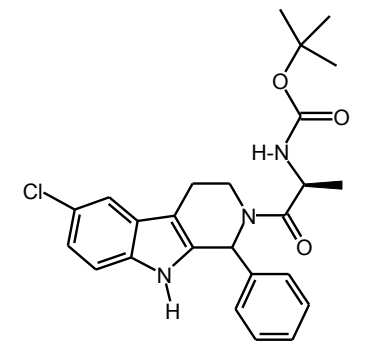
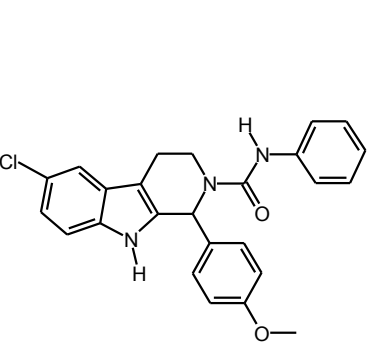
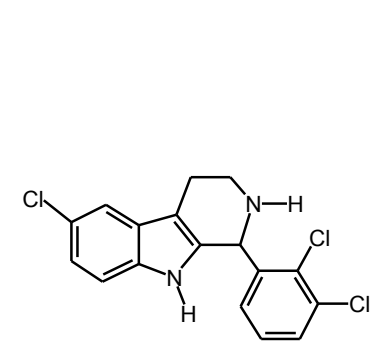
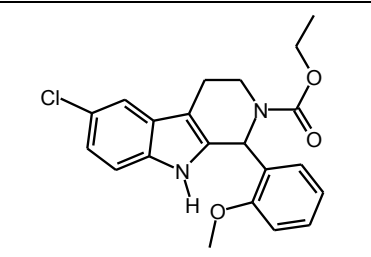
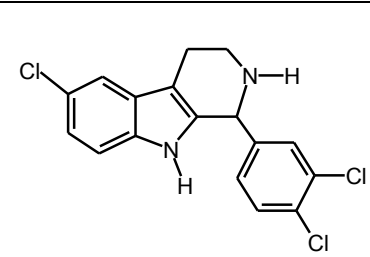
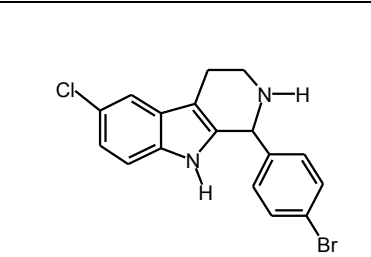
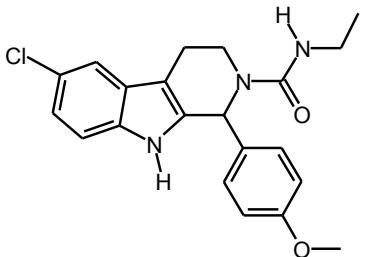
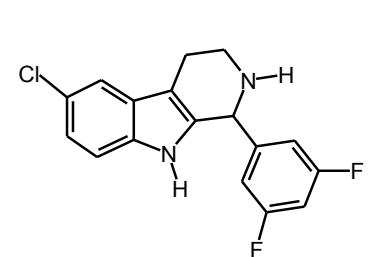
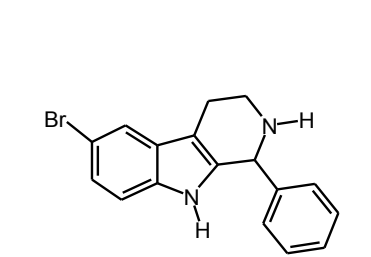
52

 142	 143	 144
 145	 146	 147
 148	 149	 150
 151	 152	 153
 154	 155	 156
 157	 158	 159

53

92317

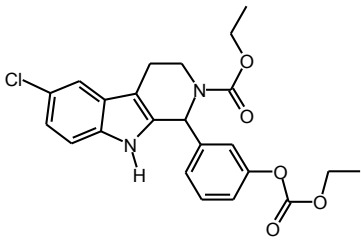
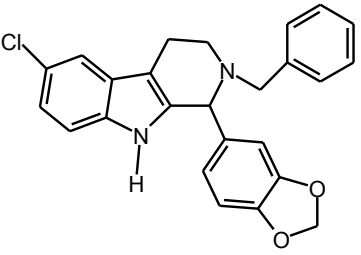
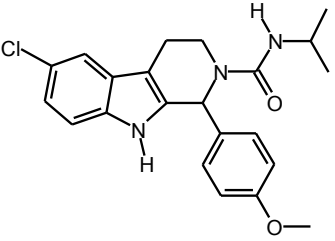
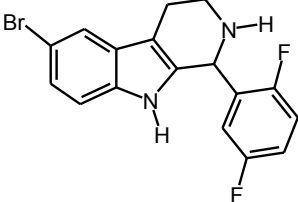
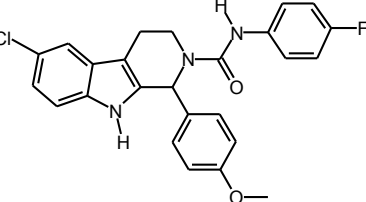
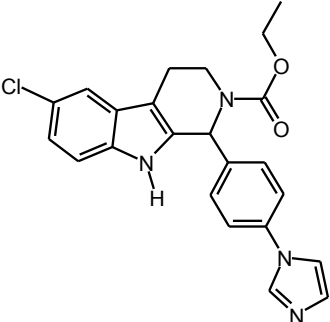
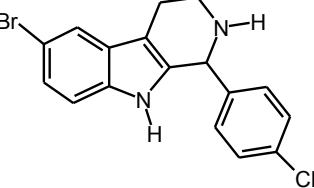
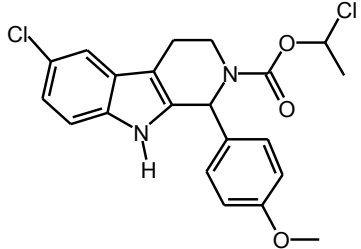
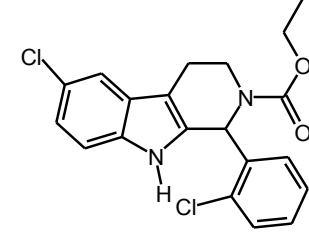
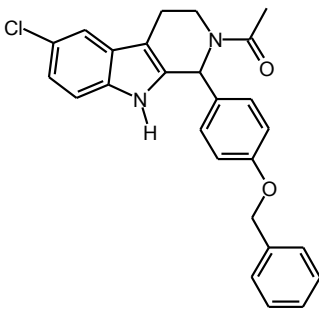
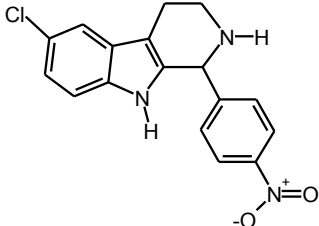
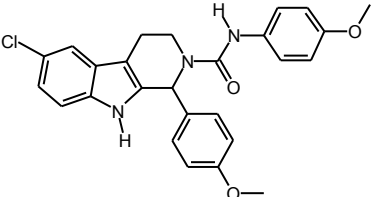
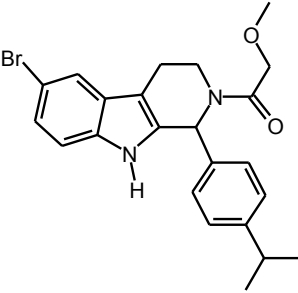
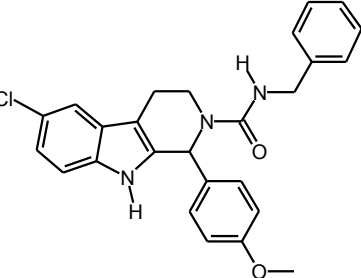
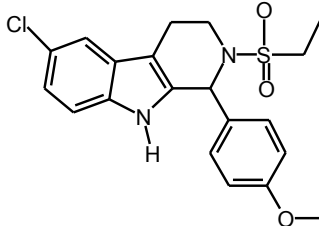
54

 160	 161	 162
 163	 164	 165
 166	 167	 168
 169	 170	 171
 172	 173	 174

55

92317

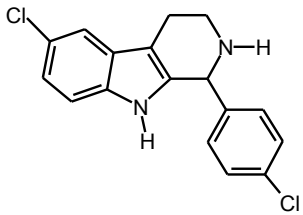
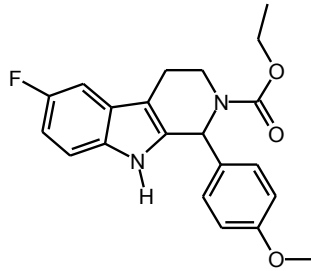
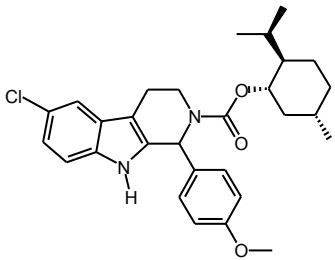
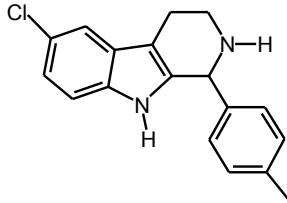
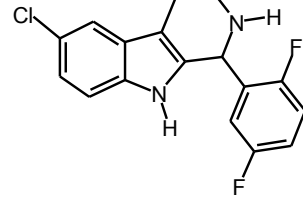
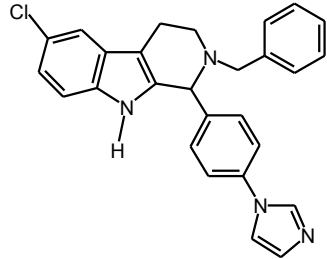
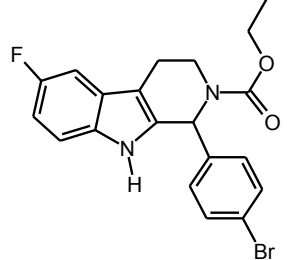
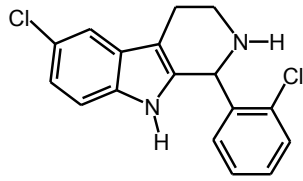
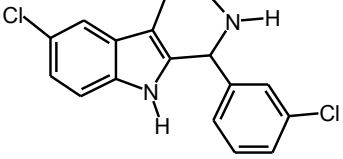
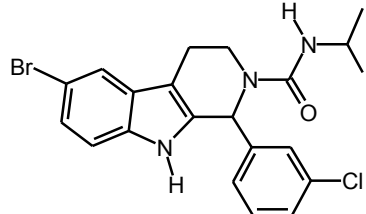
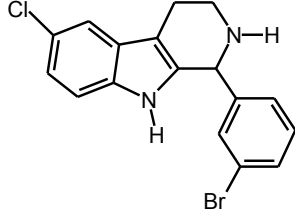
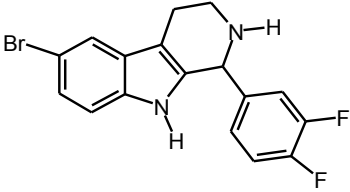
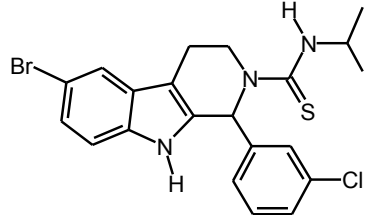
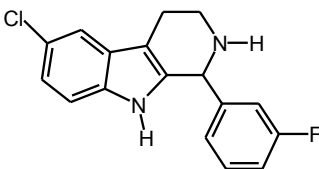
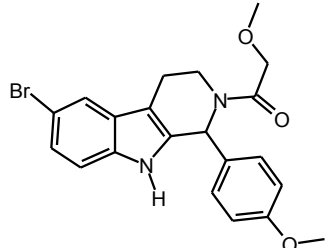
56

 175	 176	 177
 178	 179	 180
 181	 182	 183
 184	 185	 186
 187	 188	 189

57

92317

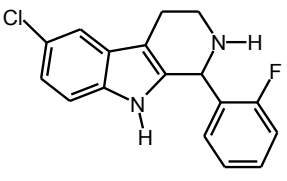
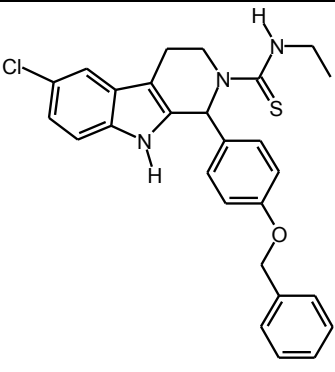
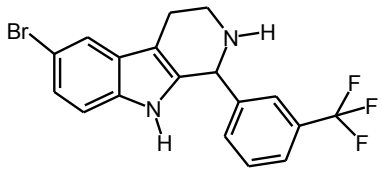
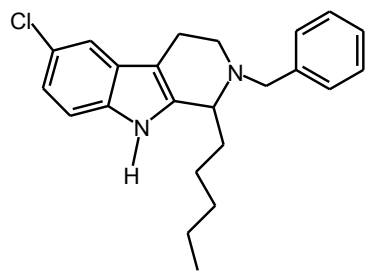
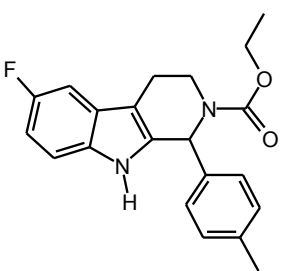
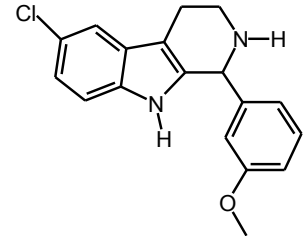
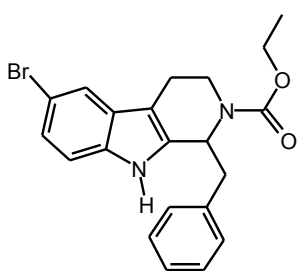
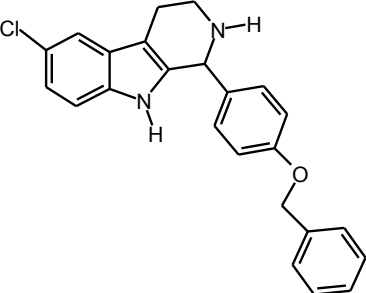
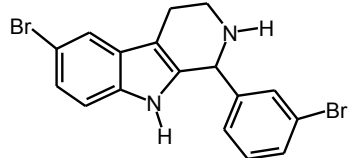
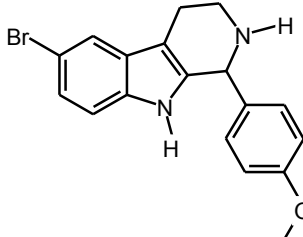
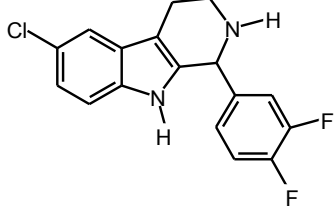
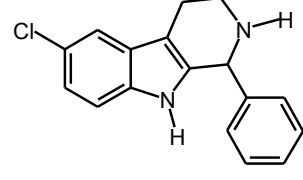
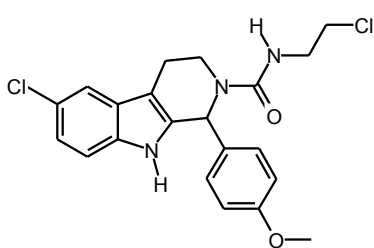
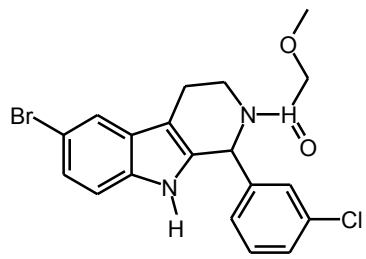
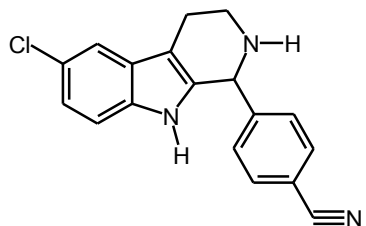
58

 190	 191	 192
 193	 194	 195
 196	 197	 198
 199	 200	 201
 202	 203	 204

59

92317

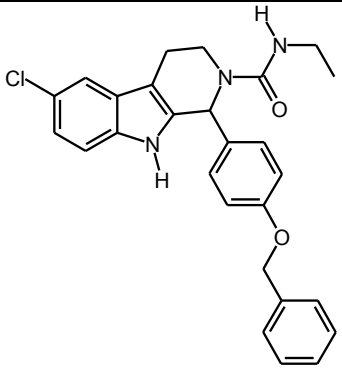
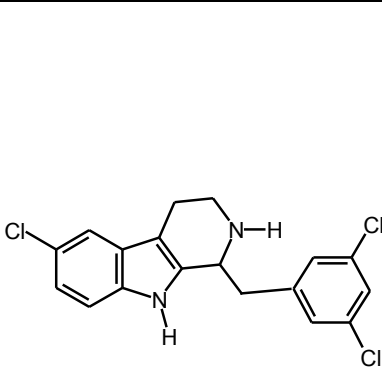
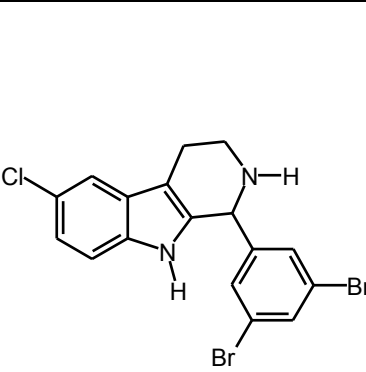
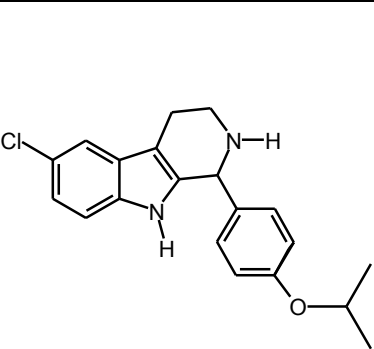
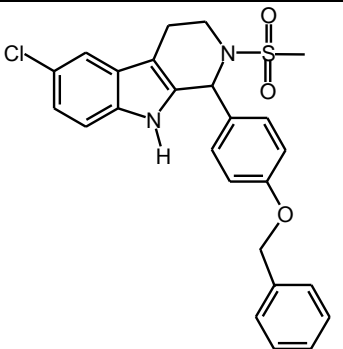
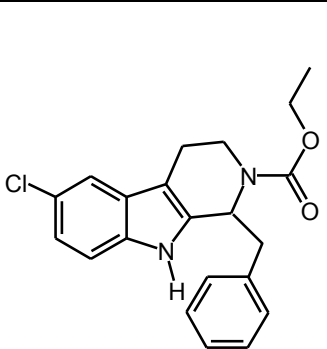
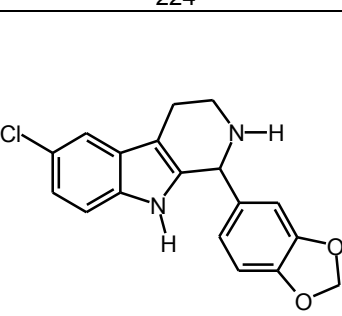
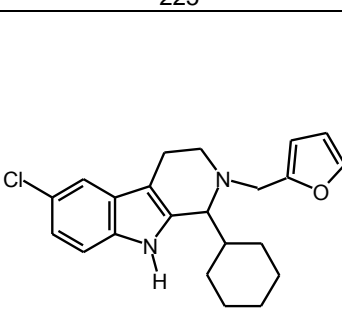
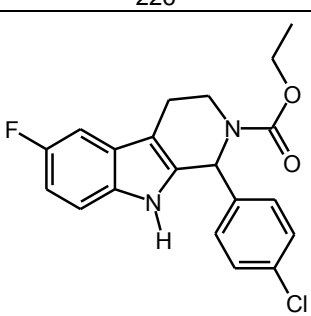
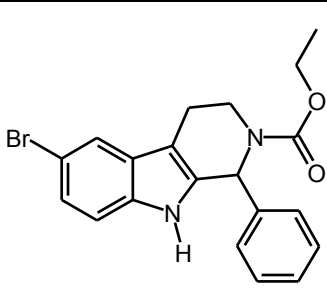
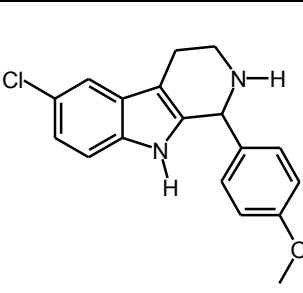
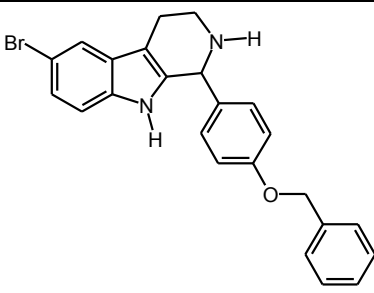
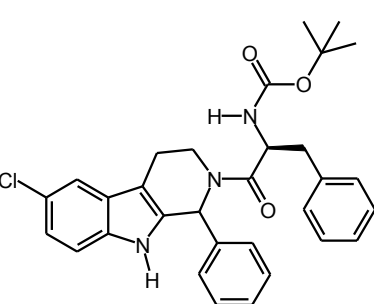
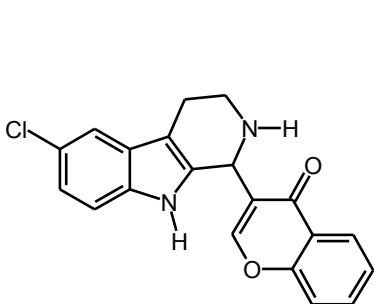
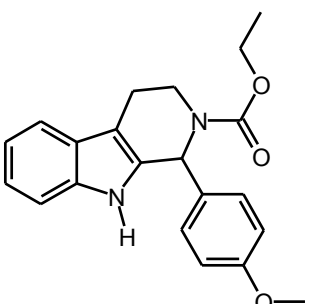
60

 205	 206	 207
 208	 209	 210
 211	 212	 213
 214	 215	 216
 217	 218	 220

61

92317

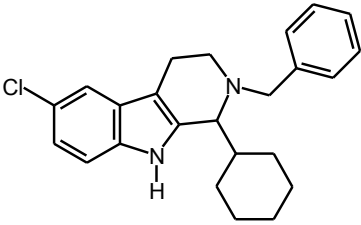
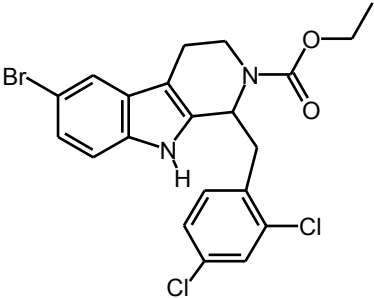
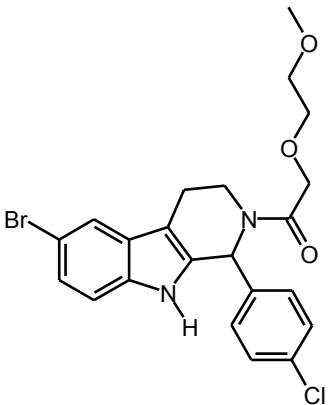
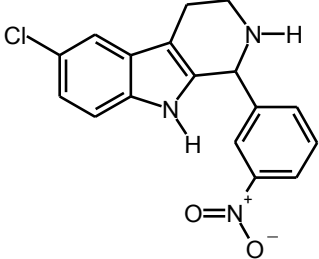
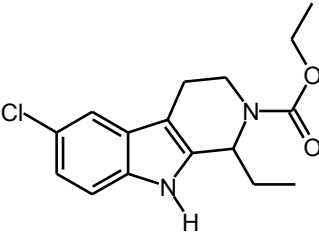
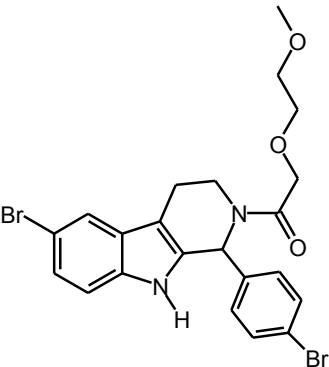
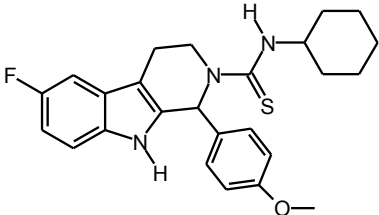
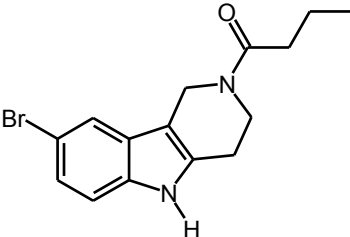
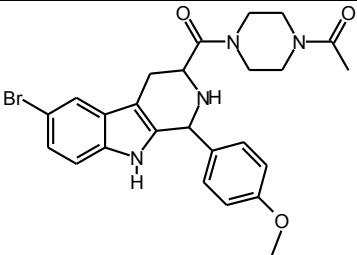
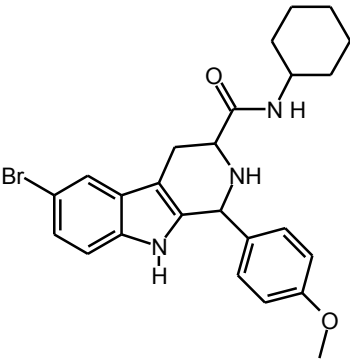
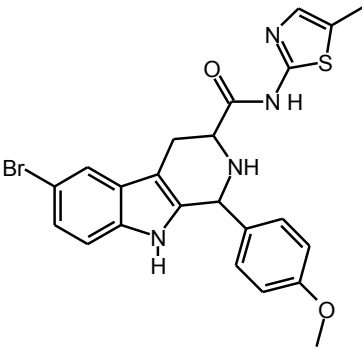
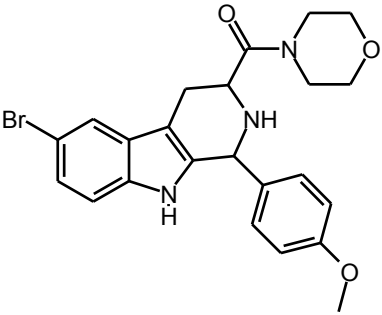
62

 221	 222	 223
 224	 225	 226
 227	 228	 229
 230	 231	 232
 233	 234	 235

63

92317

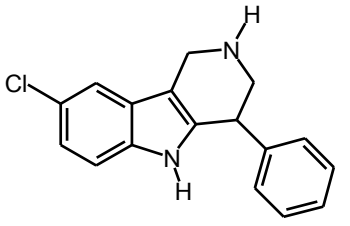
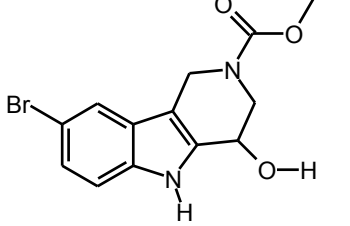
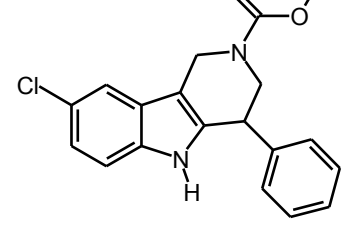
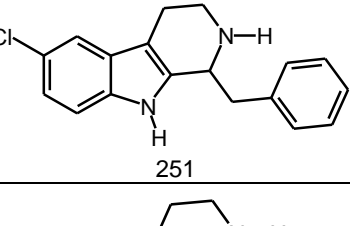
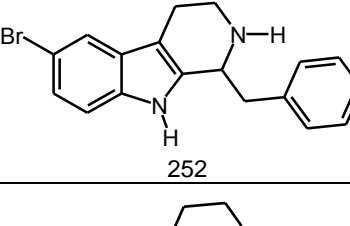
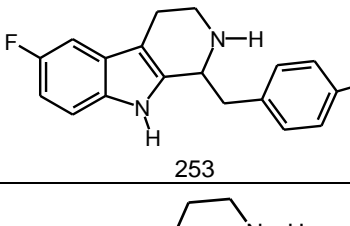
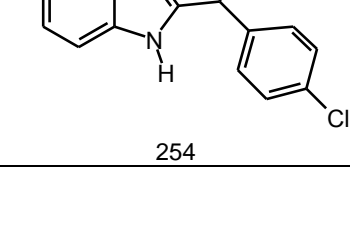
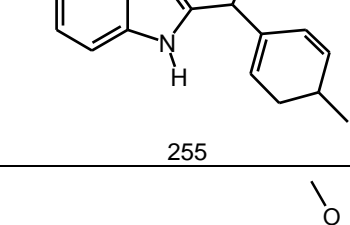
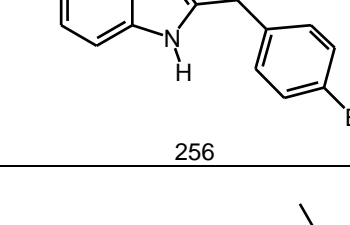
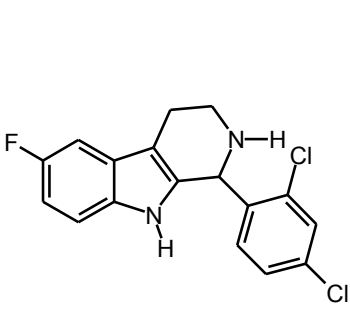
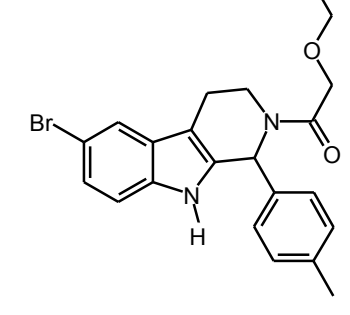
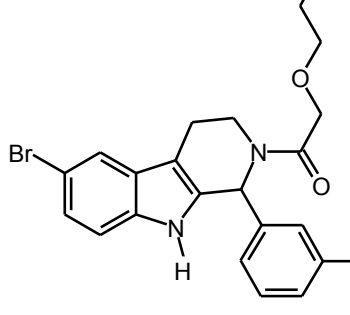
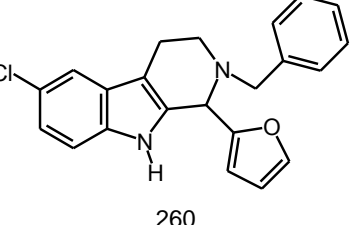
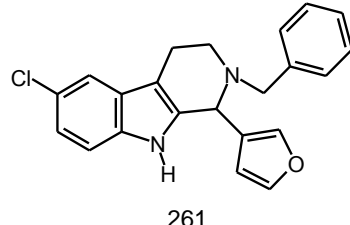
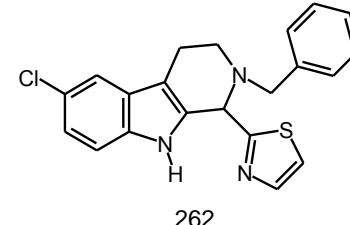
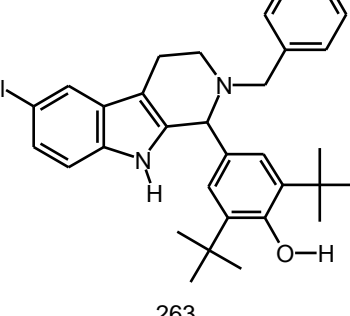
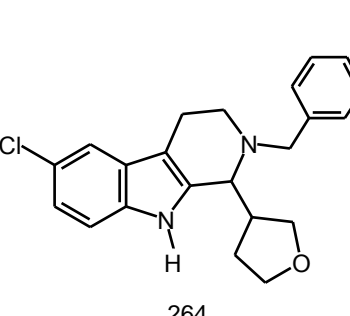
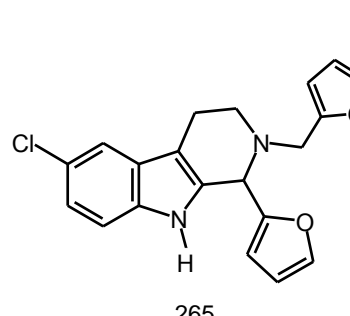
64

 236	 237	 238
 239	 240	 241
 242	 243	 244
 245	 246	 247

65

92317

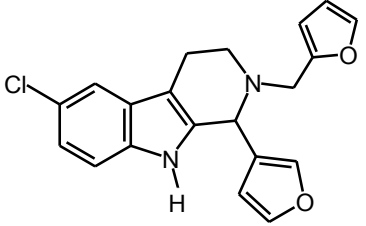
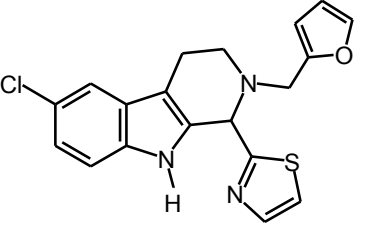
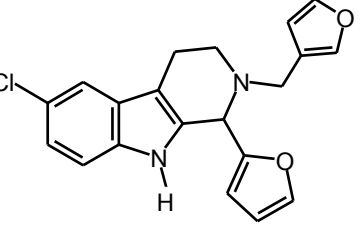
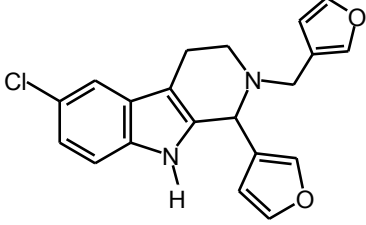
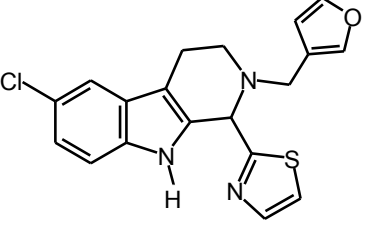
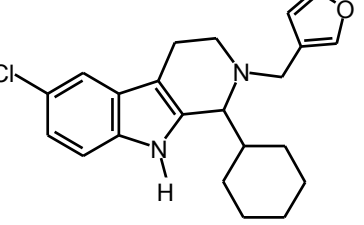
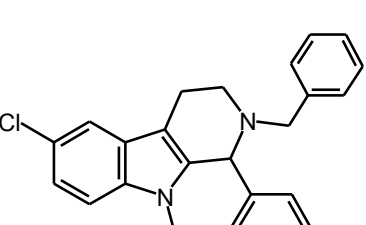
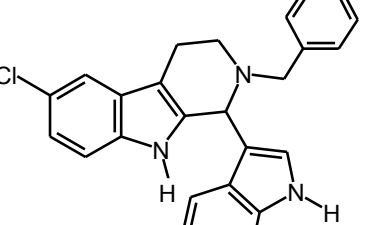
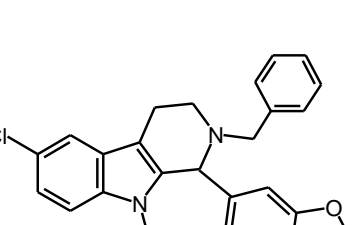
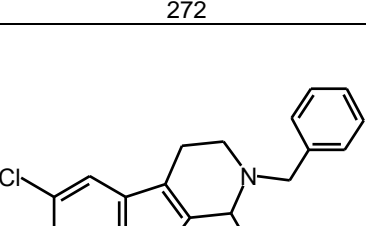
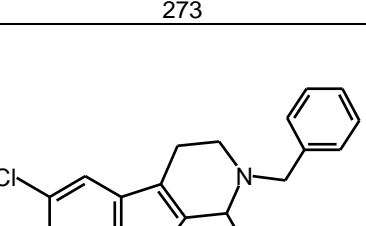
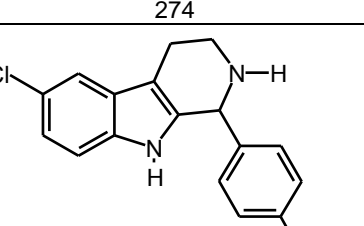
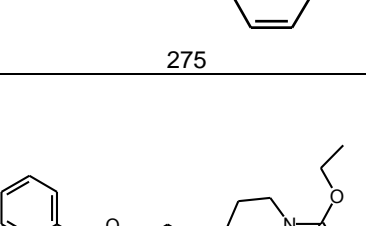
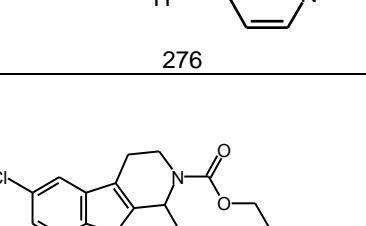
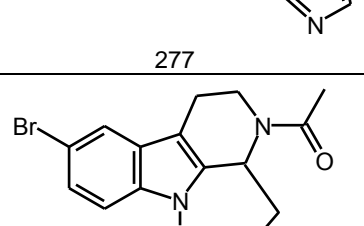
66

 248	 249	 250
 251	 252	 253
 254	 255	 256
 257	 258	 259
 260	 261	 262
 263	 264	 265

67

92317

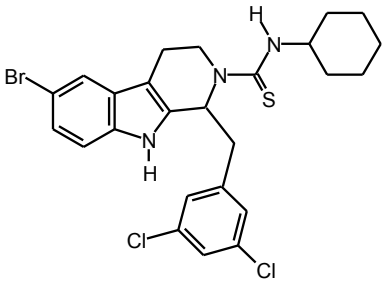
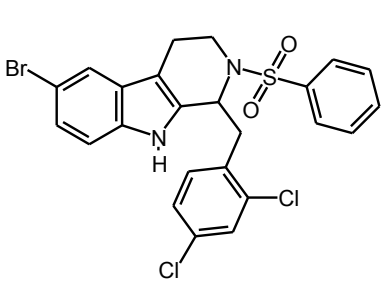
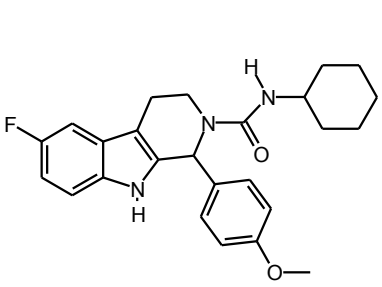
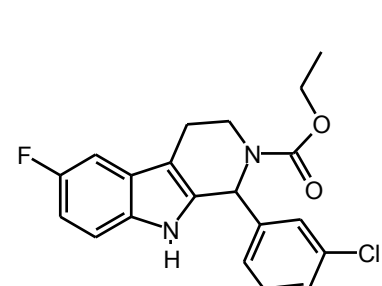
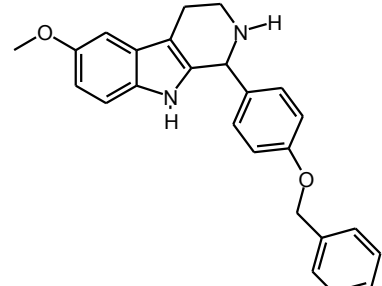
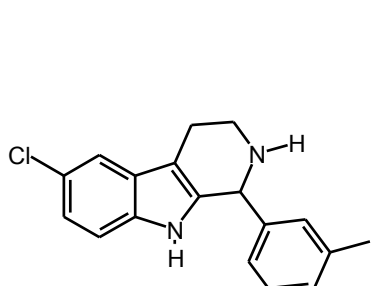
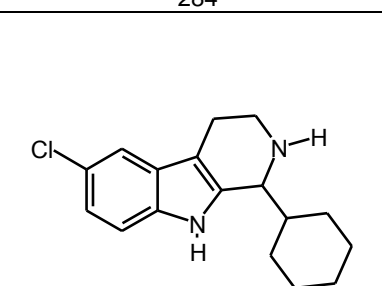
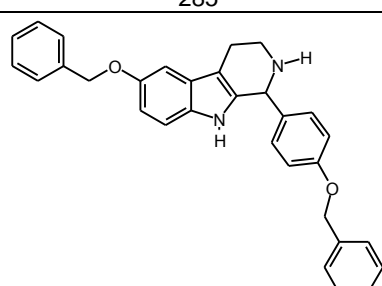
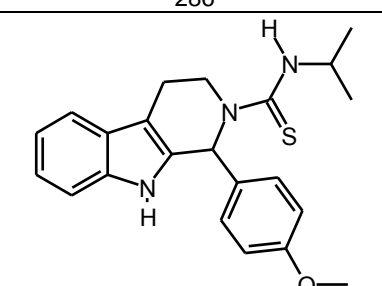
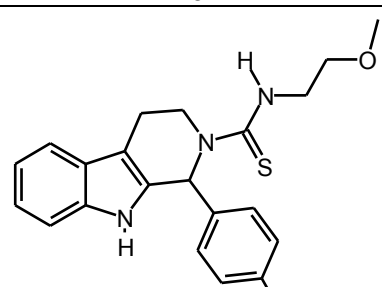
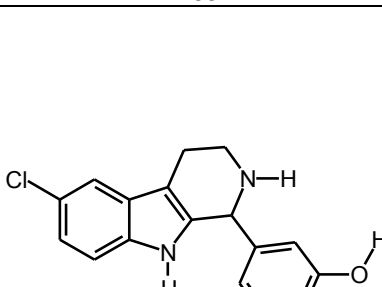
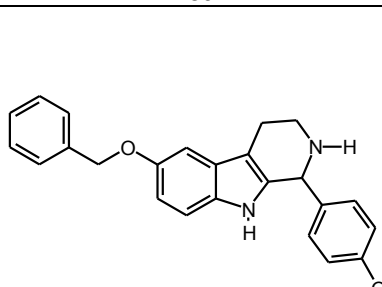
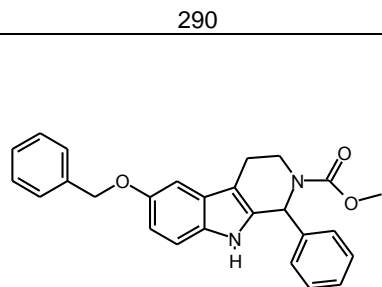
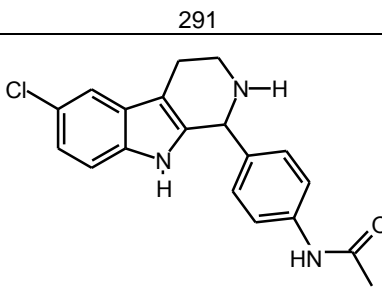
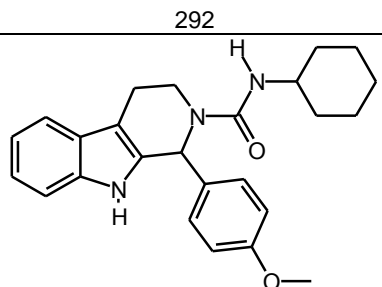
68

 266	 267	 268
 269	 270	 271
 272	 273	 274
 275	 276	 277
 278	 279	 280

69

92317

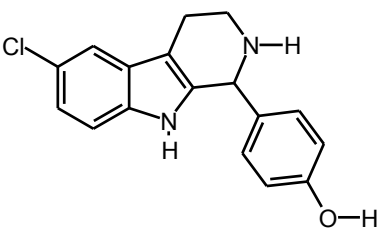
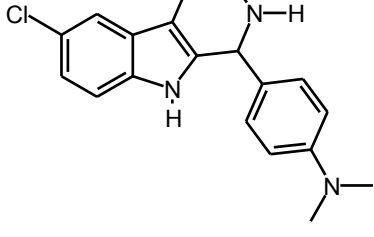
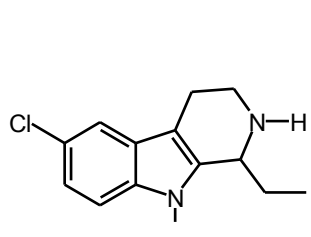
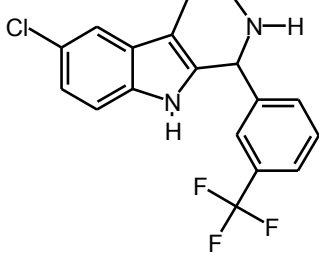
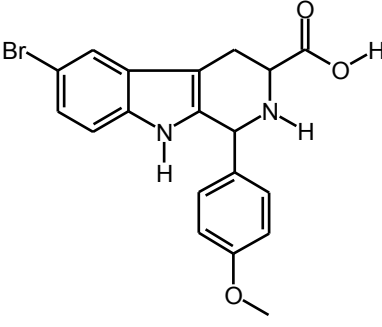
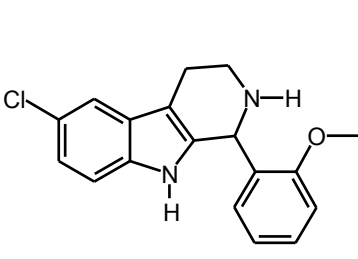
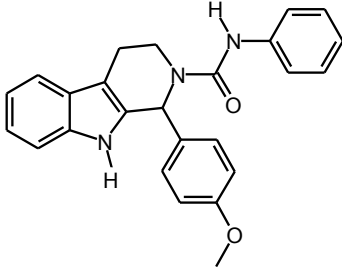
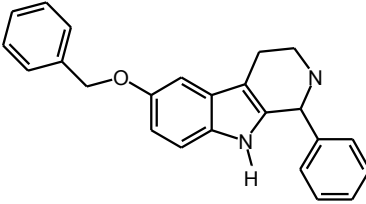
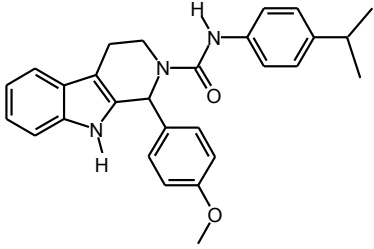
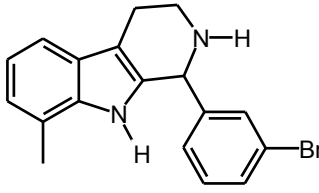
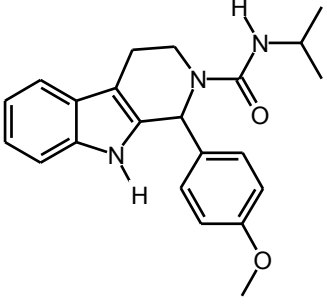
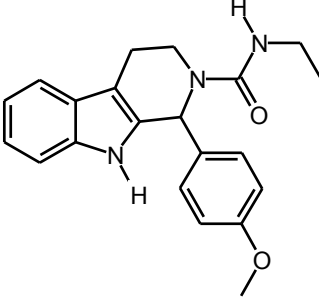
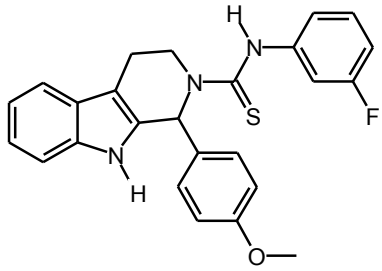
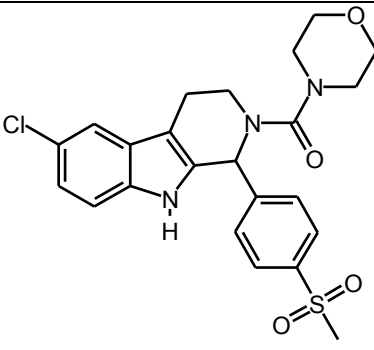
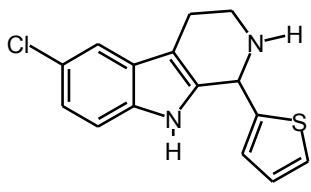
70

 281	 282	 283
 284	 285	 286
 287	 288	 289
 290	 291	 292
 293	 294	 295

71

92317

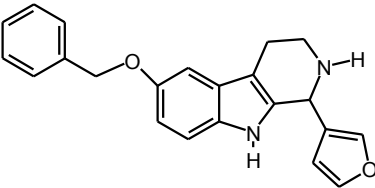
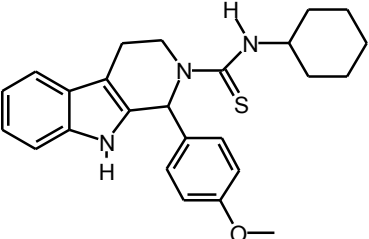
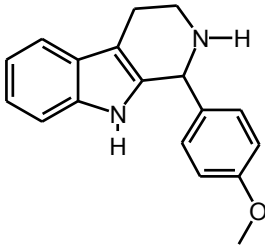
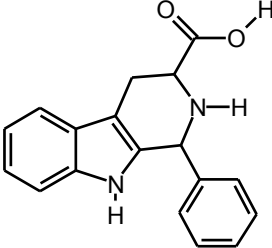
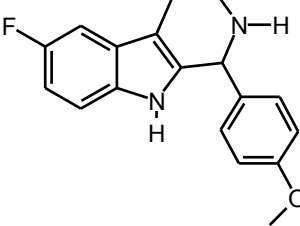
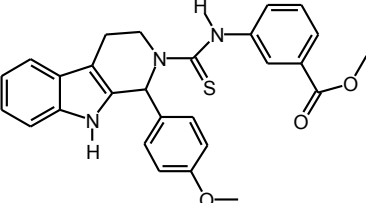
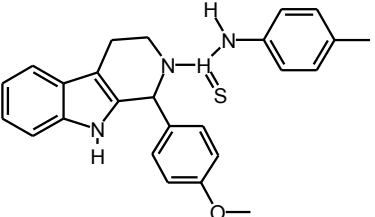
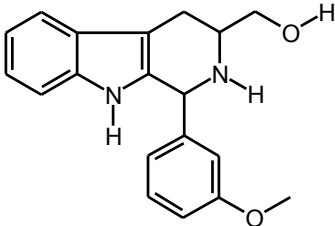
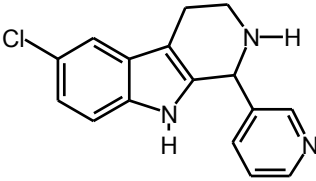
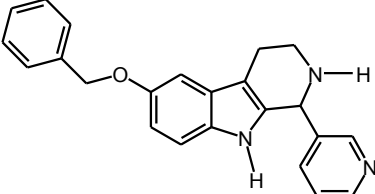
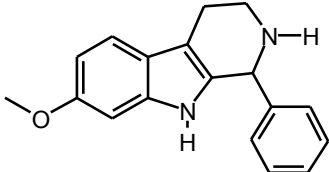
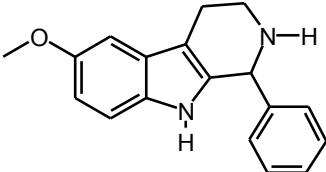
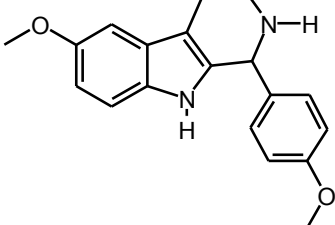
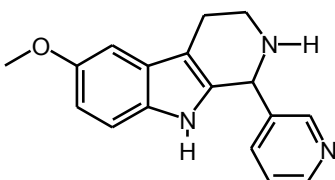
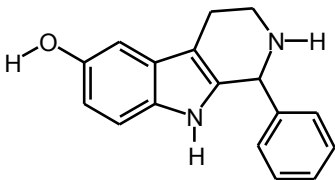
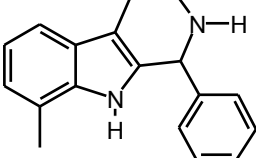
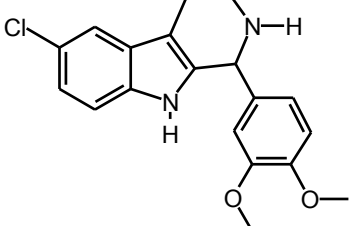
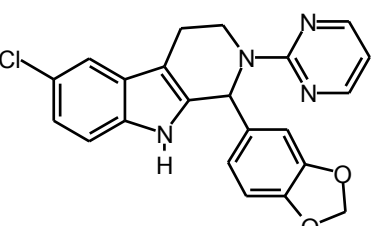
72

 296	 297	 298
 299	 300	 301
 302	 303	 304
 305	 306	 307
 308	 309	 310

73

92317

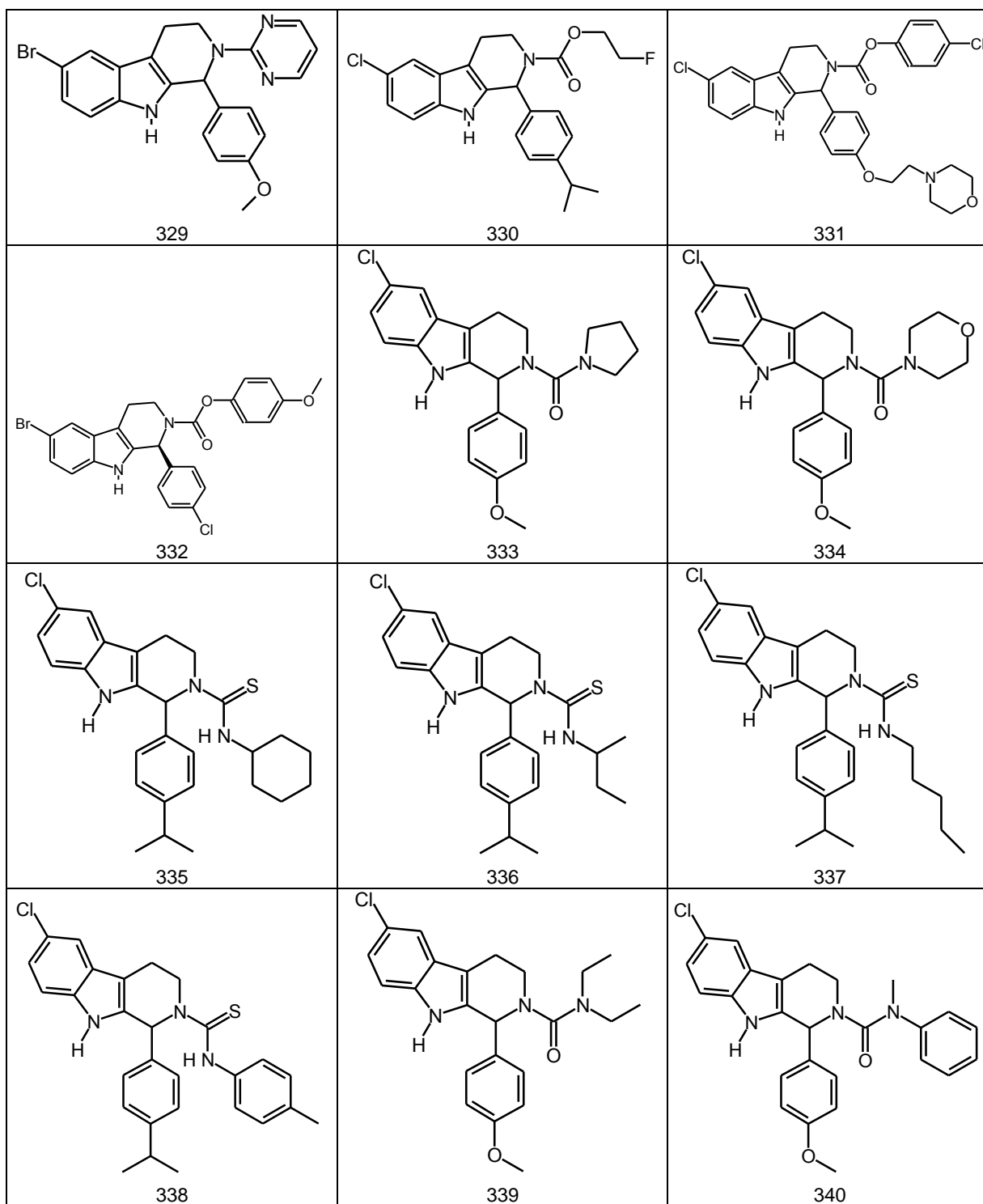
74

 311	 312	 313
 314	 315	 316
 317	 318	 319
 320	 321	 322
 323	 324	 325
 326	 327	 328

75

92317

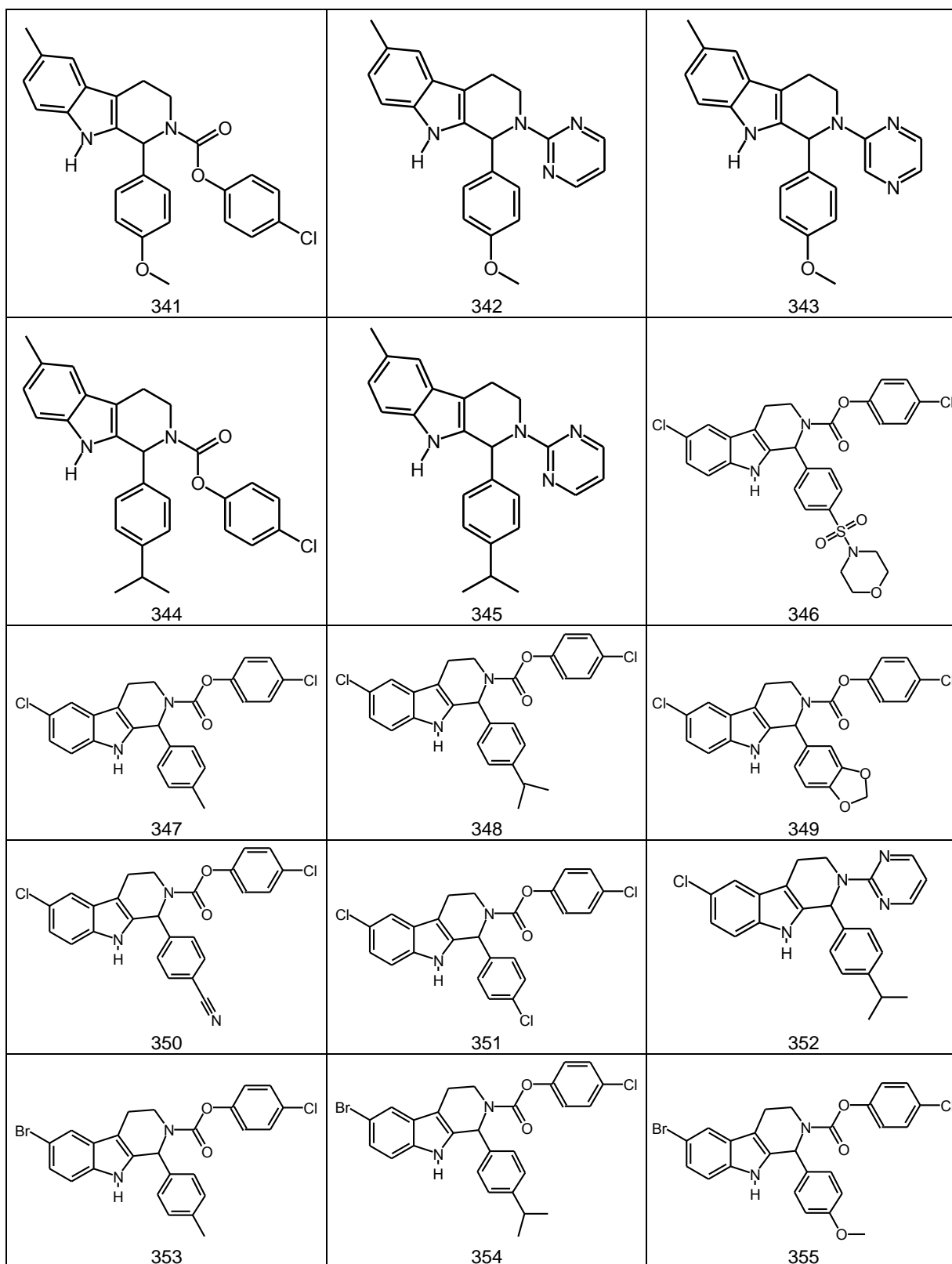
76



77

92317

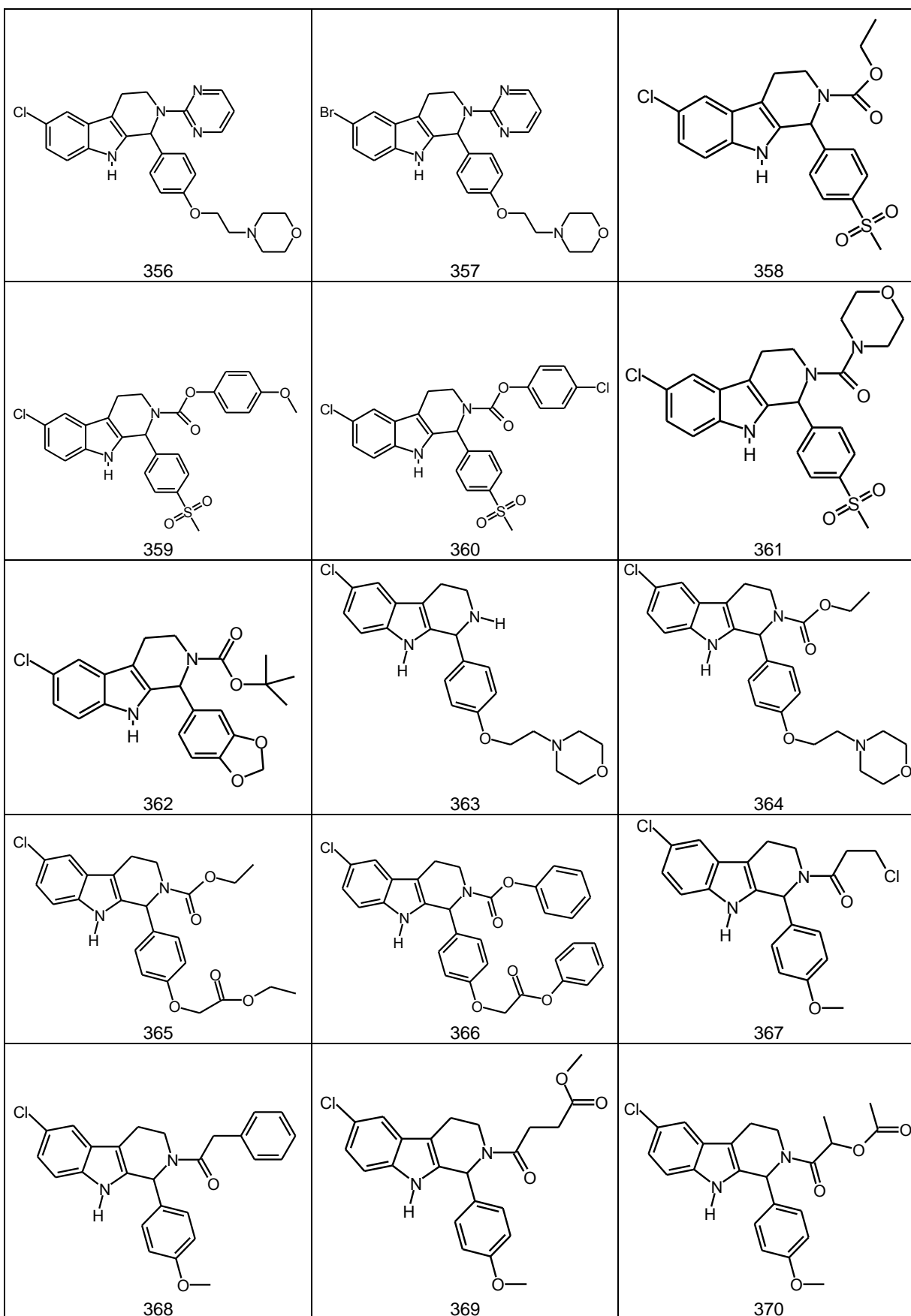
78



79

92317

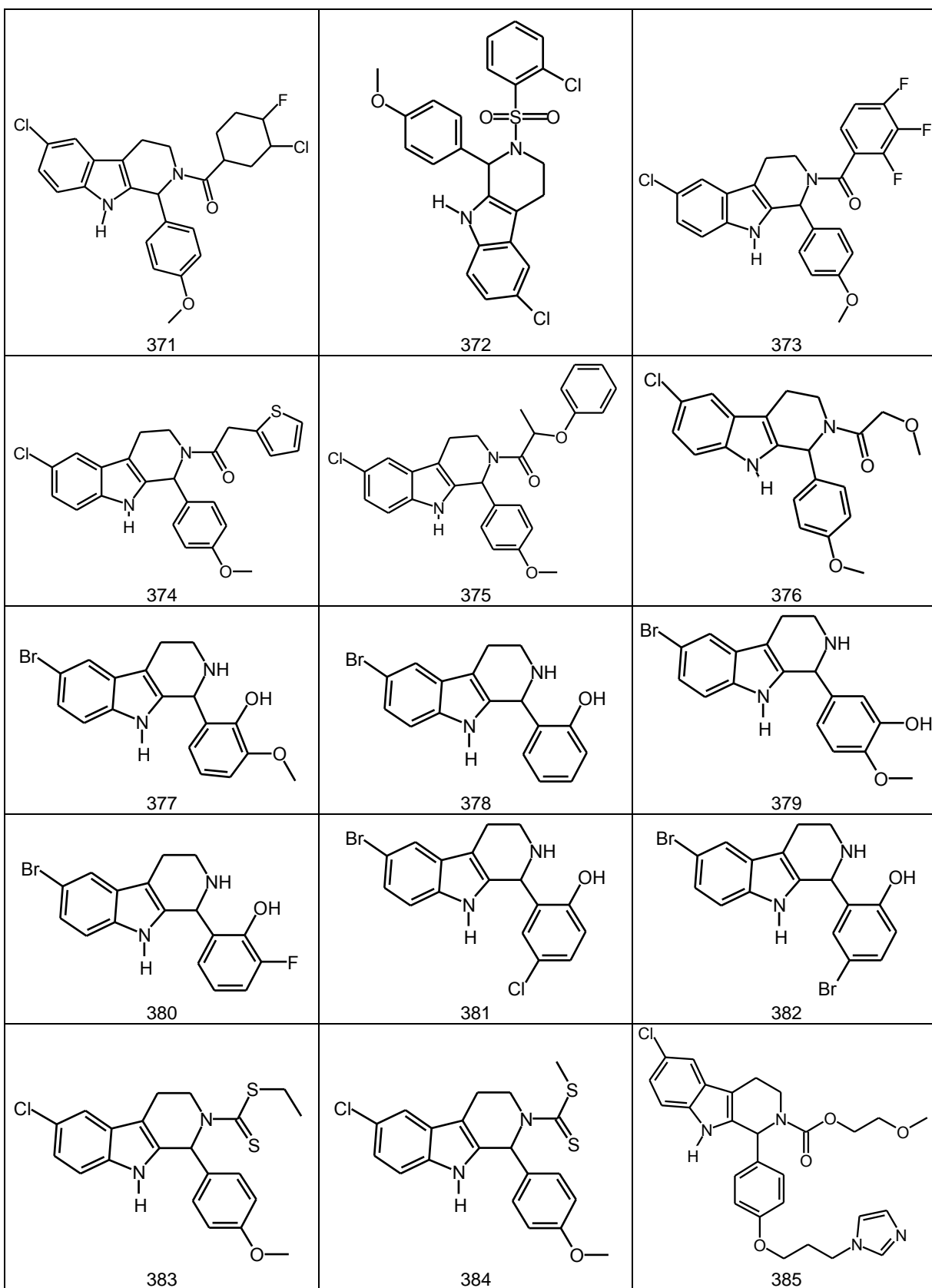
80



81

92317

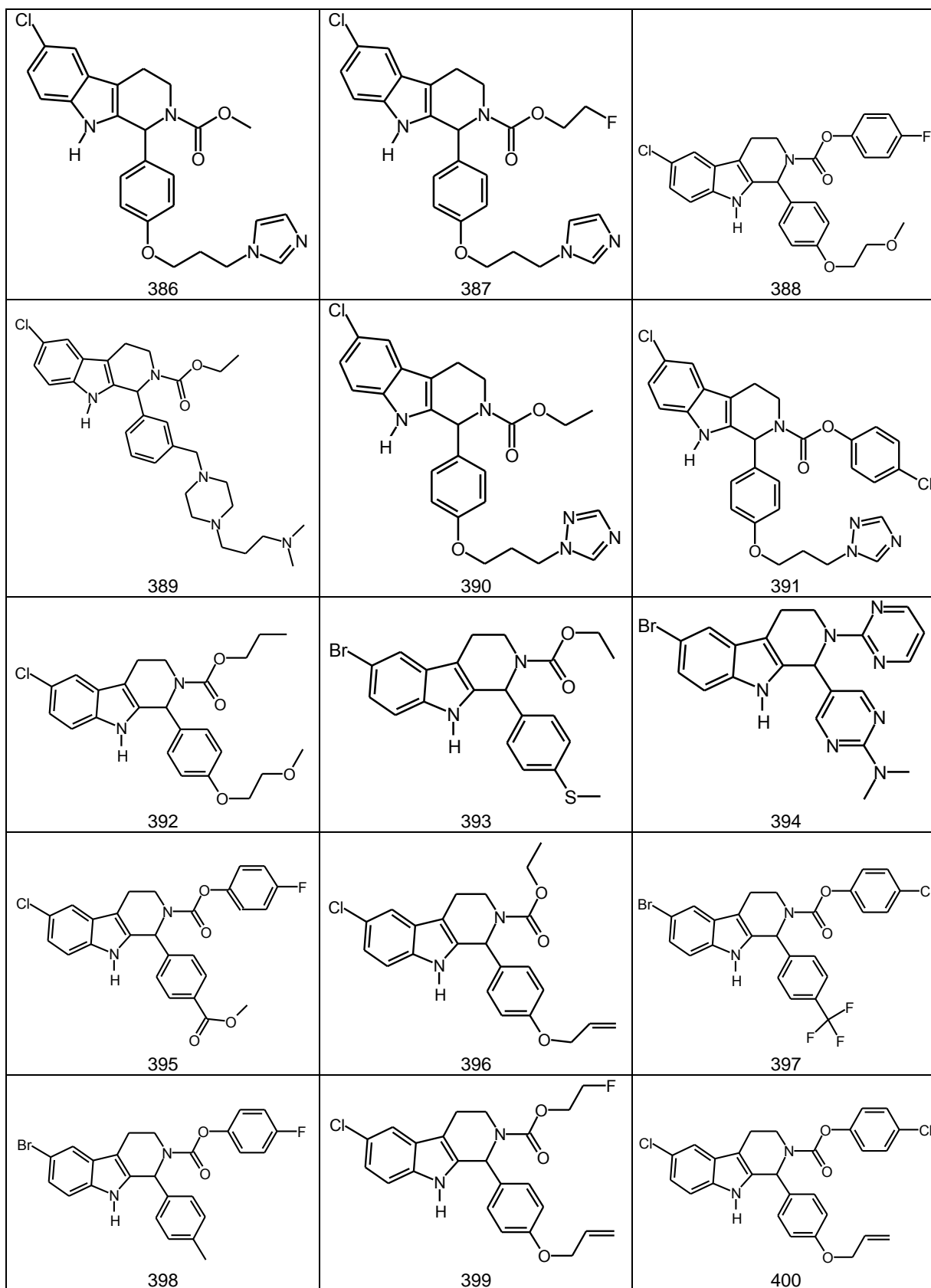
82



83

92317

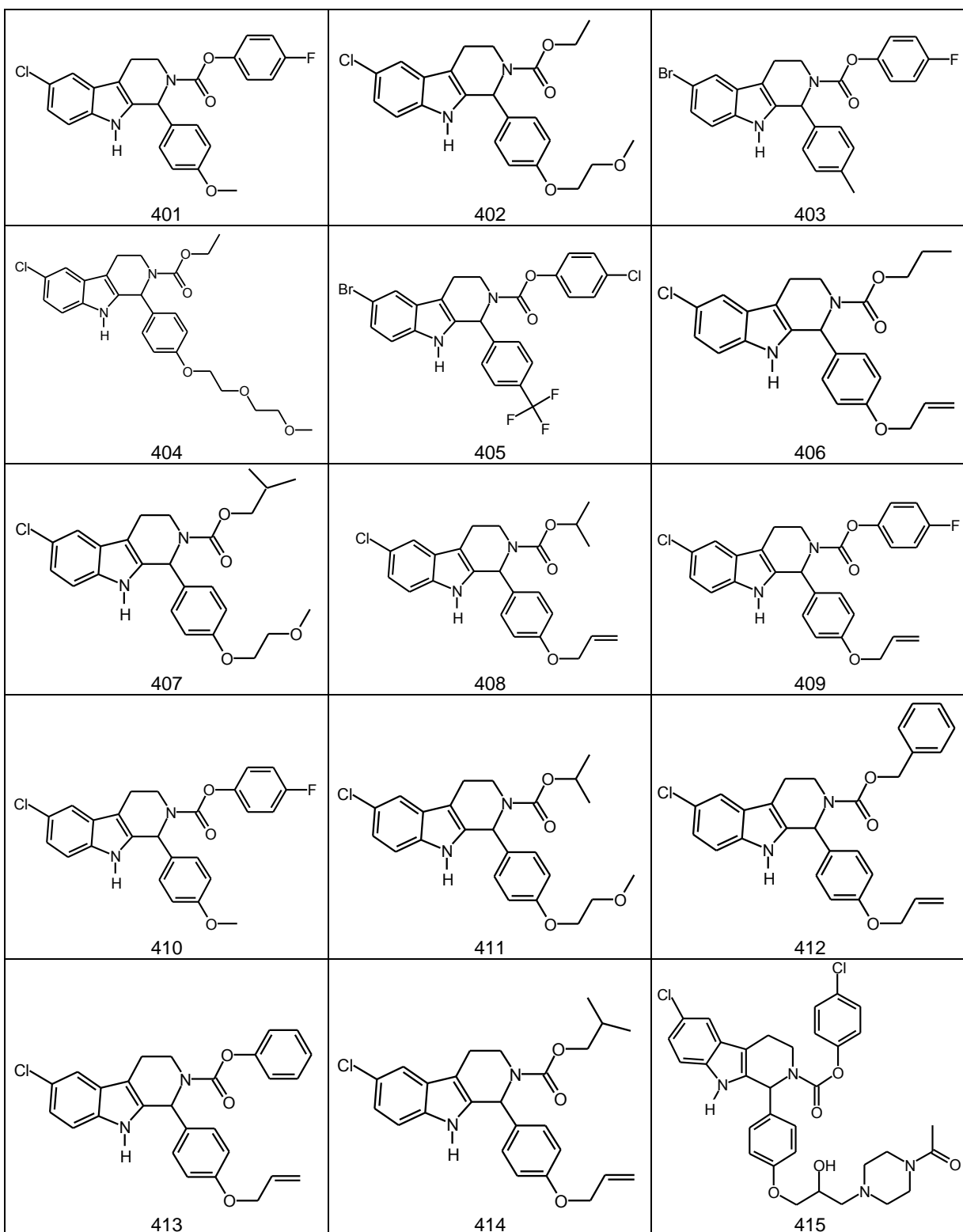
84



85

92317

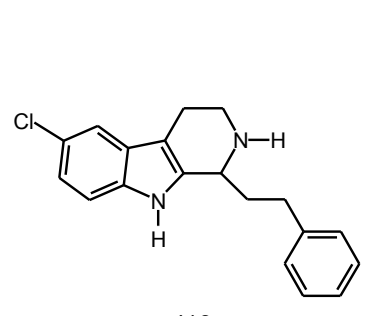
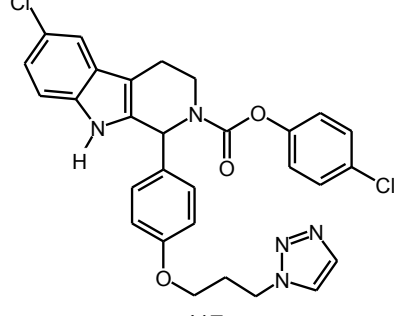
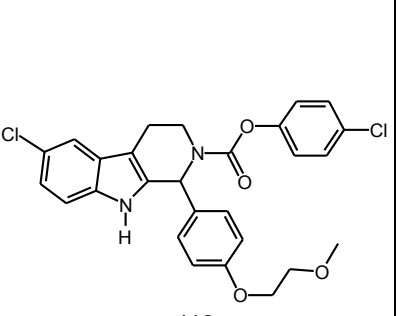
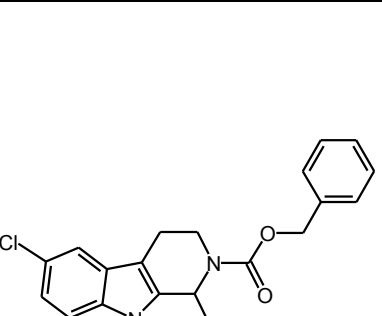
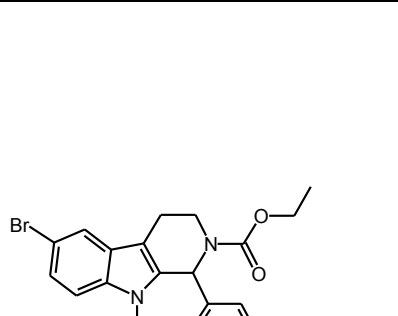
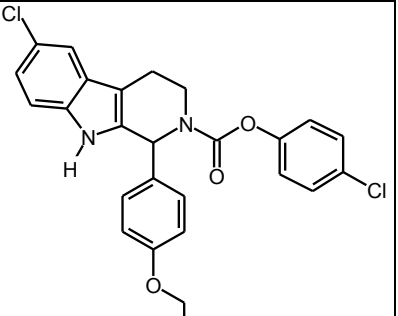
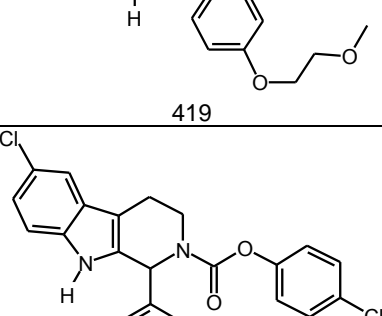
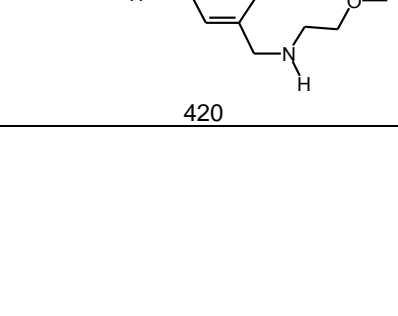
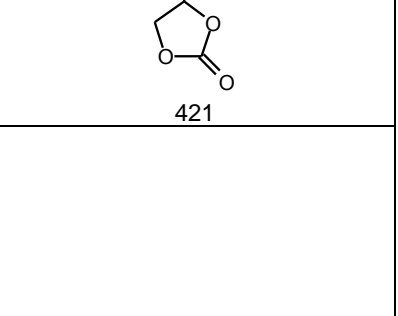
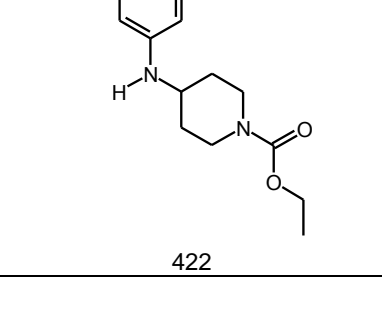
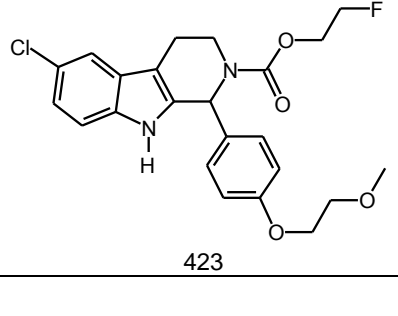
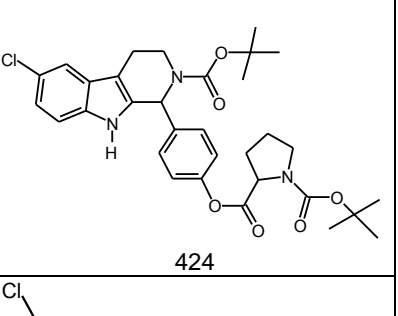
86



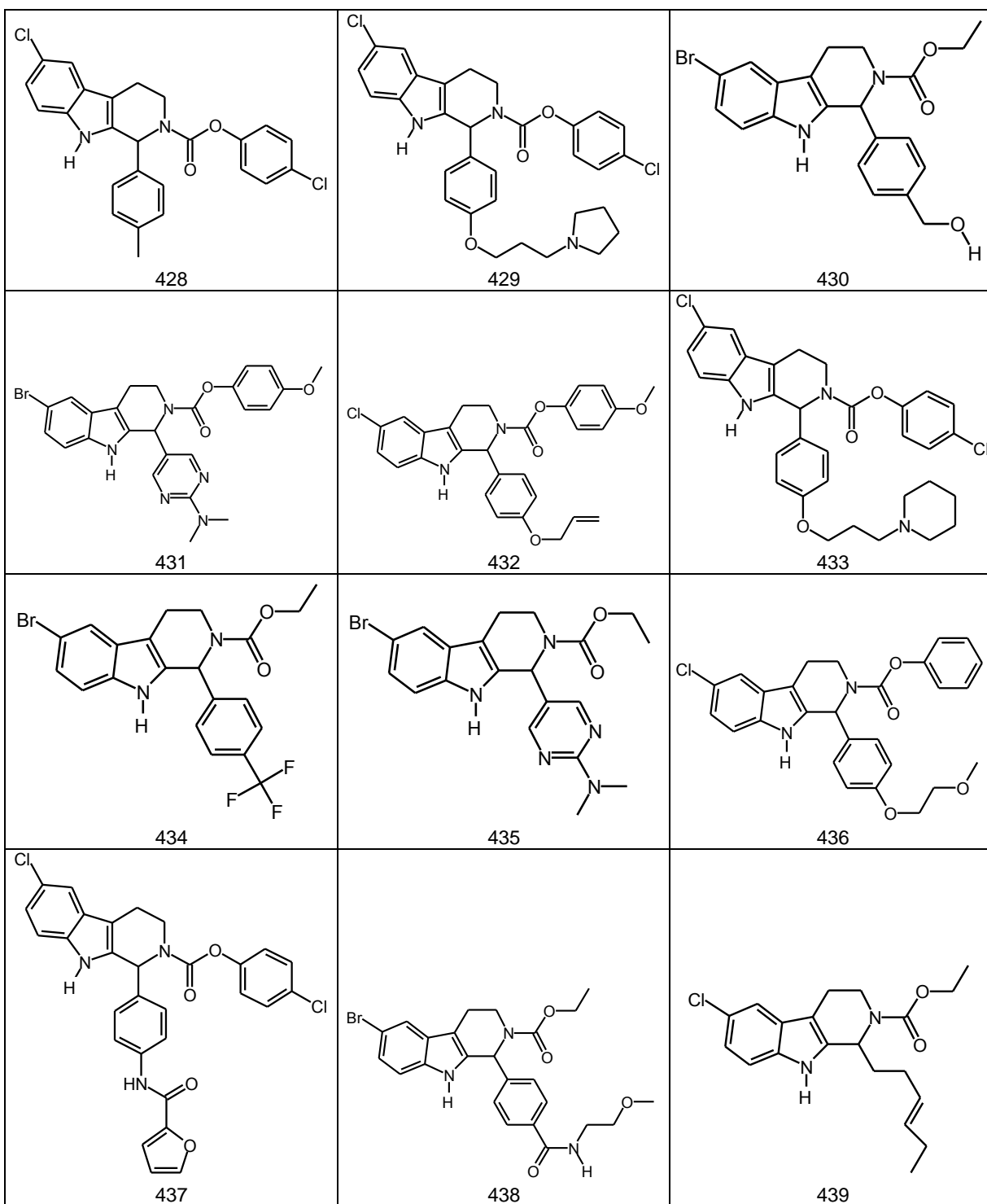
87

92317

88

 <p>416</p>	 <p>417</p>	 <p>418</p>
 <p>419</p>	 <p>420</p>	 <p>421</p>
 <p>422</p>	 <p>423</p>	 <p>424</p>
 <p>425</p>	 <p>426</p>	 <p>427</p>

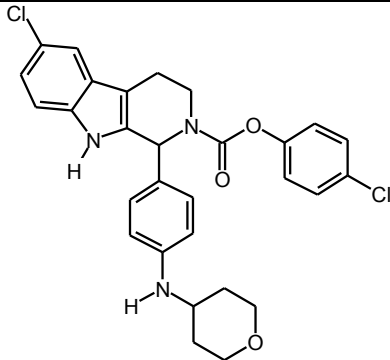
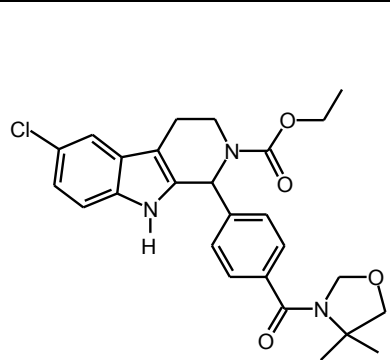
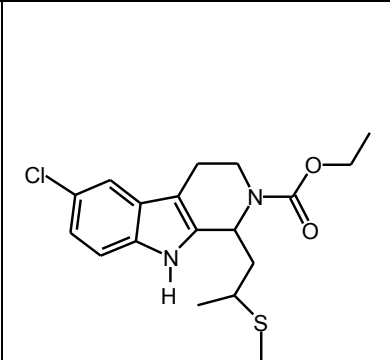
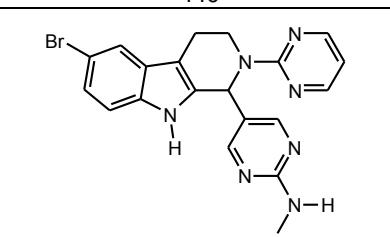
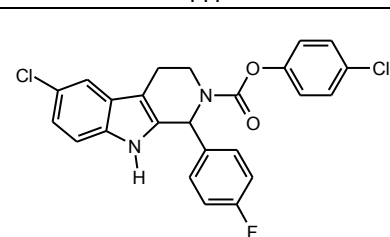
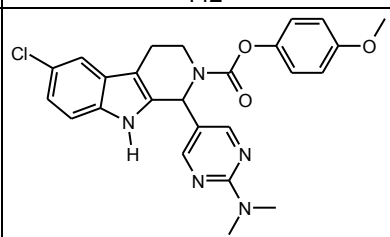
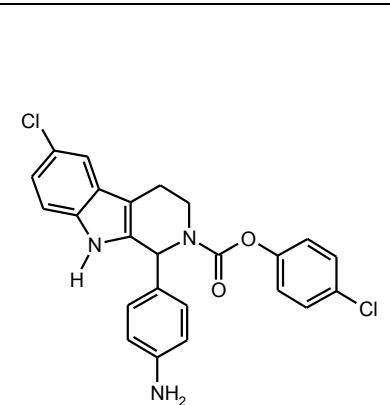
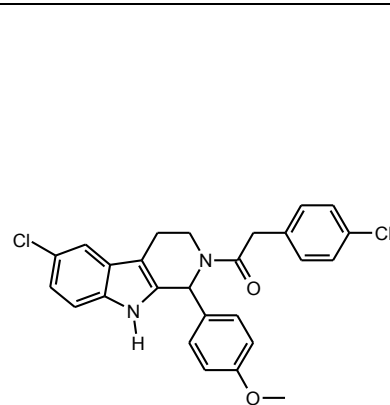
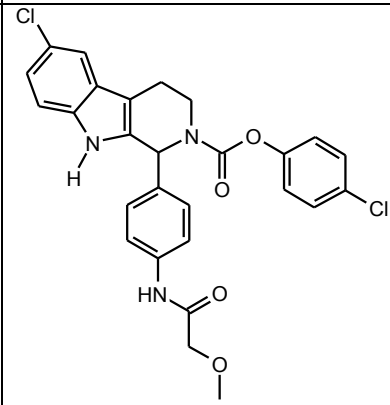
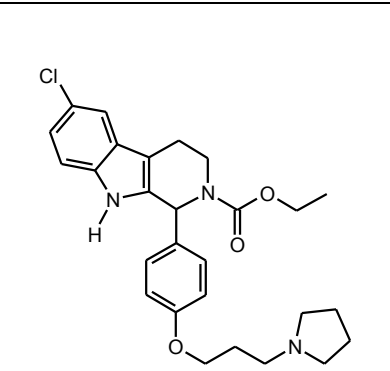
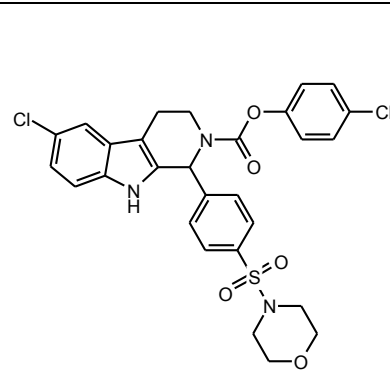
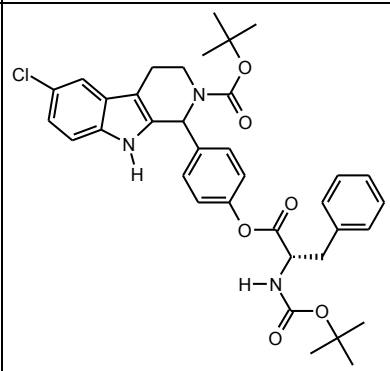
90



91

92317

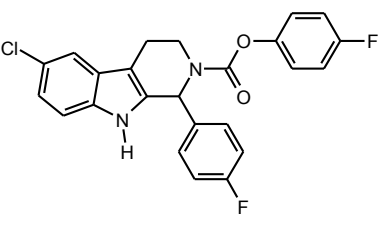
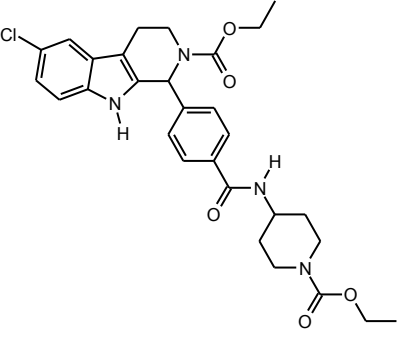
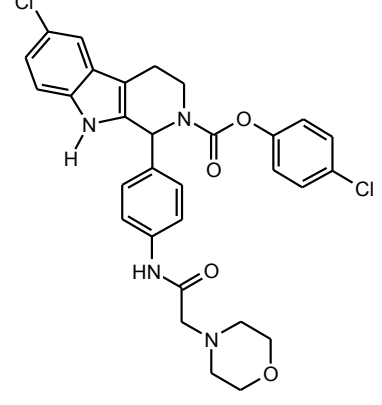
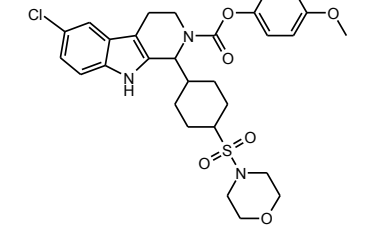
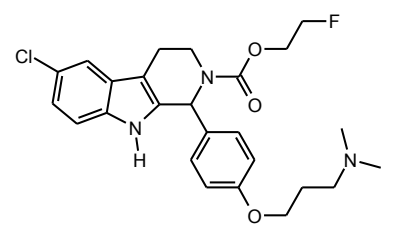
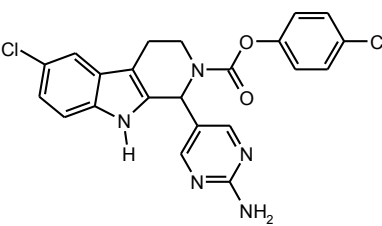
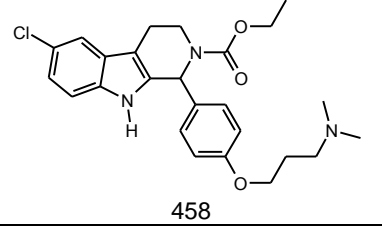
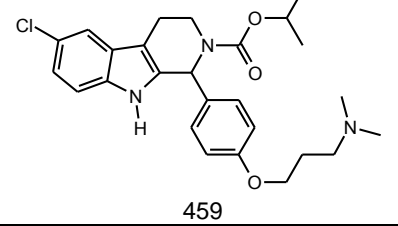
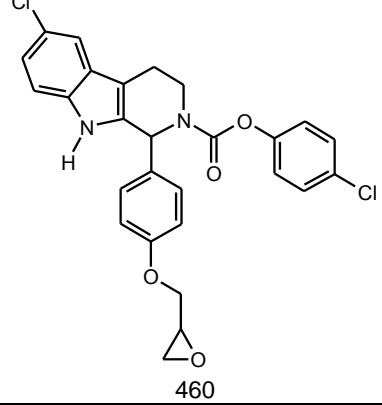
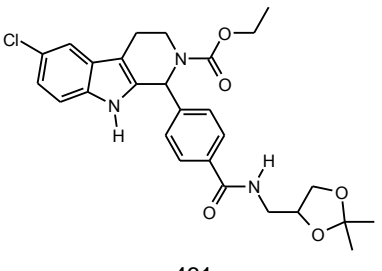
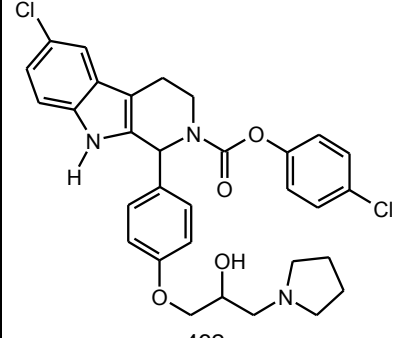
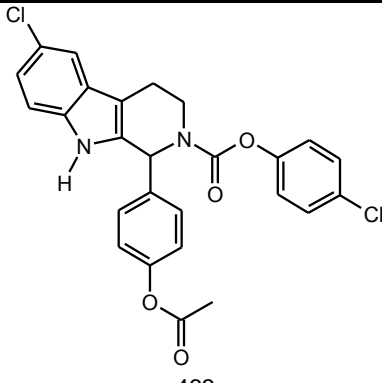
92

 440	 441	 442
 443	 444	 445
 446	 447	 448
 449	 450	 451

93

92317

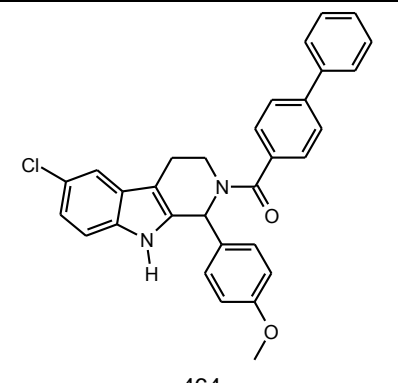
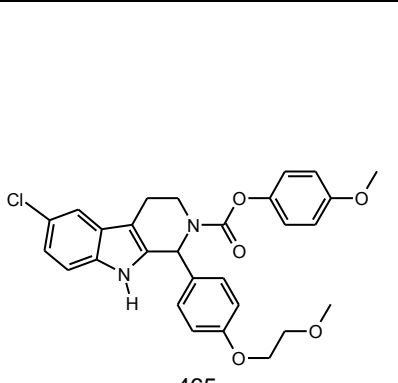
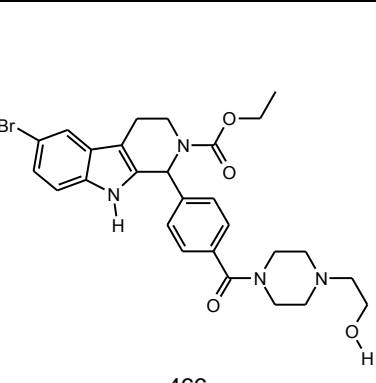
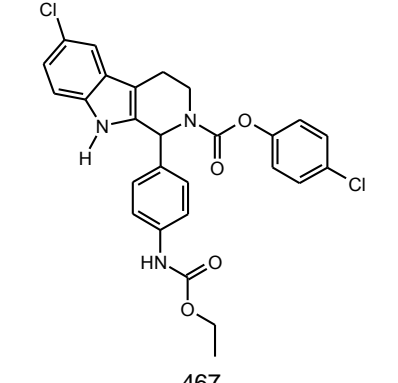
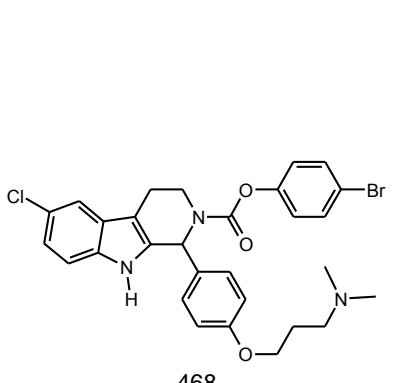
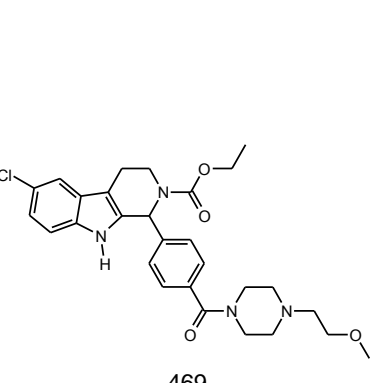
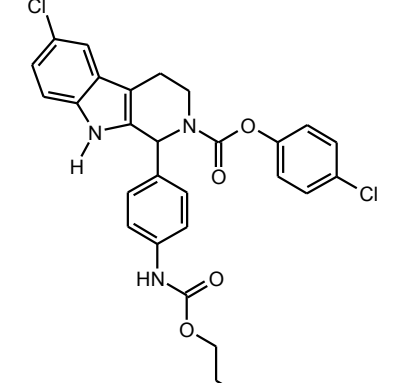
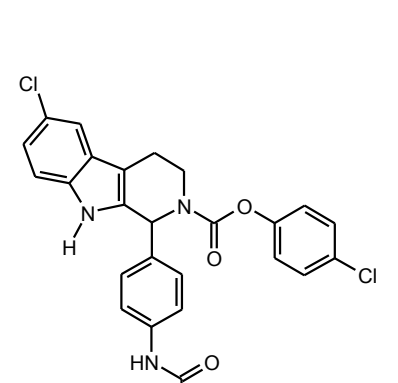
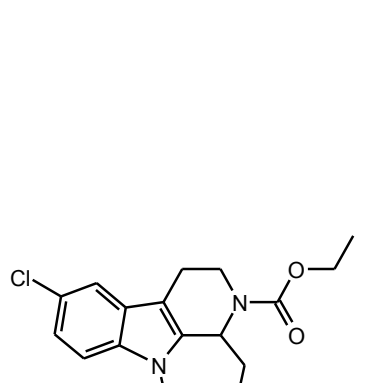
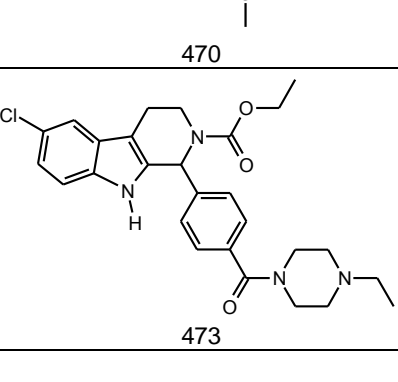
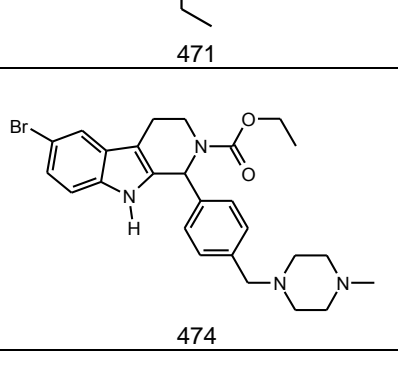
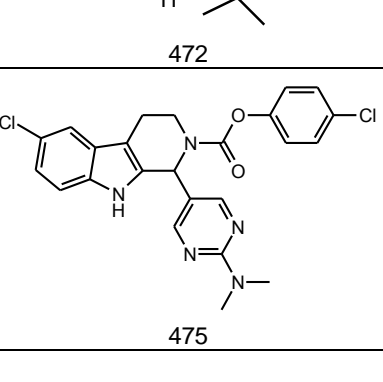
94

 452	 453	 454
 455	 456	 457
 458	 459	 460
 461	 462	 463

95

92317

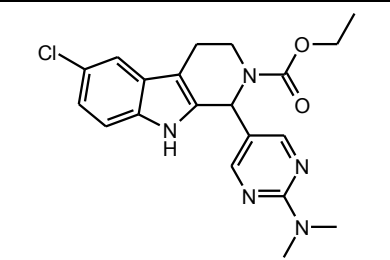
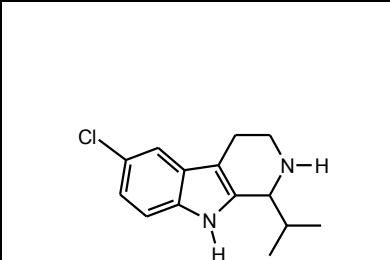
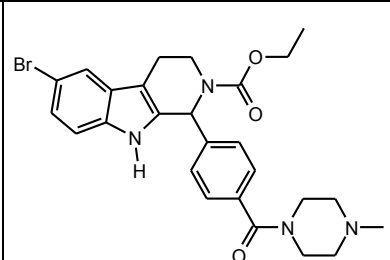
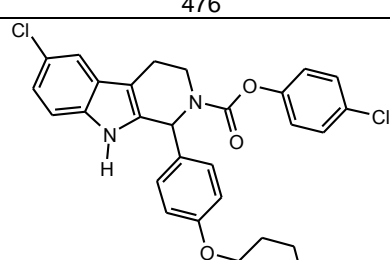
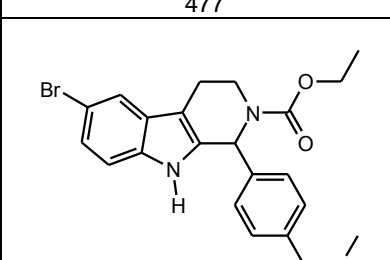
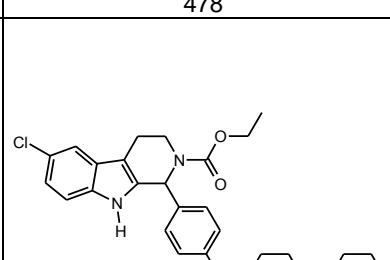
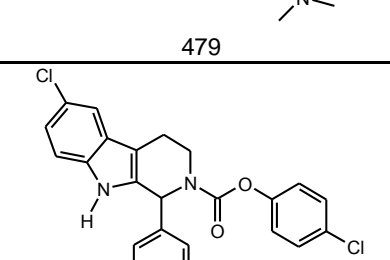
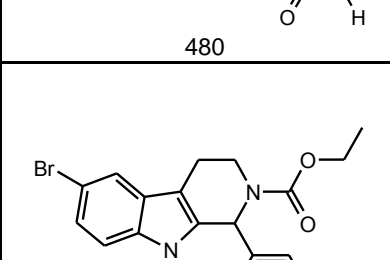
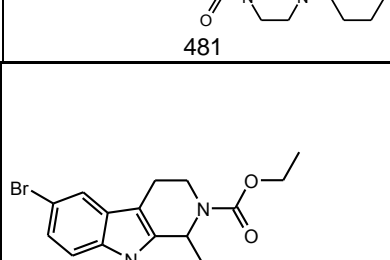
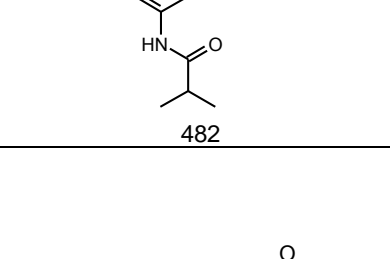
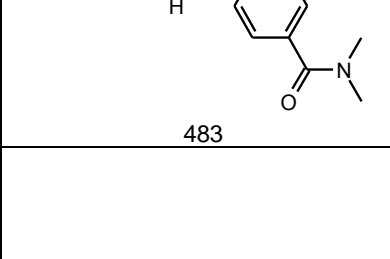
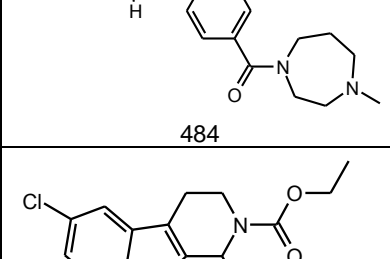
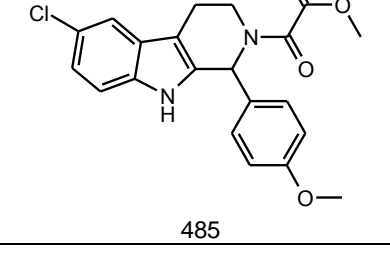
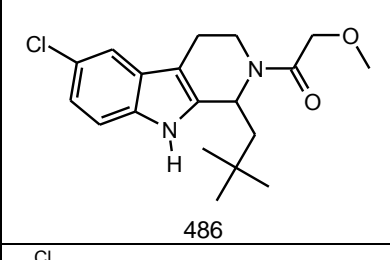
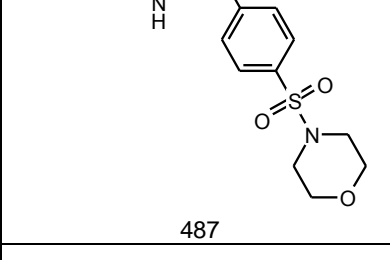
96

 464	 465	 466
 467	 468	 469
 470	 471	 472
 473	 474	 475

97

92317

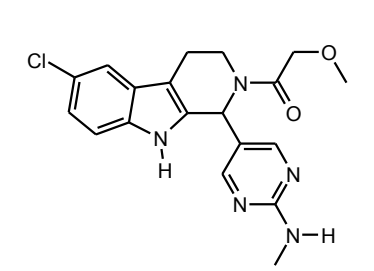
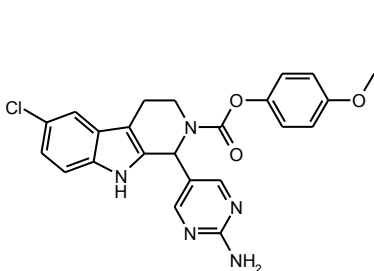
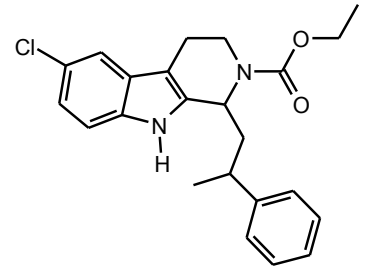
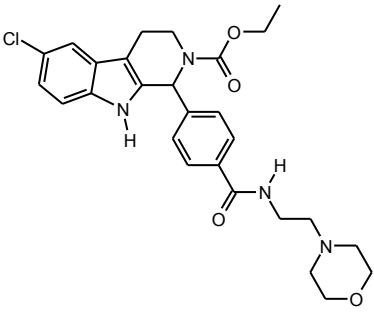
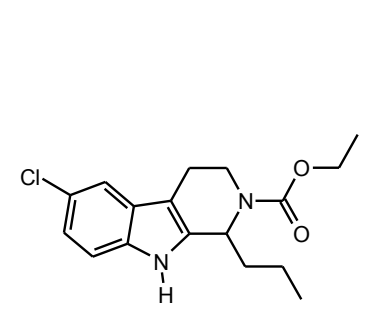
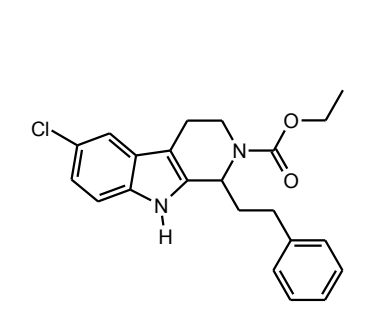
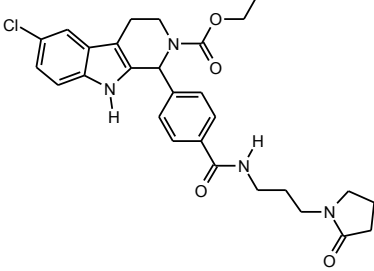
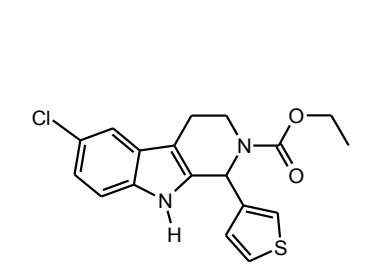
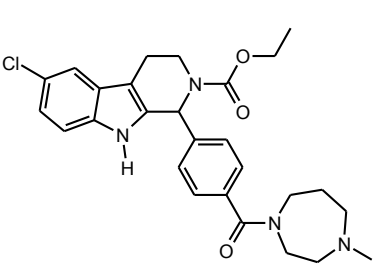
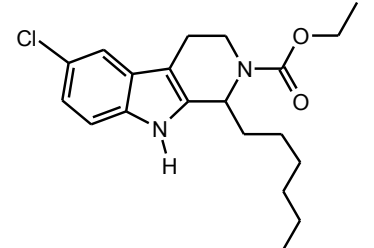
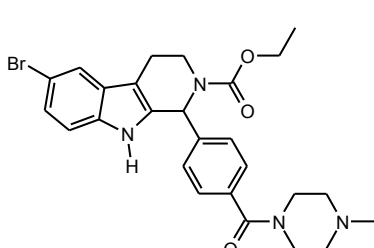
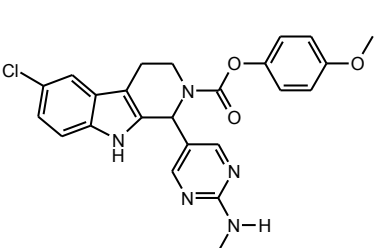
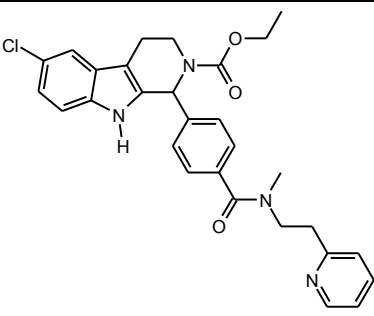
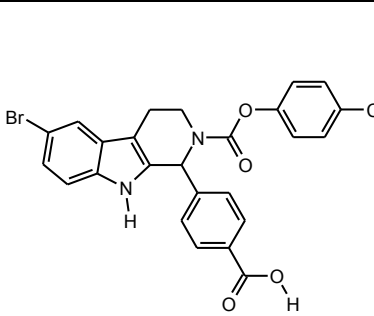
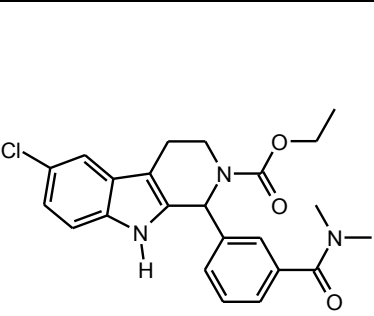
98

 476	 477	 478
 479	 480	 481
 482	 483	 484
 485	 486	 487
 488	 489	 490

101

92317

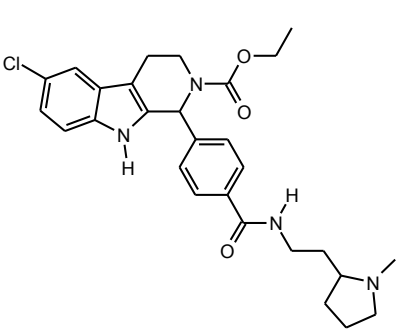
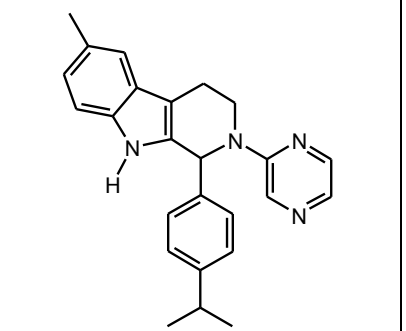
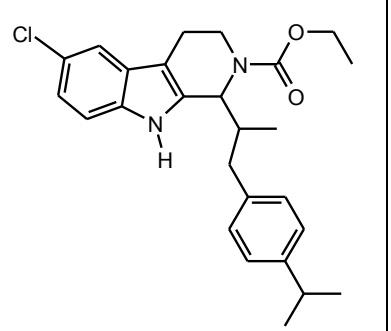
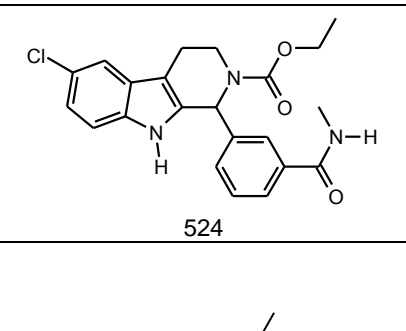
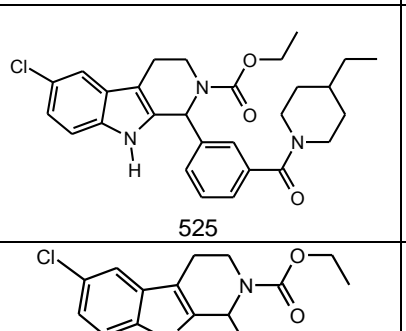
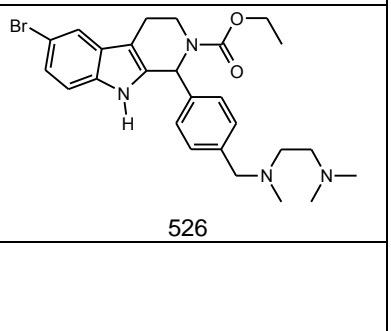
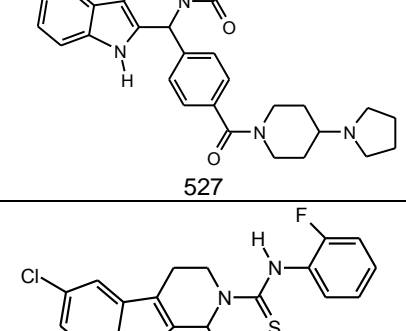
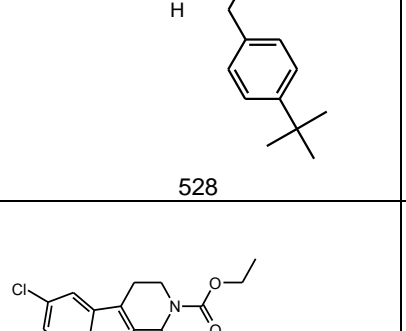
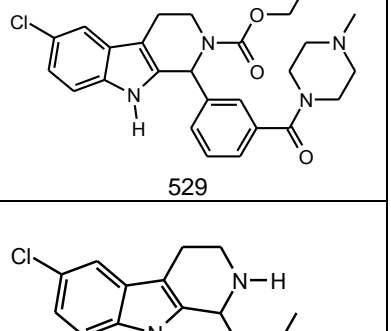
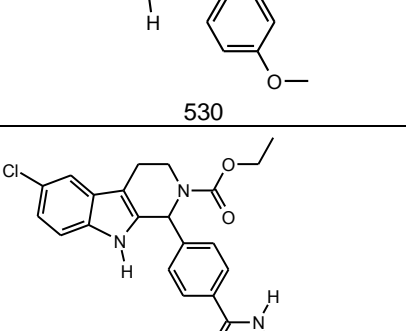
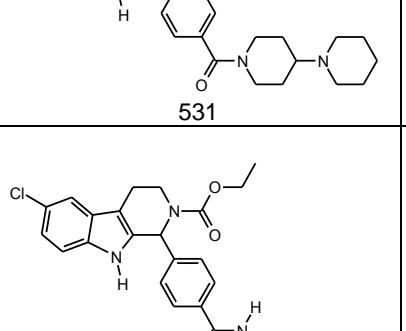
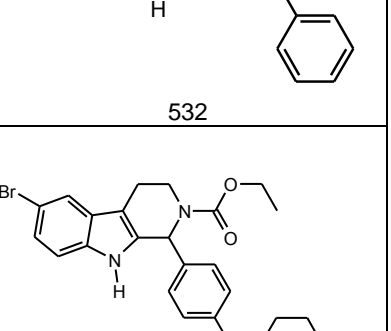
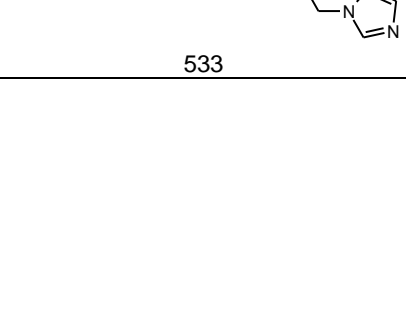
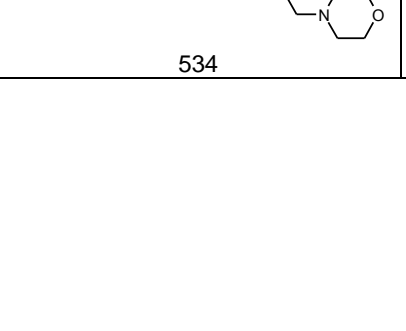
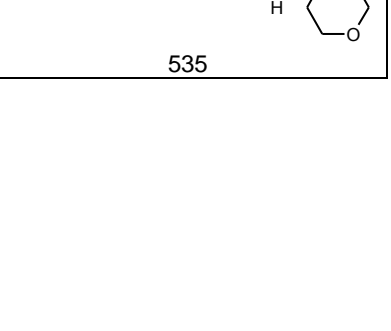
102

 506	 507	 508
 509	 510	 511
 512	 513	 514
 515	 516	 517
 518	 519	 520

103

92317

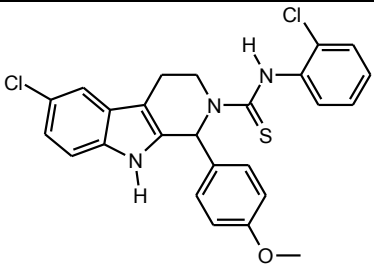
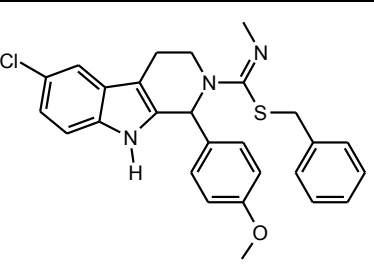
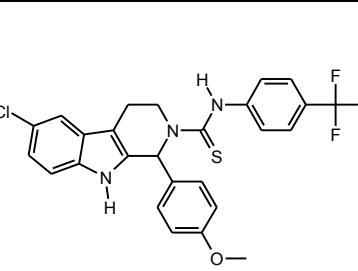
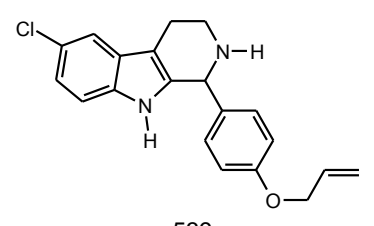
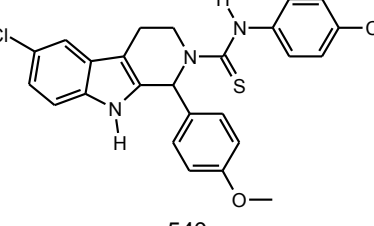
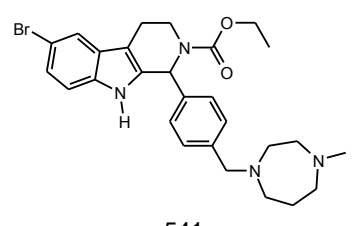
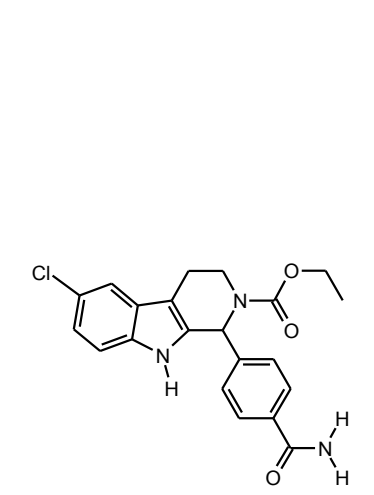
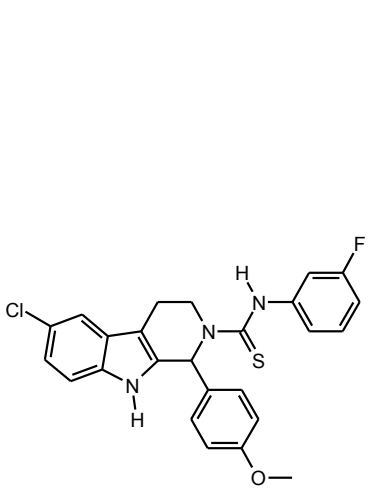
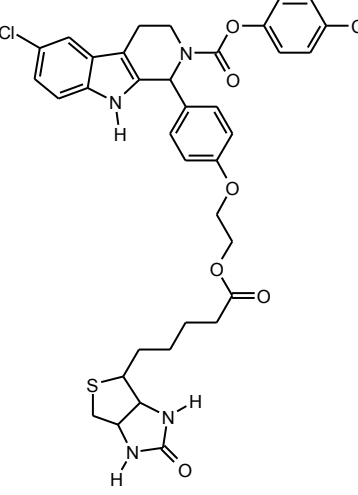
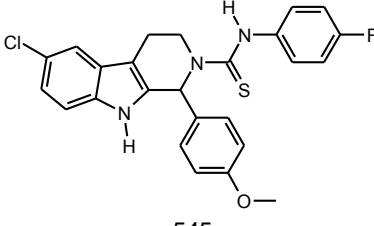
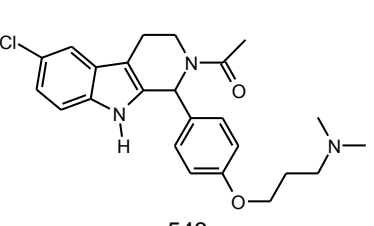
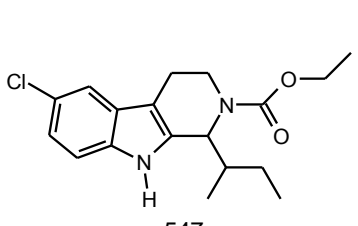
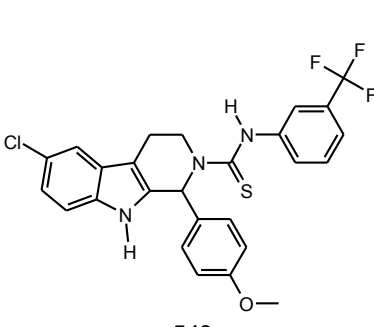
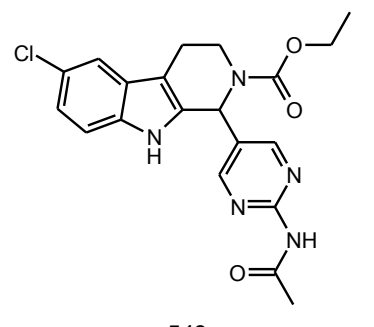
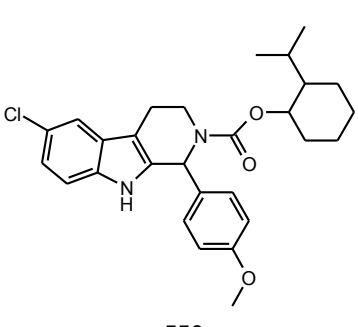
104

 521	 522	 523
 524	 525	 526
 527	 528	 529
 530	 531	 532
 533	 534	 535

105

92317

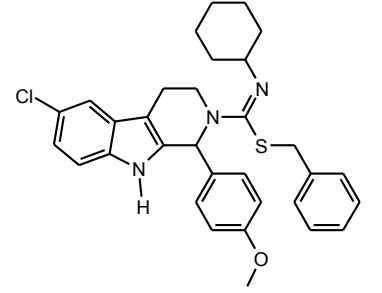
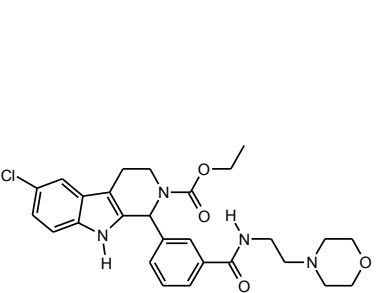
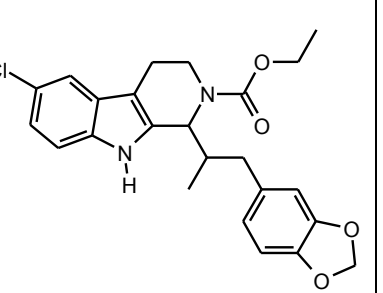
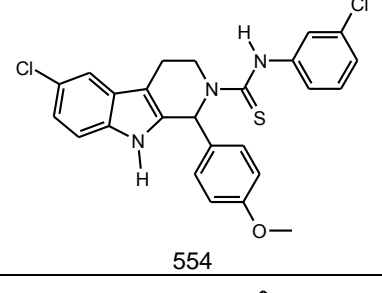
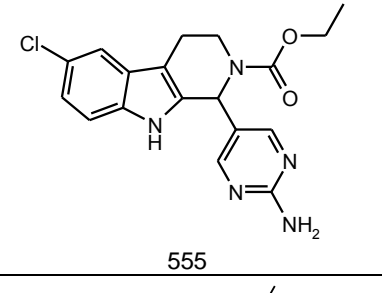
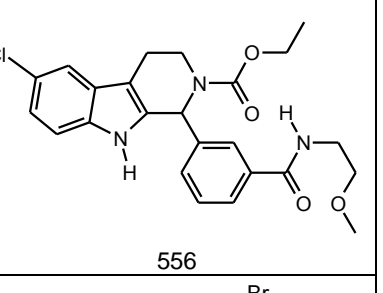
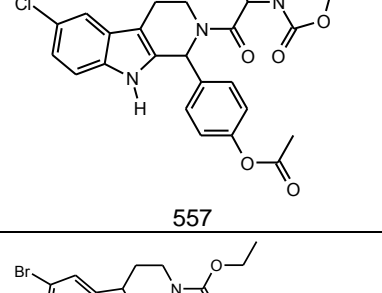
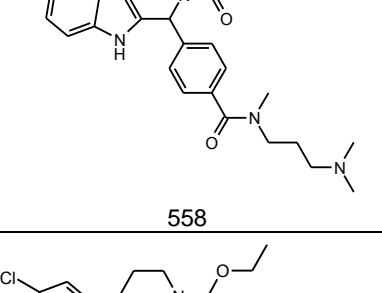
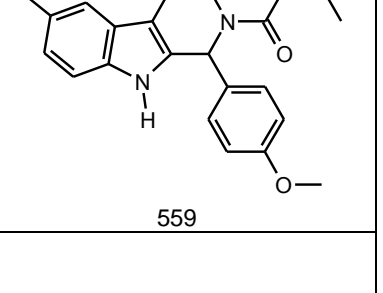
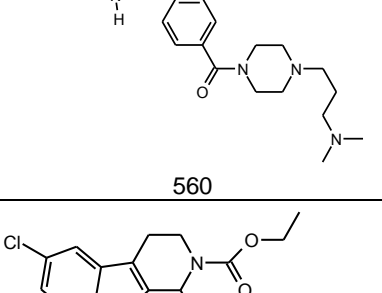
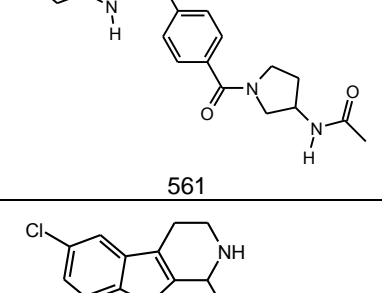
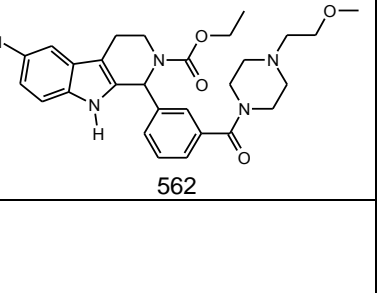
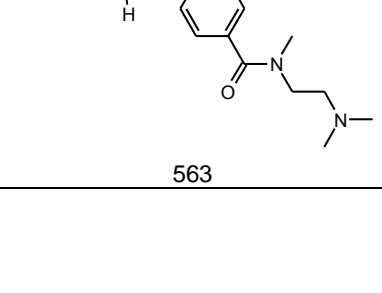
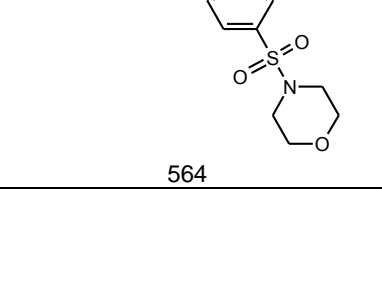
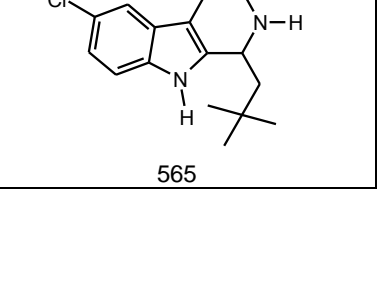
106

 <p>536</p>	 <p>537</p>	 <p>538</p>
 <p>539</p>	 <p>540</p>	 <p>541</p>
 <p>542</p>	 <p>543</p>	 <p>544</p>
 <p>545</p>	 <p>546</p>	 <p>547</p>
 <p>548</p>	 <p>549</p>	 <p>550</p>

107

92317

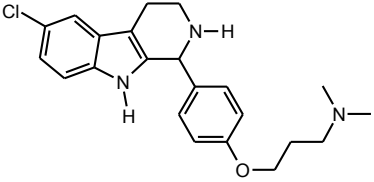
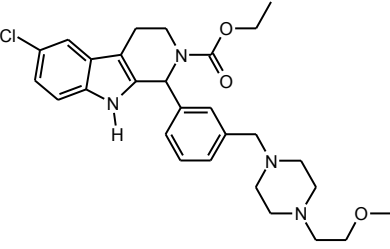
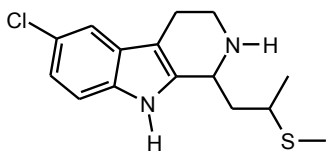
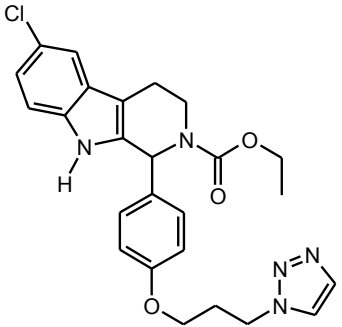
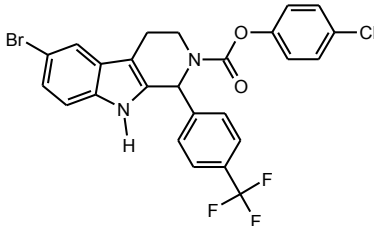
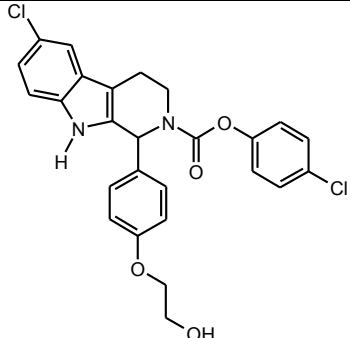
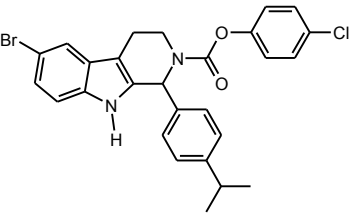
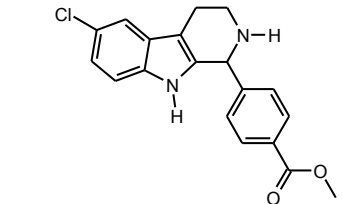
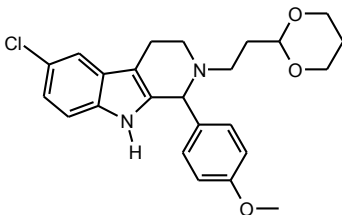
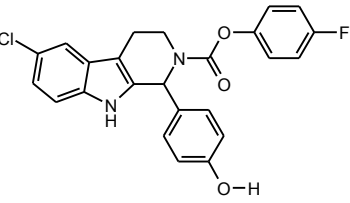
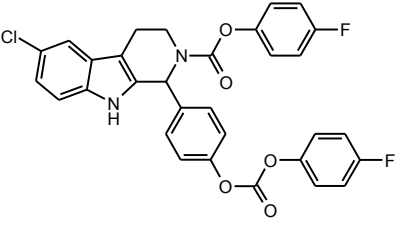
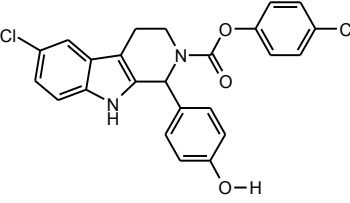
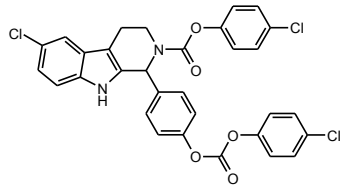
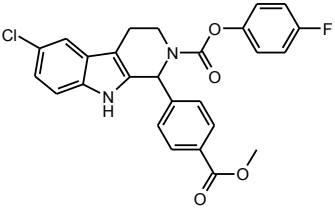
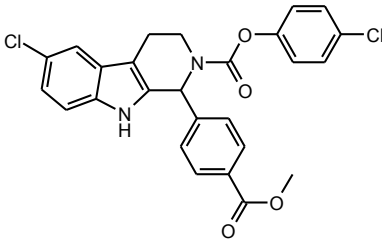
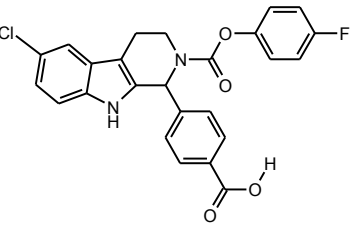
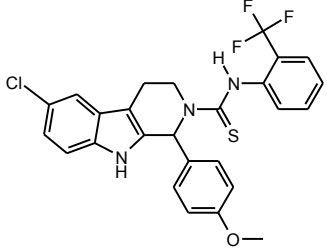
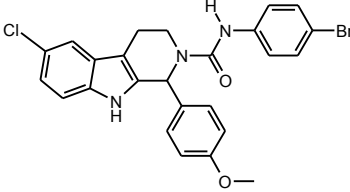
108

 551	 552	 553
 554	 555	 556
 557	 558	 559
 560	 561	 562
 563	 564	 565

109

92317

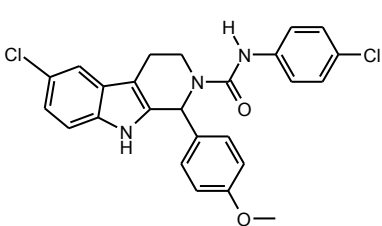
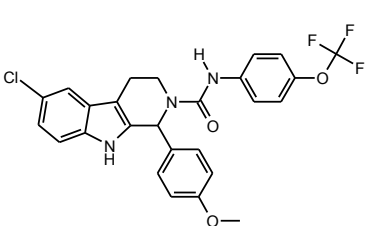
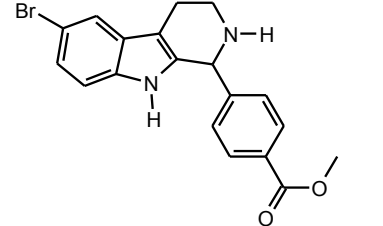
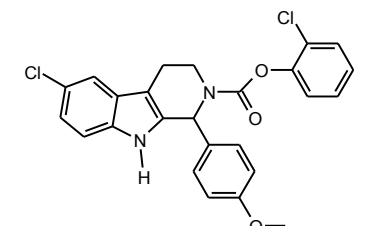
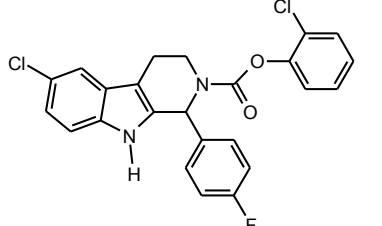
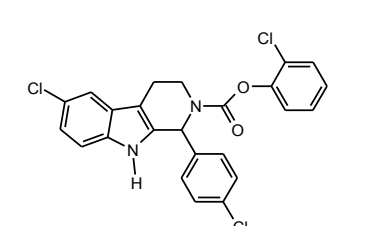
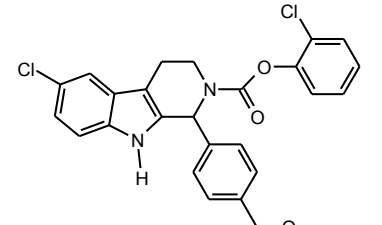
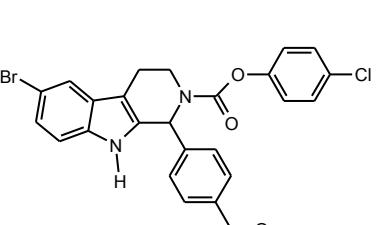
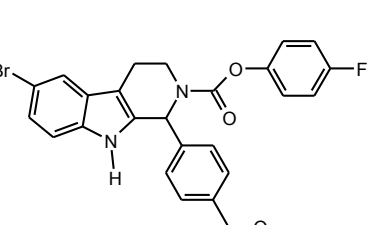
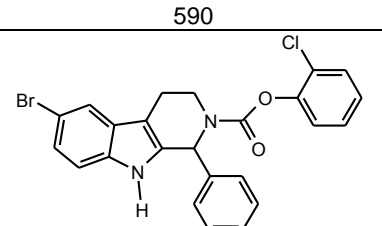
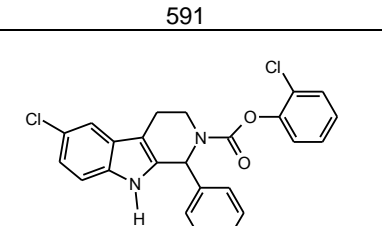
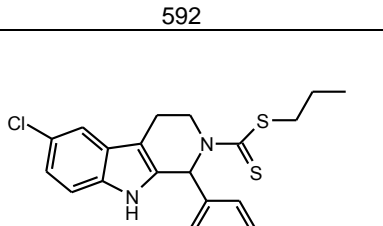
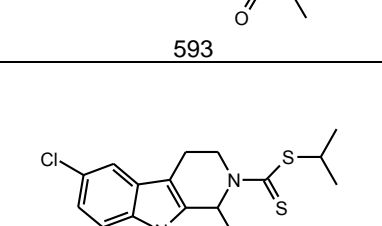
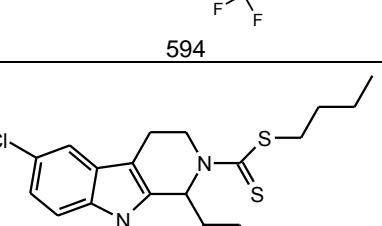
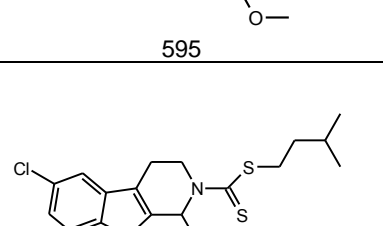
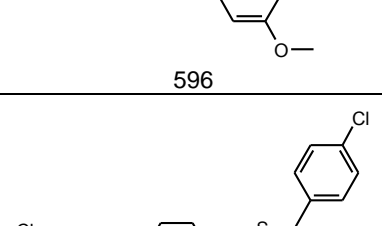
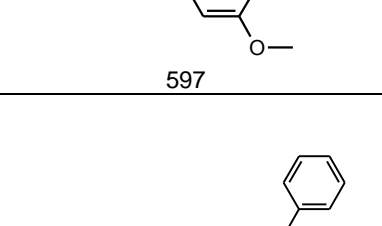
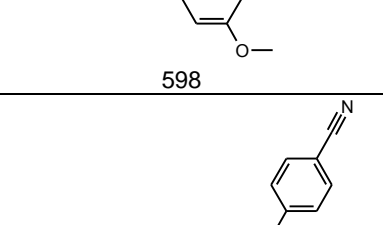
110

 566	 567	 568
 569	 570	 571
 572	 573	 574
 575	 576	 577
 578	 579	 580
 581	 582	 583

111

92317

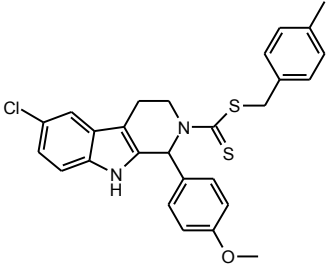
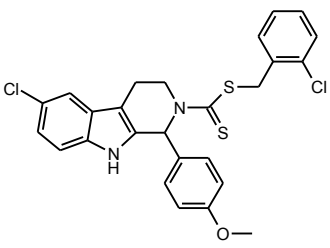
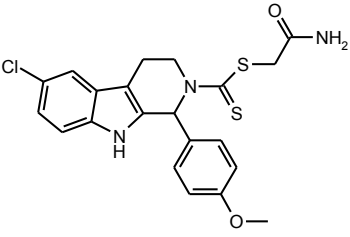
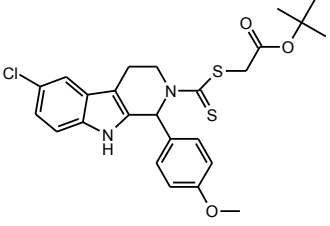
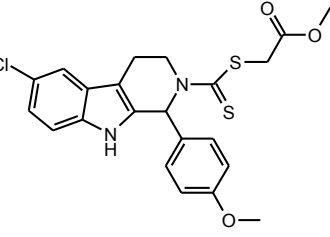
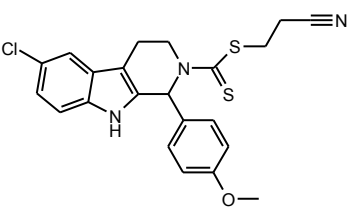
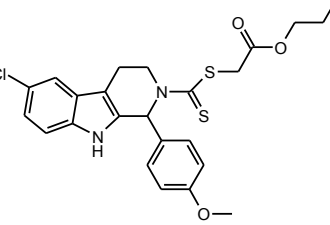
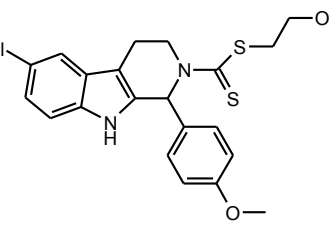
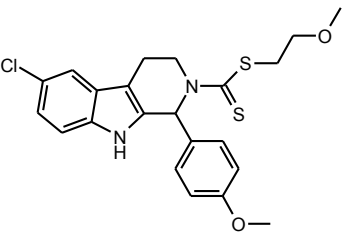
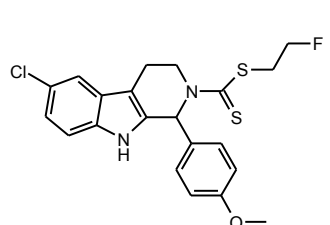
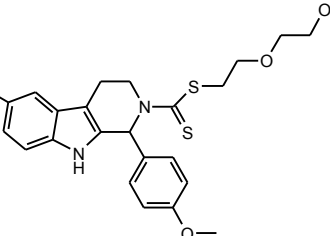
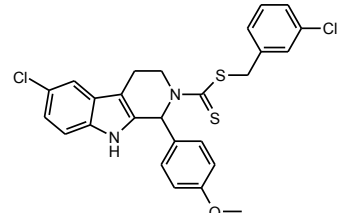
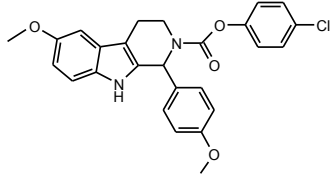
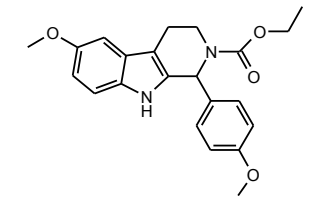
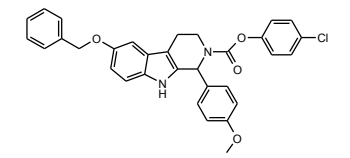
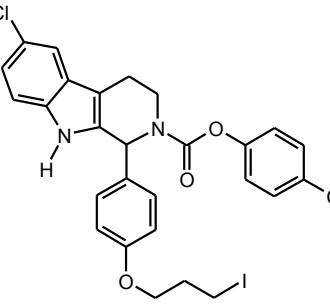
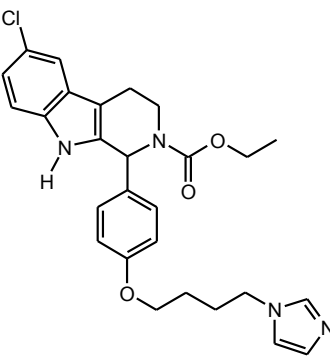
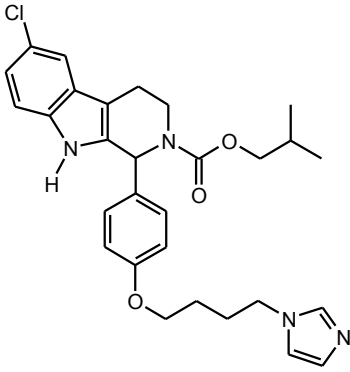
112

 584	 585	 586
 587	 588	 589
 590	 591	 592
 593	 594	 595
 596	 597	 598
 599	 600	 601

113

92317

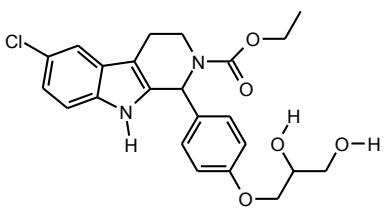
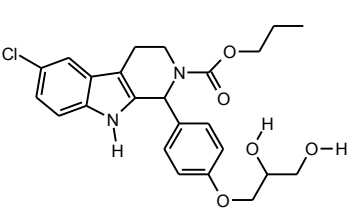
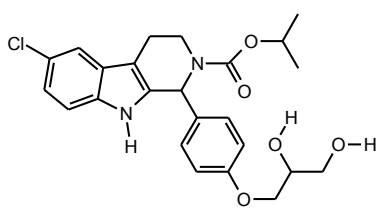
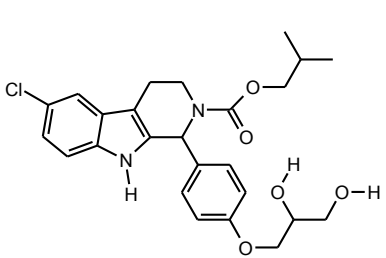
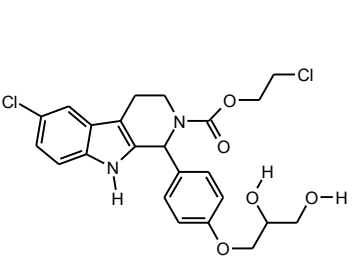
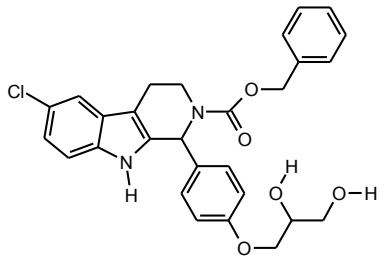
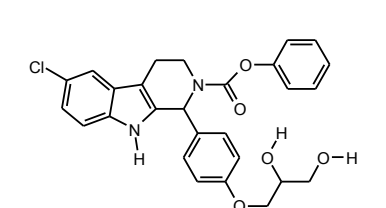
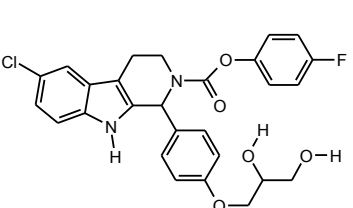
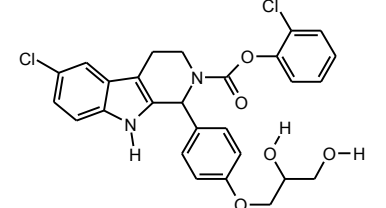
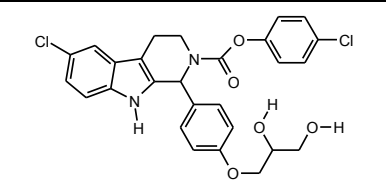
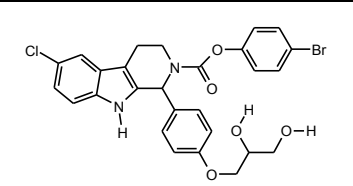
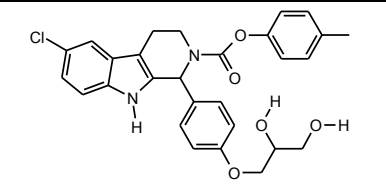
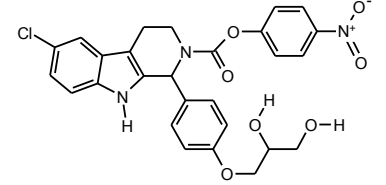
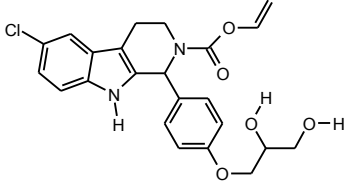
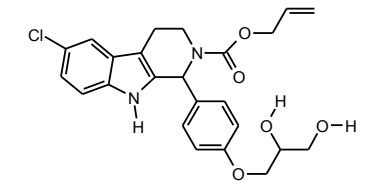
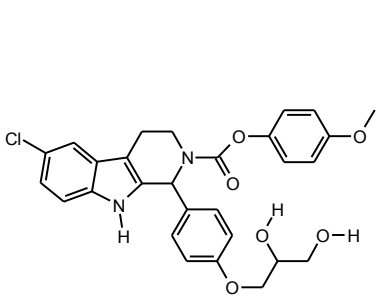
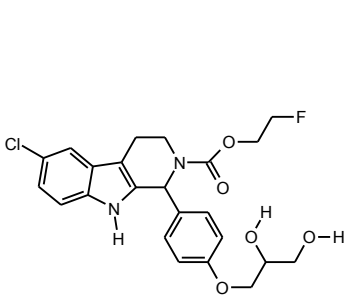
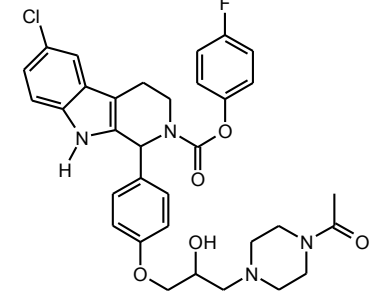
114

 602	 603	 604
 605	 606	 607
 608	 609	 610
 611	 612	 613
 614	 615	 616
 617	 618	 619

115

92317

116

 620	 621	 622
 623	 624	 625
 626	 627	 628
 629	 630	 631
 632	 633	 634
 635	 636	 637

117

92317

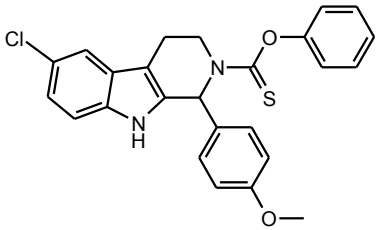
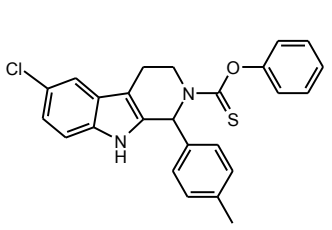
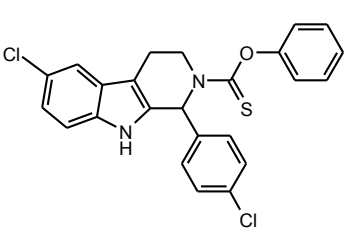
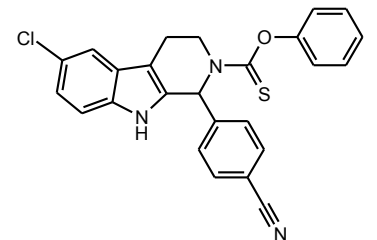
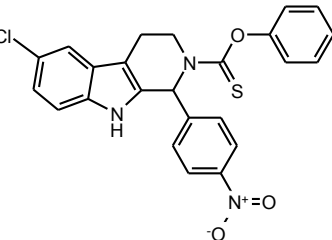
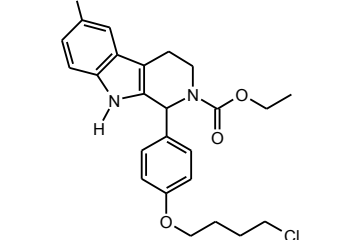
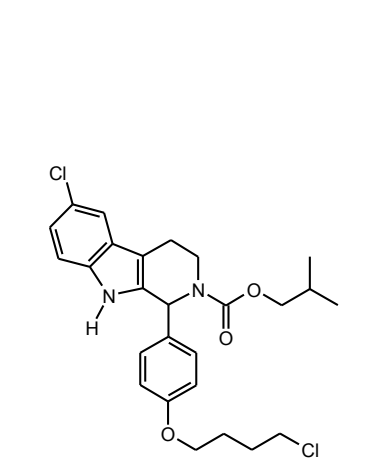
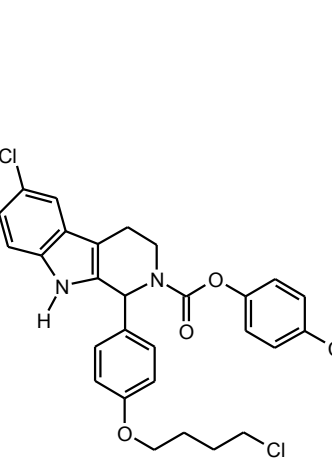
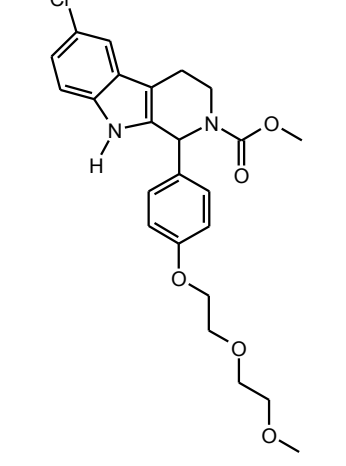
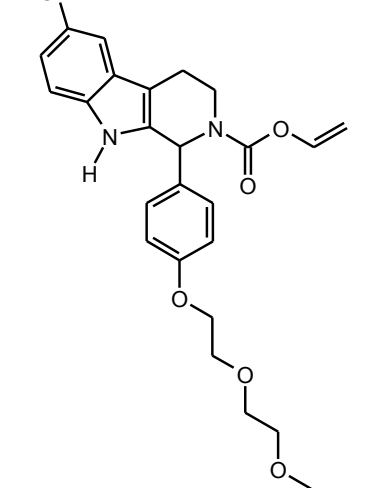
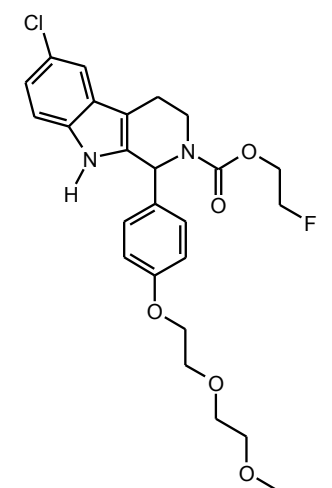
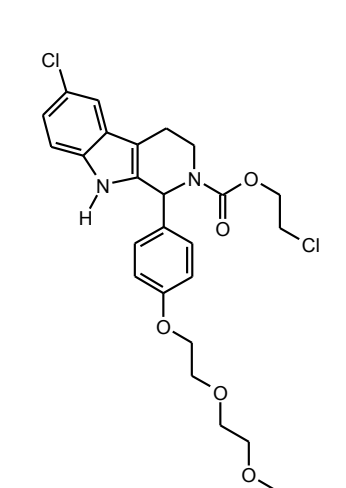
118

 638	 639	 640
 641	 642	 643
 644	 645	 646
 647	 648	 649
 650	 651	 652

119

92317

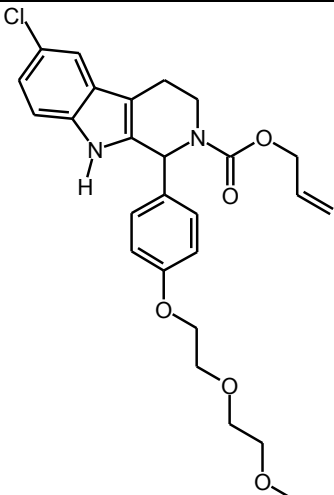
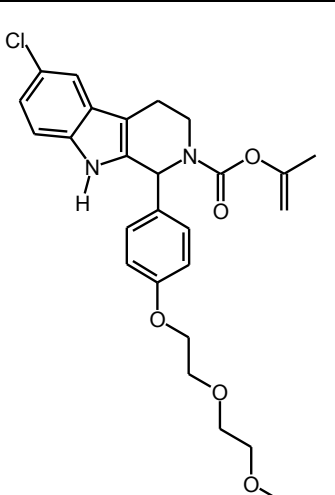
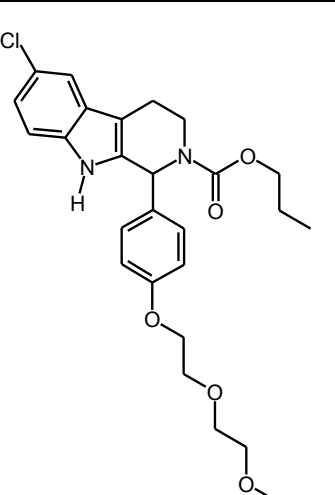
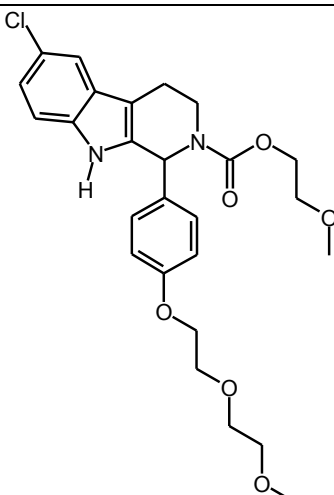
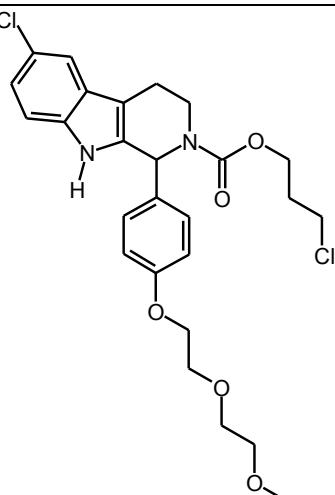
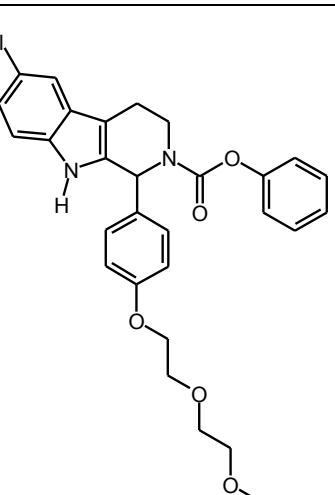
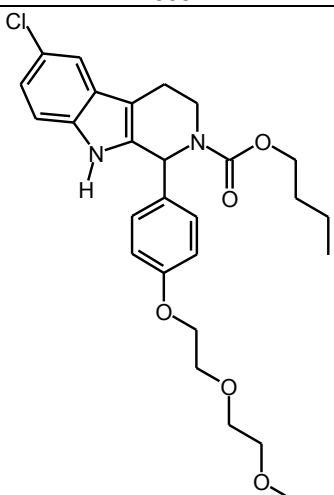
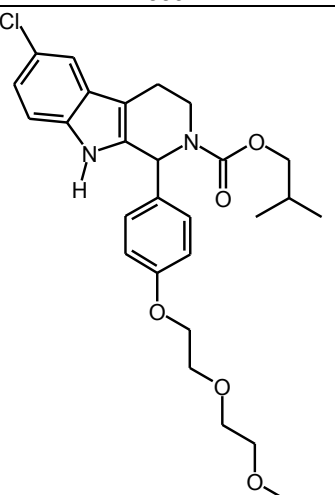
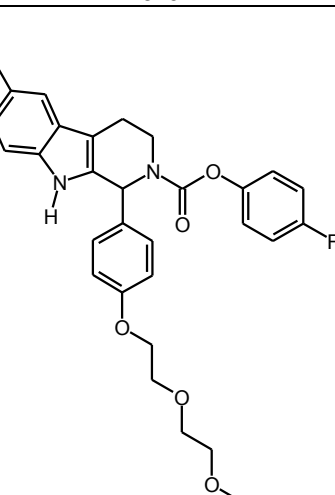
120

 653	 654	 655
 656	 657	 658
 659	 660	 661
 662	 663	 664

121

92317

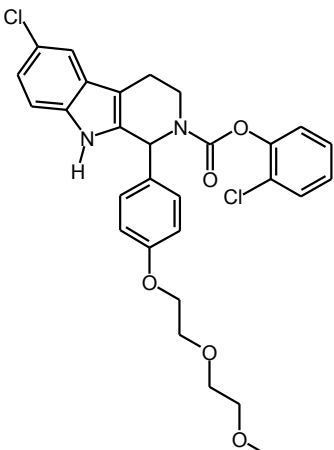
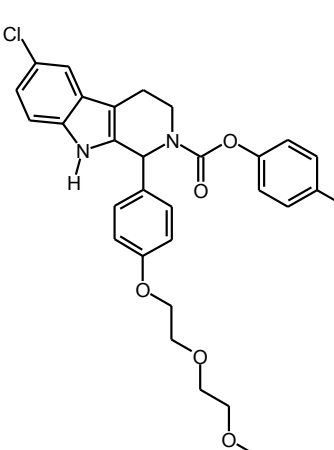
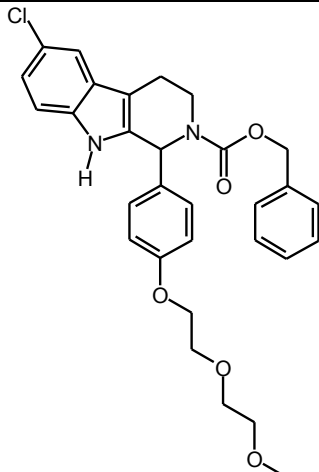
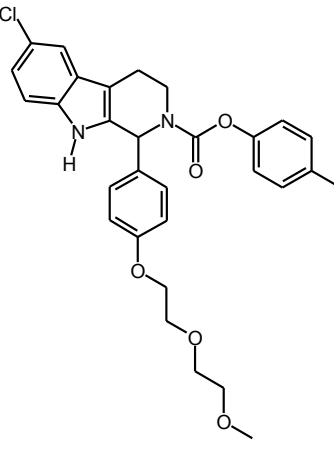
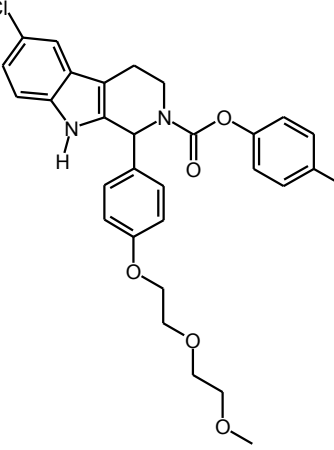
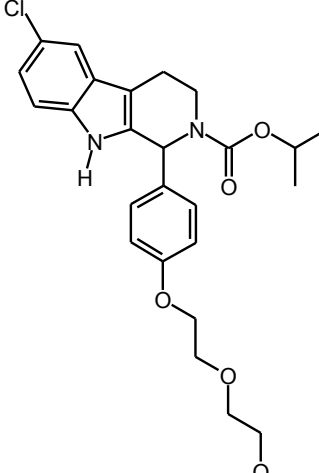
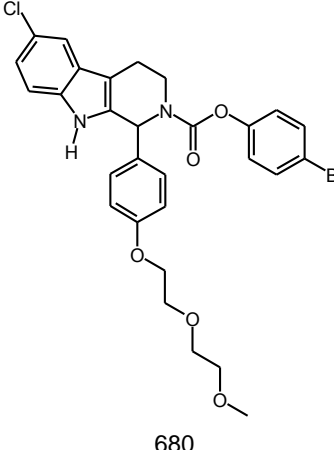
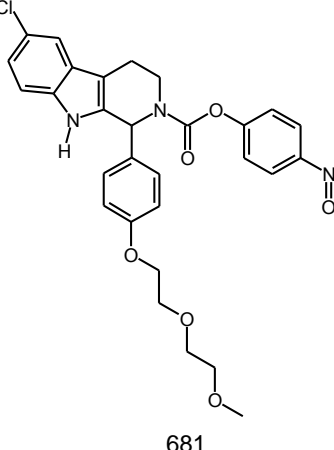
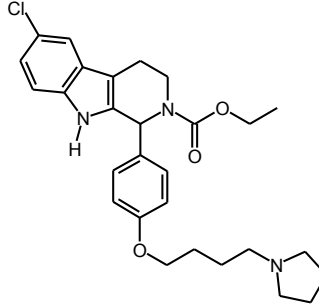
122

 665	 666	 667
 668	 669	 670
 671	 672	 673

123

92317

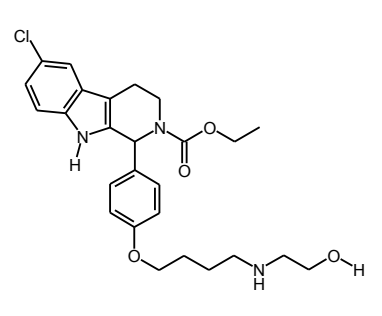
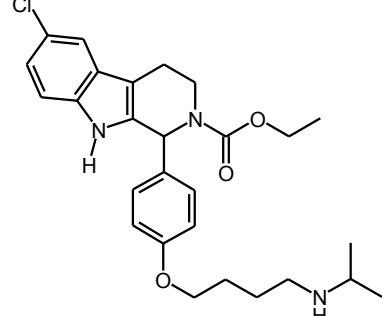
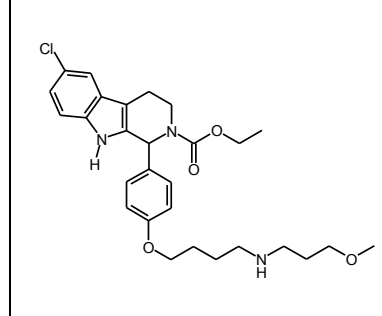
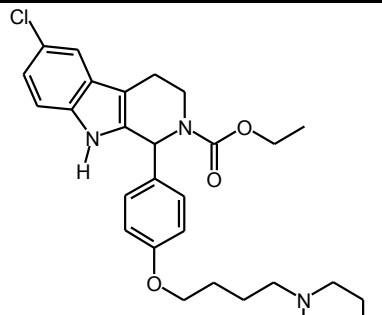
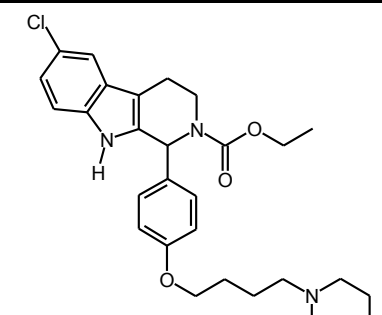
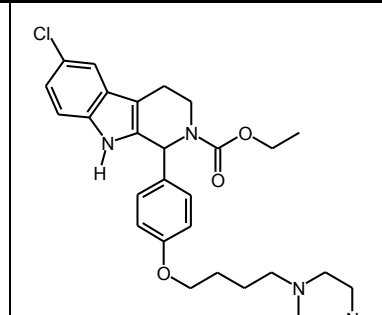
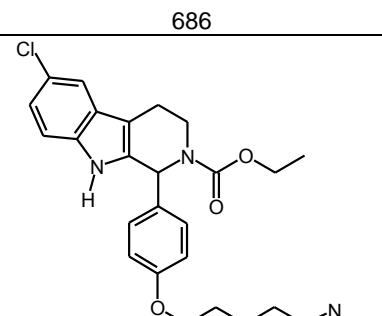
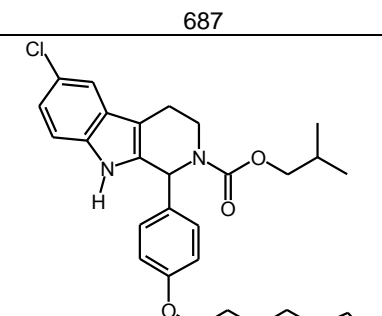
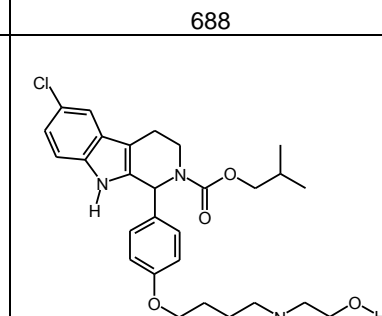
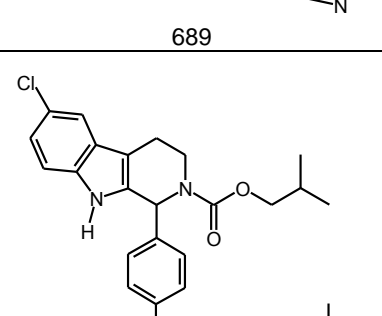
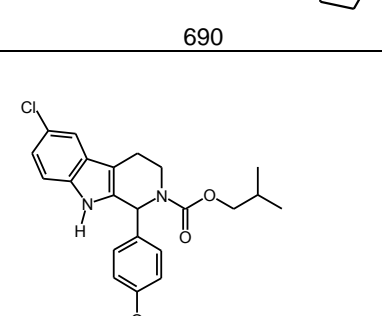
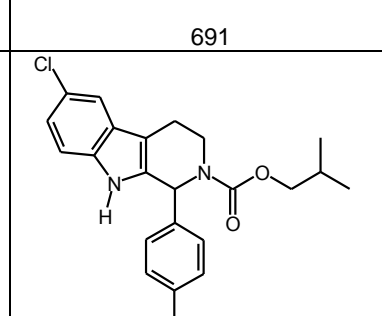
124

 674	 675	 676
 677	 678	 679
 680	 681	 682

125

92317

126

 683	 684	 685
 686	 687	 688
 689	 690	 691
 692	 693	 694

CC(C)OC(=O)N1CCc2c(c1)c3cc(Cl)ccc3[nH]2C4=CC=C(C=C4)OCCCCN5CCCCC5CC(C)OC(=O)N1CCc2c(c1)c3cc(Cl)ccc3[nH]2c1ccc(OCCCCN2CCN(C)CC2)cc1CC(C)OC(=O)N1CCc2c(c1)c3ccc(Cl)cc3[nH]2C1=CC=C(C=C1)OCCCCCN4C=NC=CC=N4Clc1ccc(cc1)Oc2c3c(c4cc(Cl)ccc4n3CCN2C(=O)Oc5ccc(Cl)cc5)cc6ccccc6OCCCCN7CCCC7

698

OCCNCCCCOc1ccc(cc1)C2c3ccccc3c4[nH]c5ccc(Cl)cc5c4N2C(=O)Oc6ccc(Cl)cc6CC(C)NCCCCOc1ccc(cc1)C2c3cc(Cl)ccc3[nH]2C4CCN(C4)C(=O)Oc5ccc(Cl)cc5

700

COCCCNCCCCOc1ccc(cc1)C23CCc4c(c3[nH]c5ccc(Cl)cc45)N(C2)C(=O)Oc6ccc(Cl)cc6Clc1ccc(cc1)c2nc3cc(Cl)ccc3c2C4CCN(C4Cc5ccccc5OCCCCN6CCOCC6)C(=O)Oc7ccc(Cl)cc7

702

Clc1ccc2c(c1)c3ccccc3n2C4CCCCC4N(C(=O)Oc5ccc(Cl)cc5)C6=CC=C(C=C6)OCCCCCN7CCCCC7

703

CN1CCN(CCCCOc2ccc(cc2)C3Cc4c(c[nH]4)c5ccc(Cl)cc5)C(=O)Oc6ccc(Cl)cc6Clc1ccc(cc1)c2c3ccccc3n2C4CCN(C4C5=CC=CC=C5OCCCCN6C=CN=CN6)C(=O)Oc7ccc(Cl)cc7

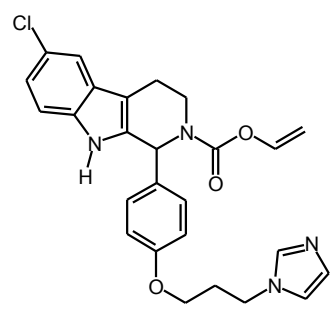
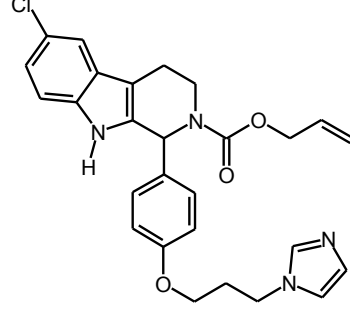
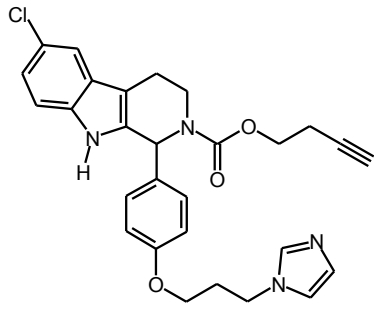
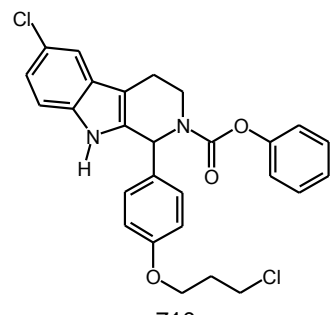
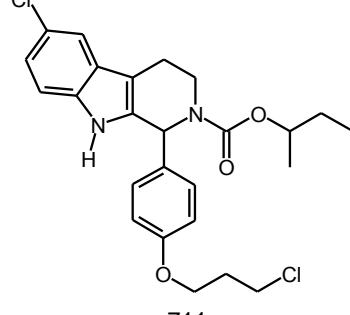
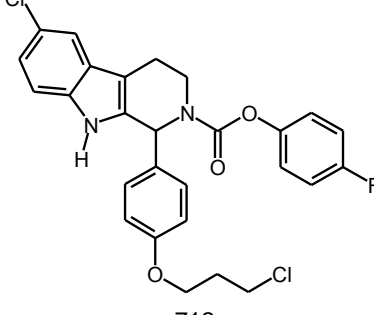
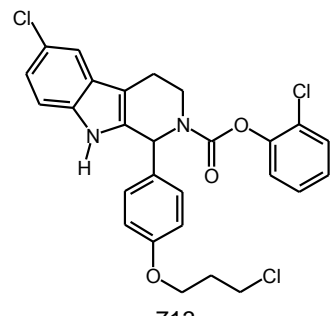
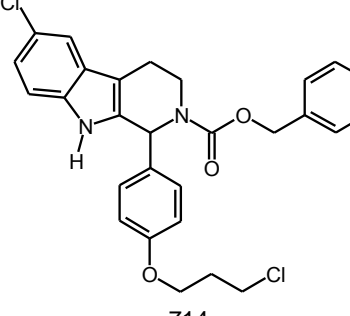
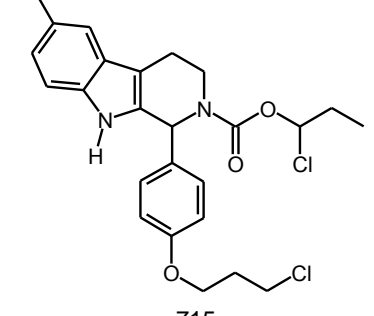
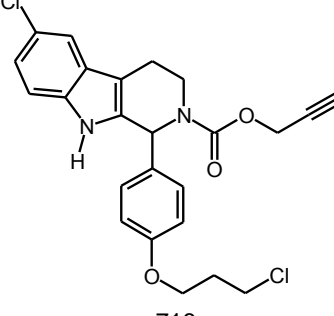
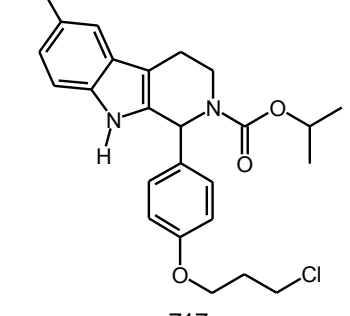
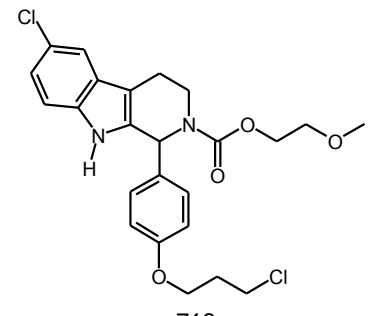
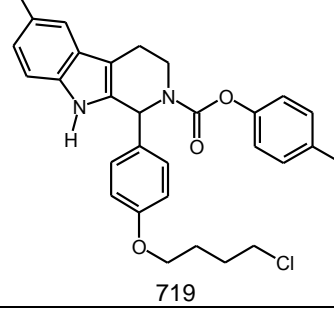
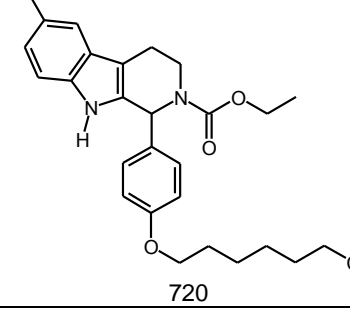
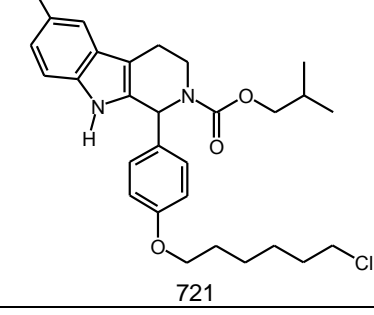
705

706

129

92317

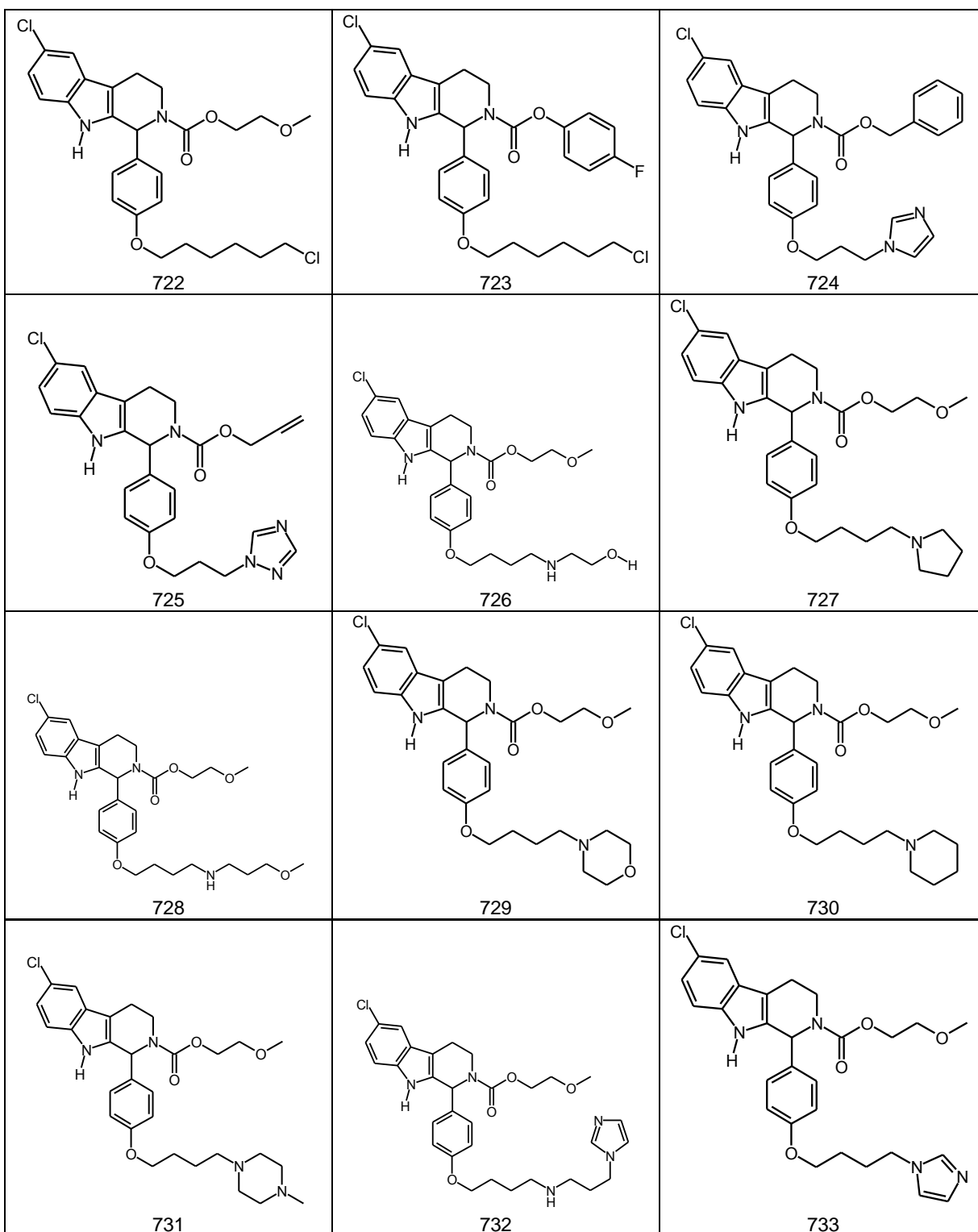
130

 707	 708	 709
 710	 711	 712
 713	 714	 715
 716	 717	 718
 719	 720	 721

131

92317

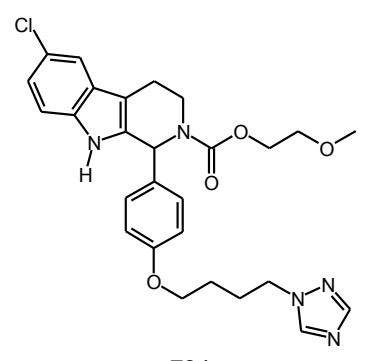
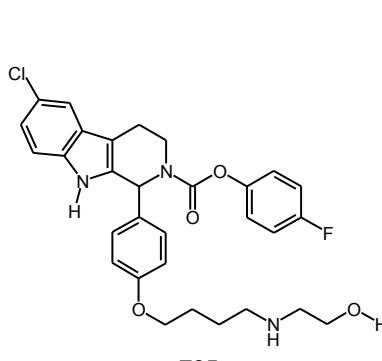
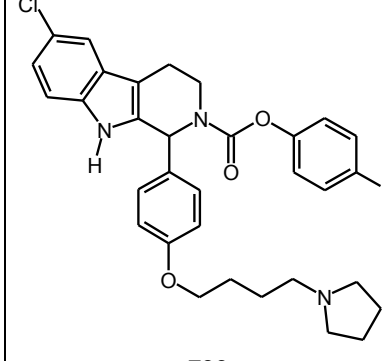
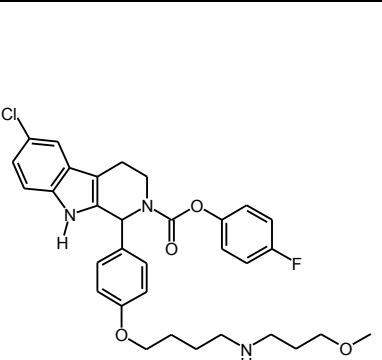
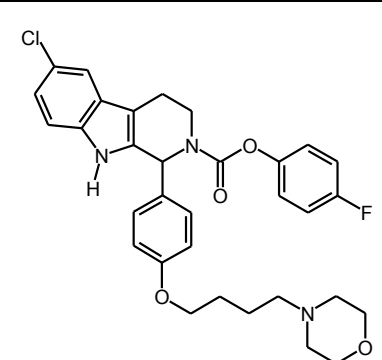
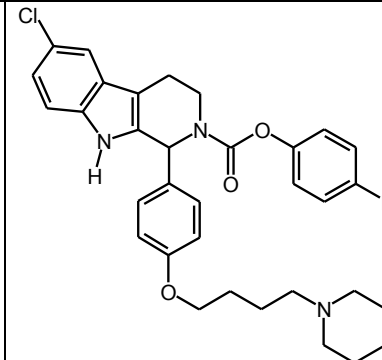
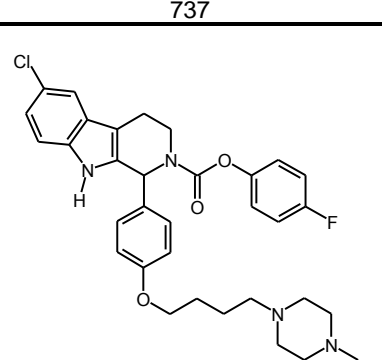
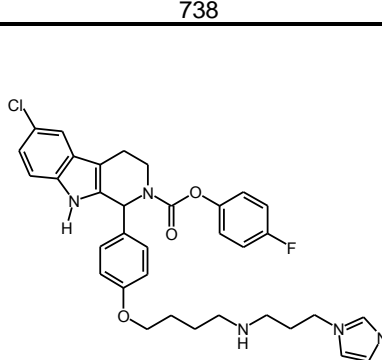
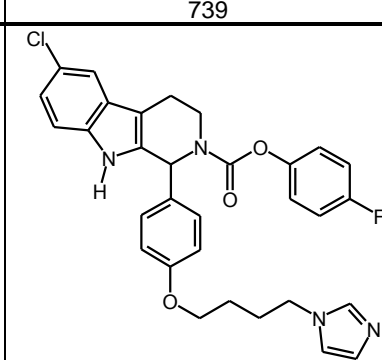
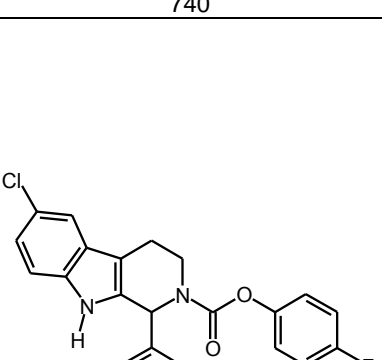
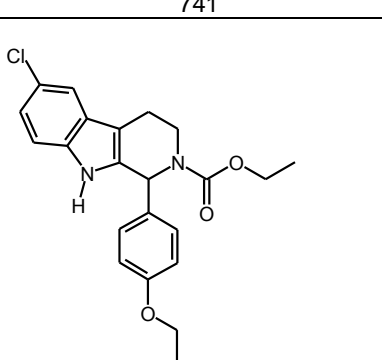
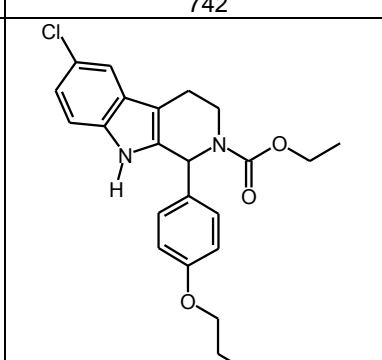
132



133

92317

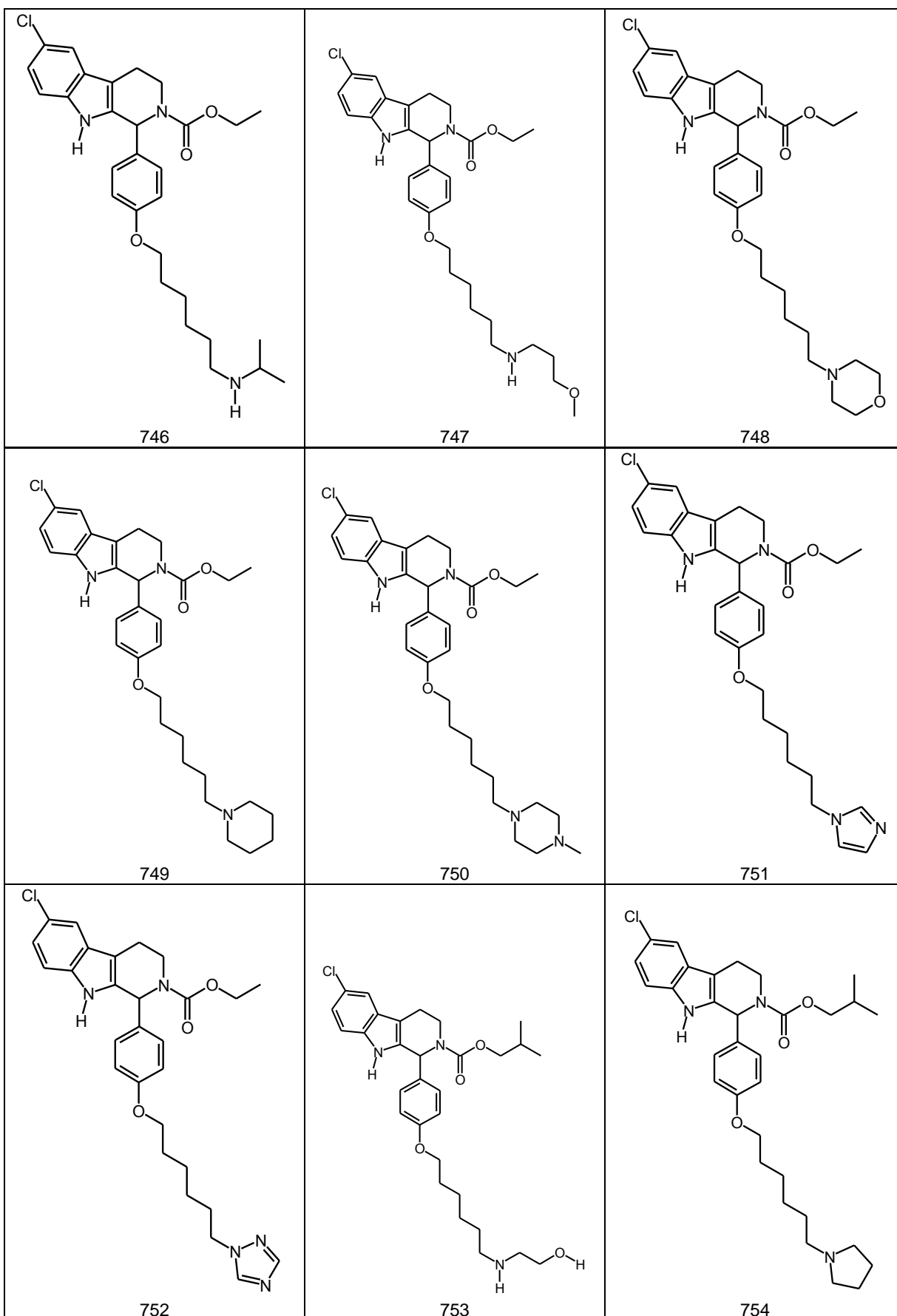
134

 734	 735	 736
 737	 738	 739
 740	 741	 742
 743	 744	 745

135

92317

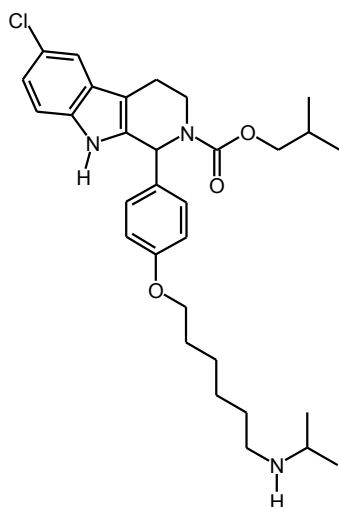
136



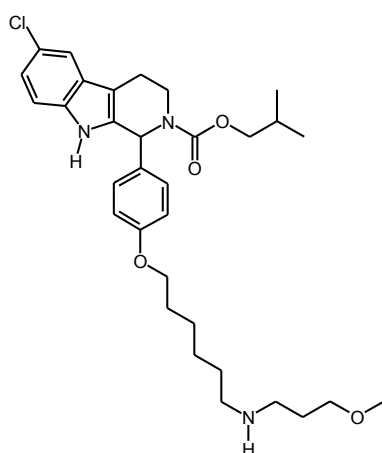
137

92317

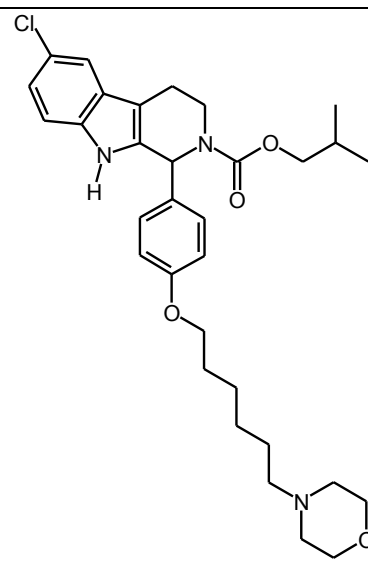
138



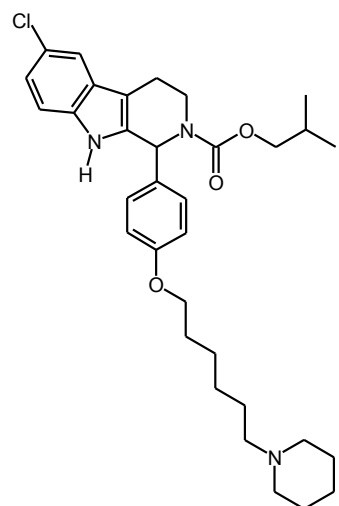
755



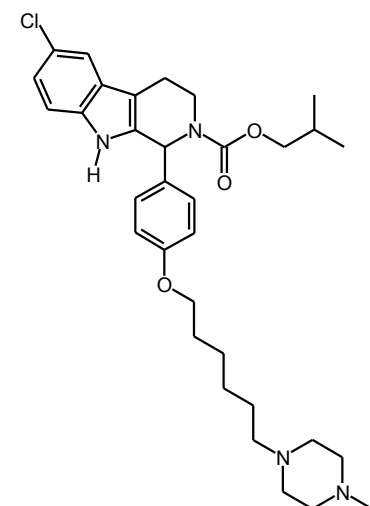
756



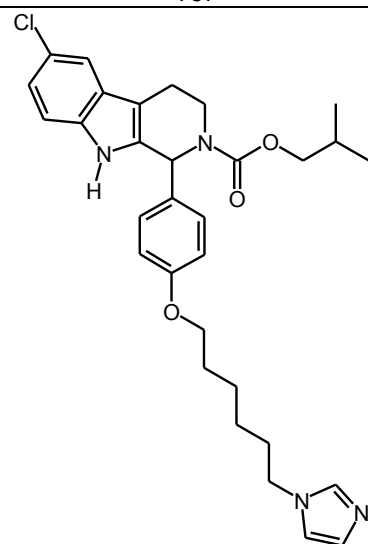
757



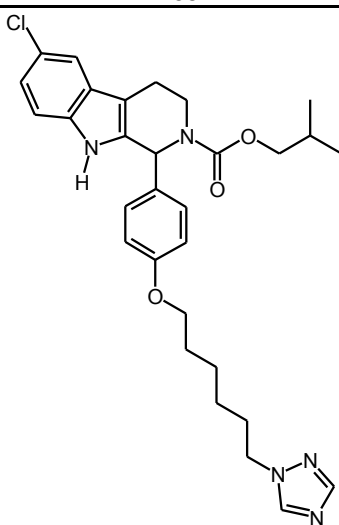
758



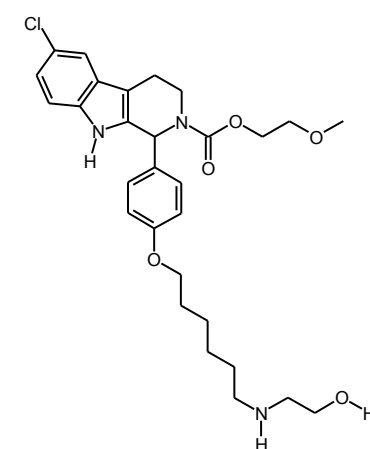
759



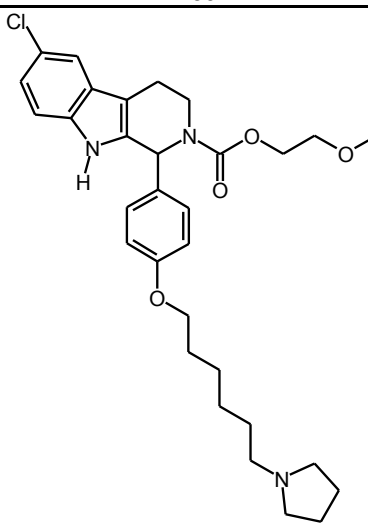
760



761



762

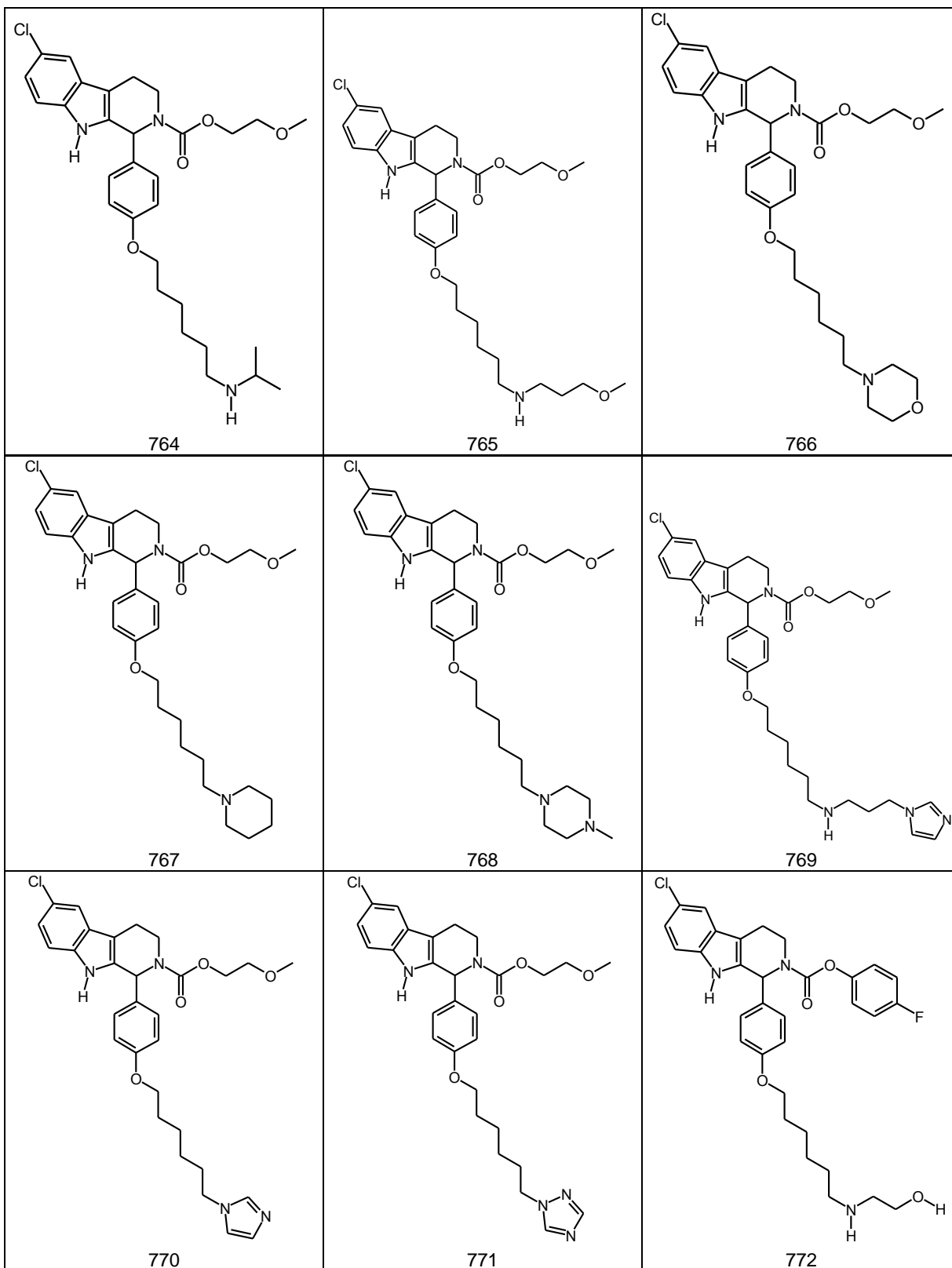


763

139

92317

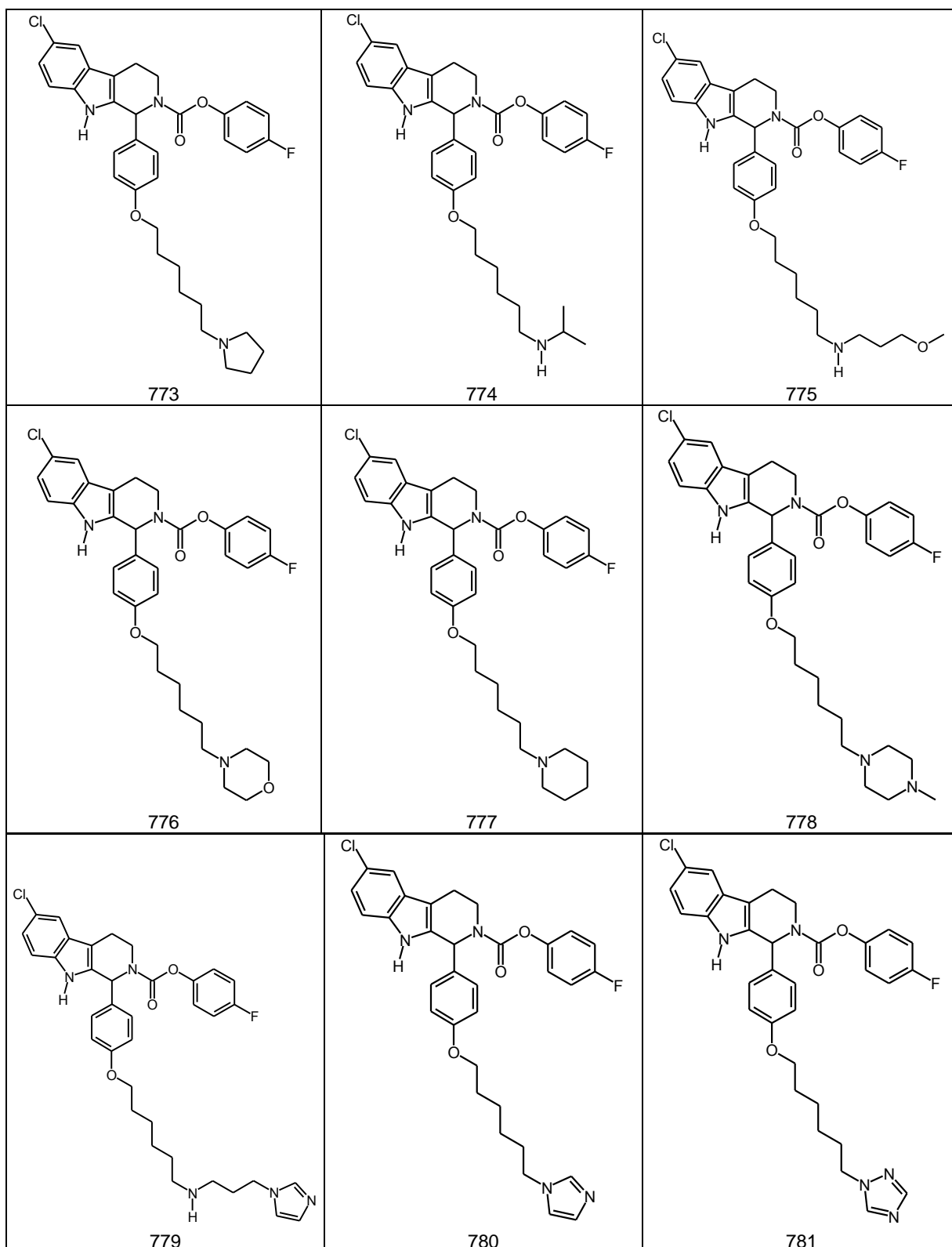
140



141

92317

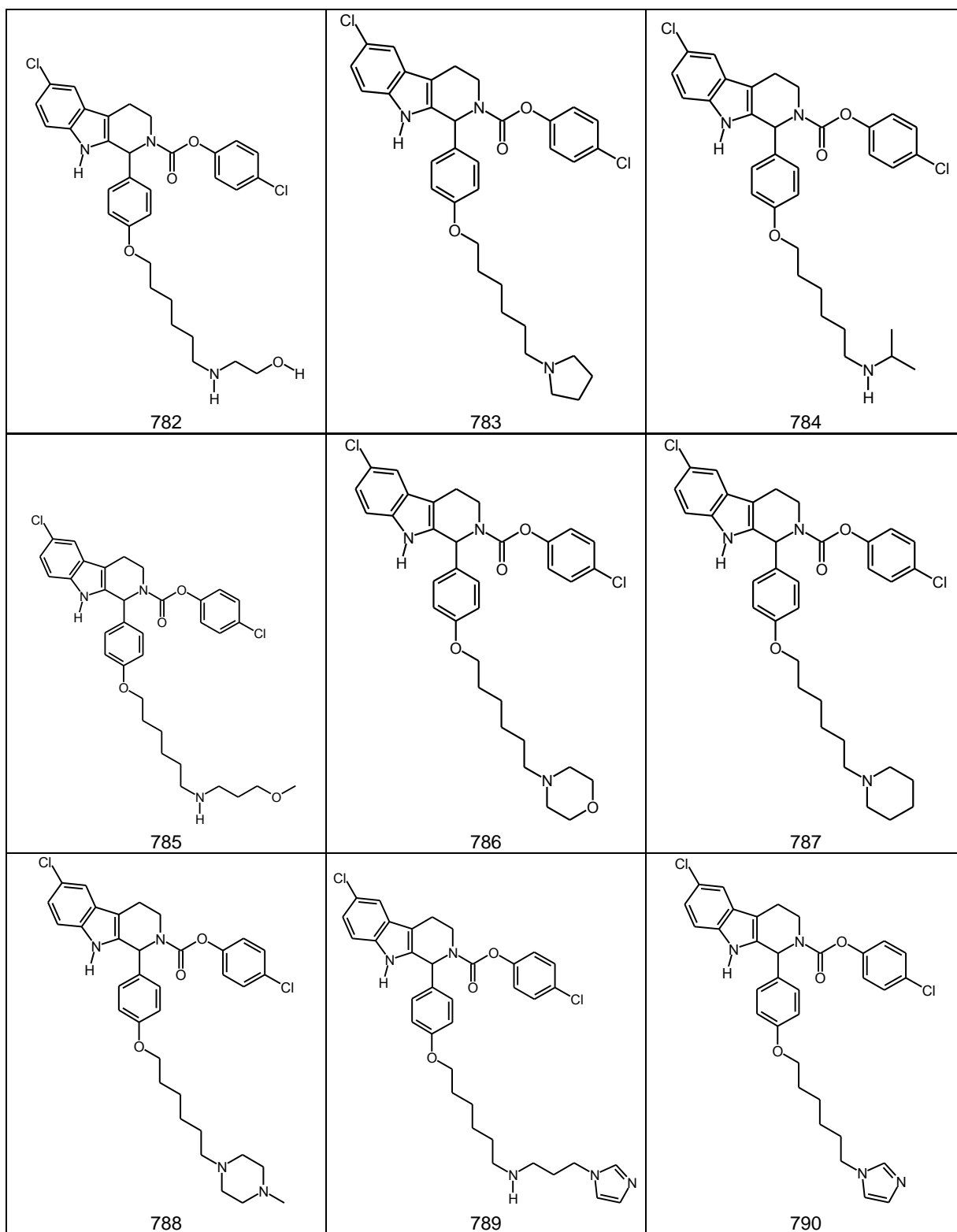
142



143

92317

144



145

92317

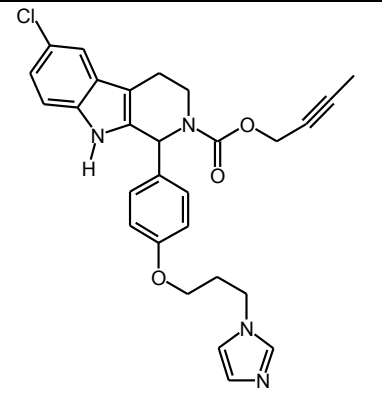
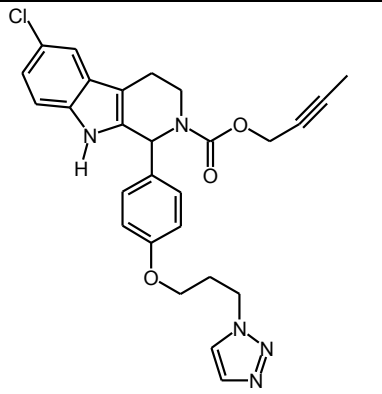
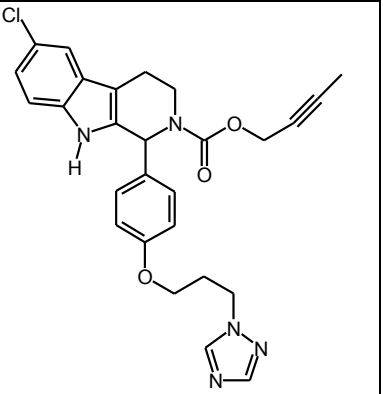
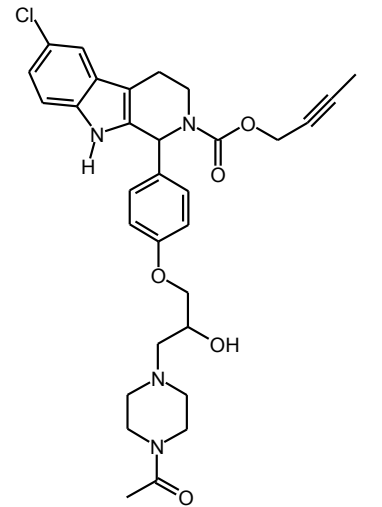
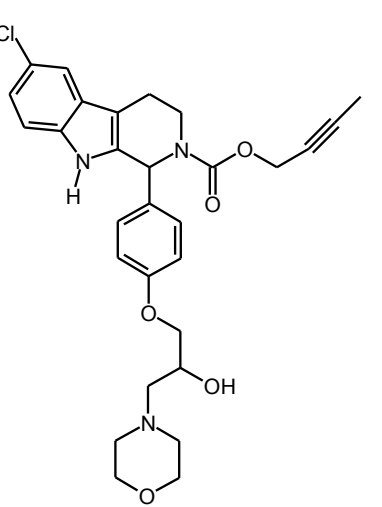
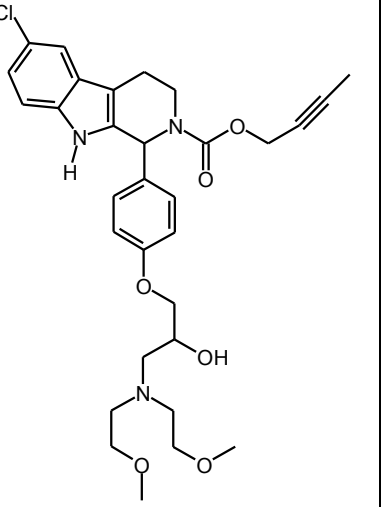
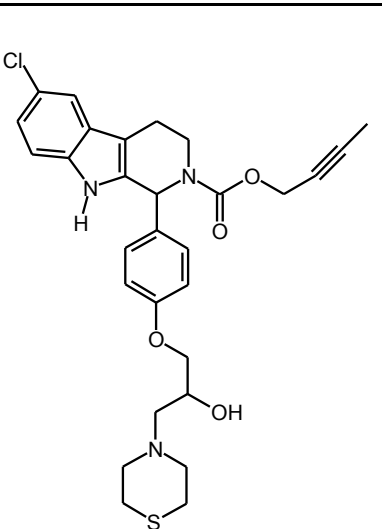
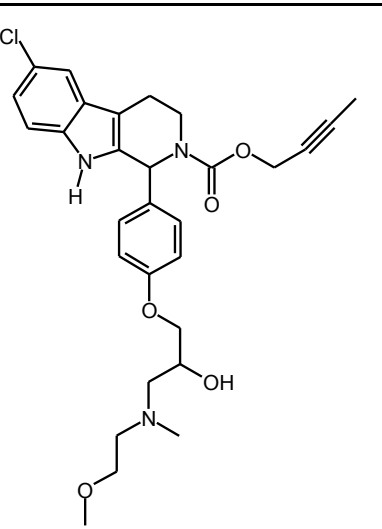
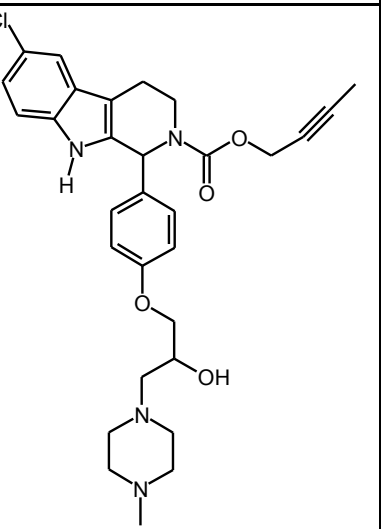
146

 791	 792	 793
 794	 795	 796
 797	 798	 799

147

92317

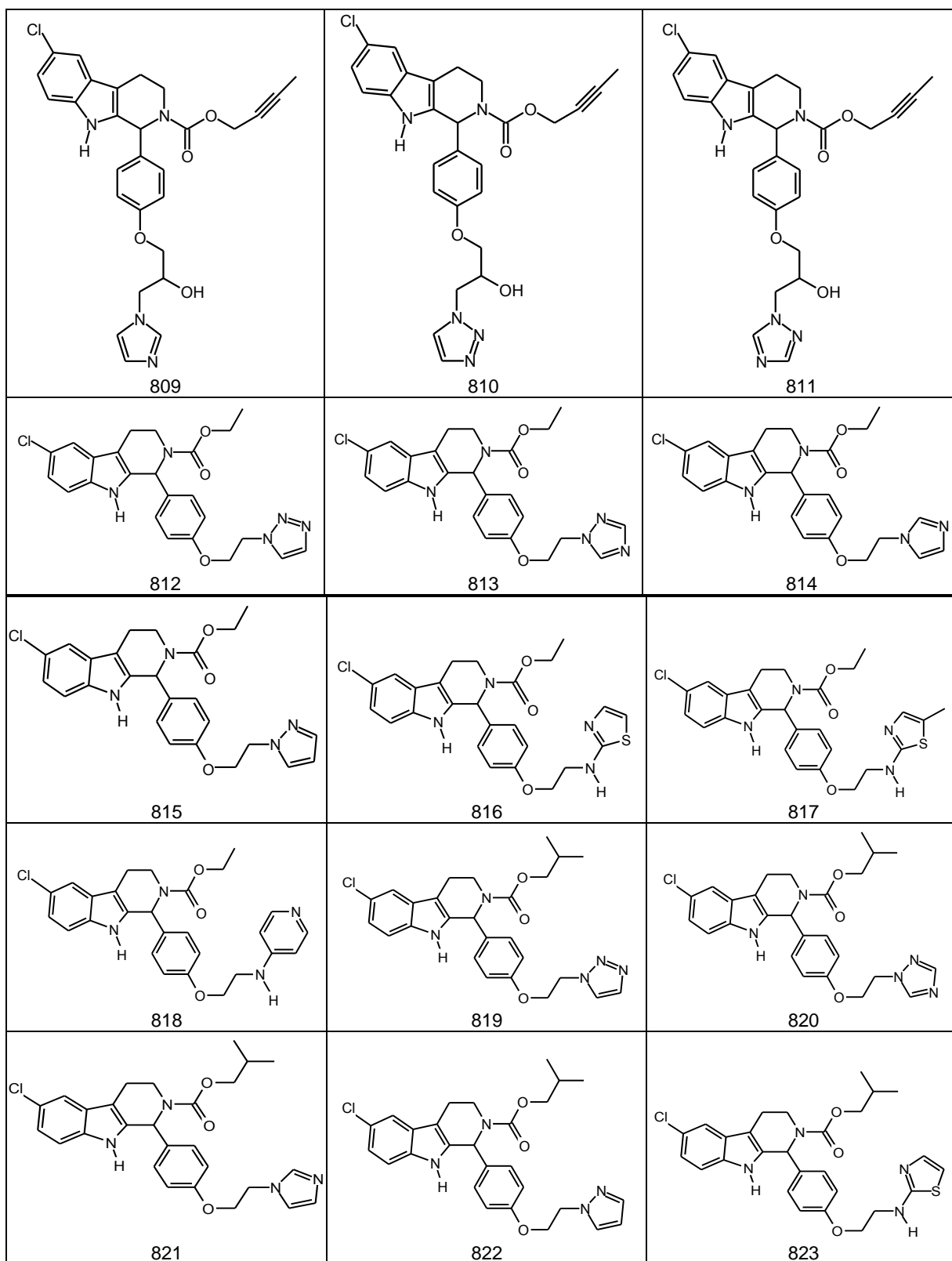
148

 800	 801	 802
 803	 804	 805
 806	 807	 808

149

92317

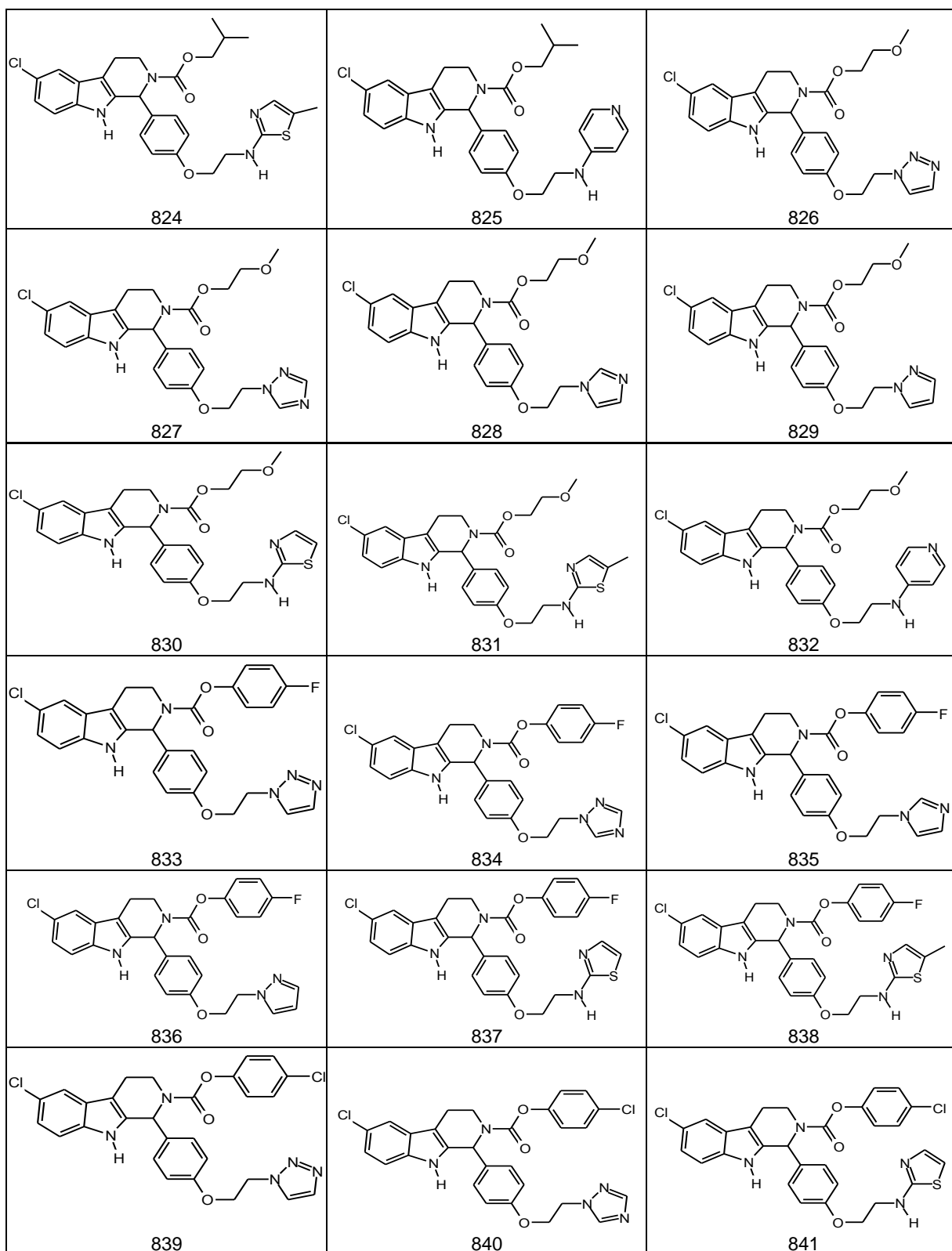
150



151

92317

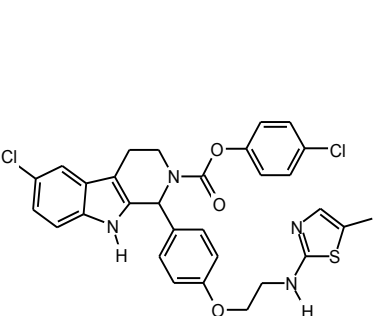
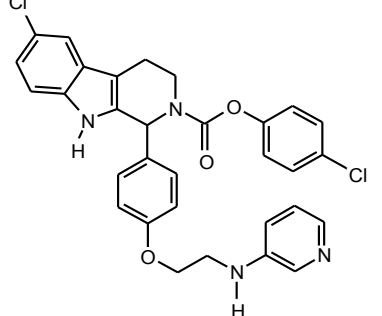
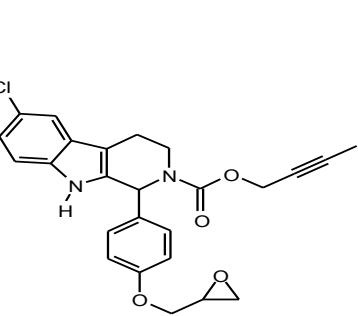
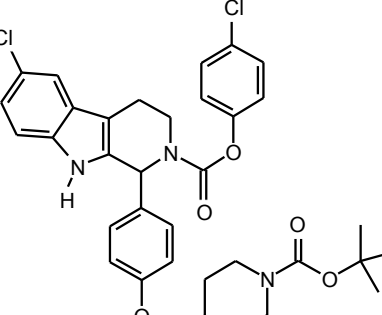
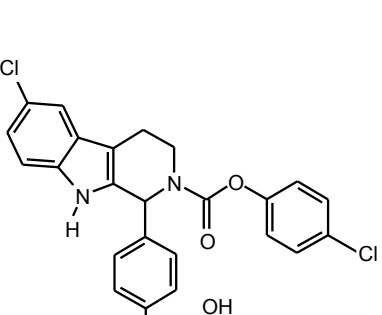
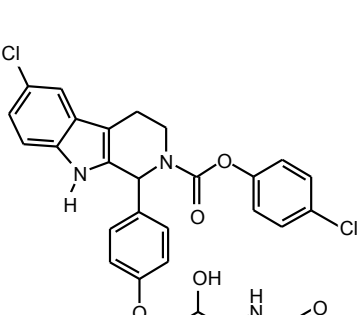
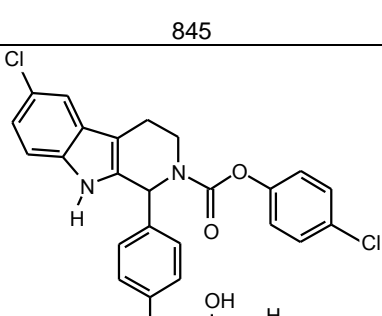
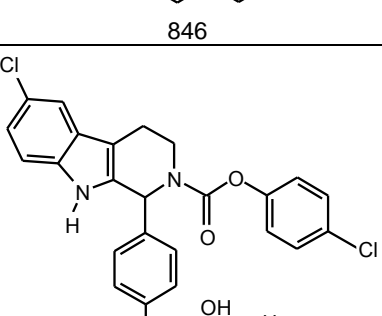
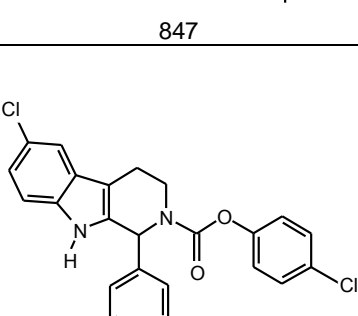
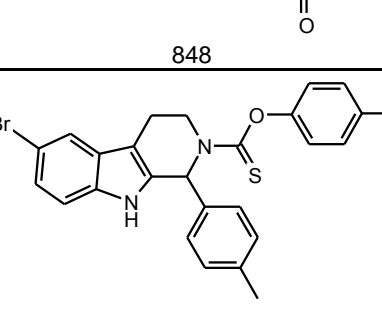
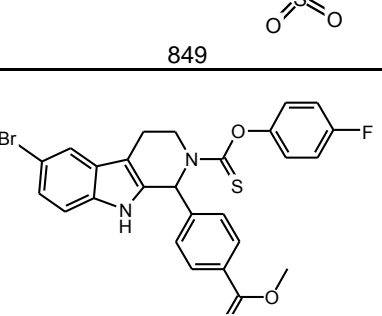
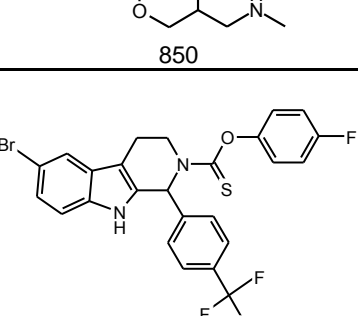
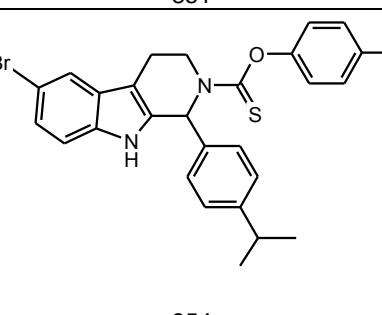
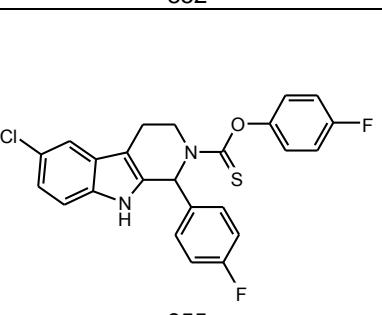
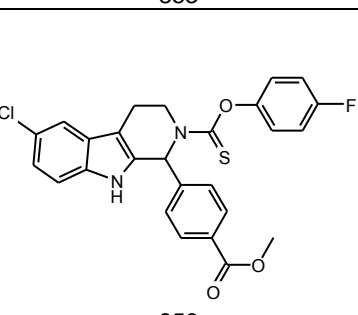
152



153

92317

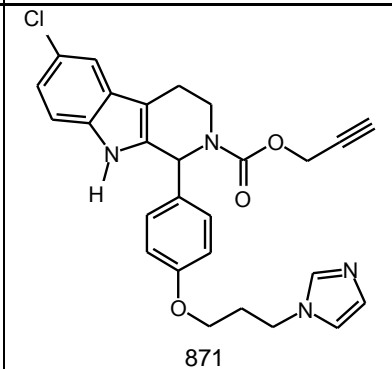
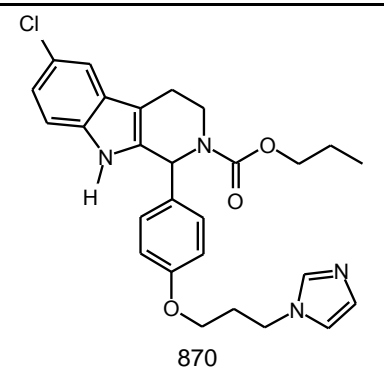
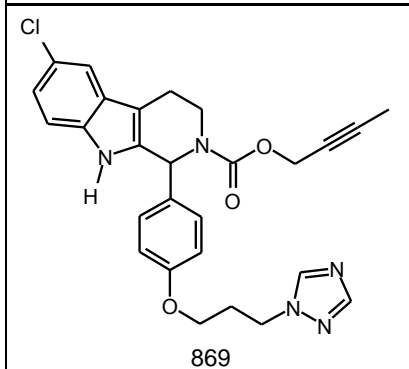
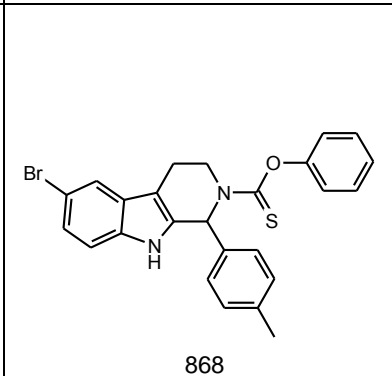
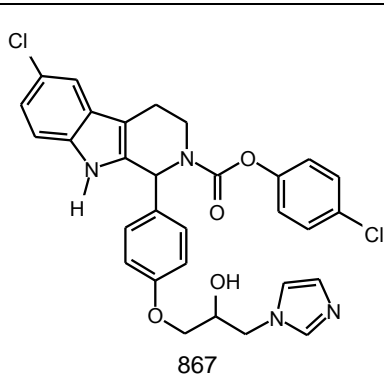
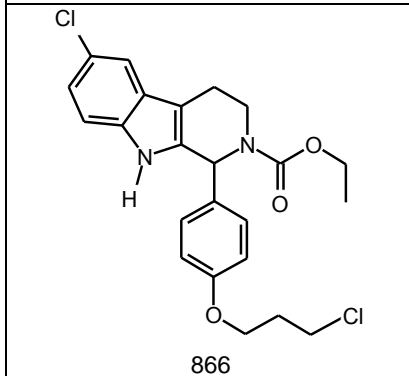
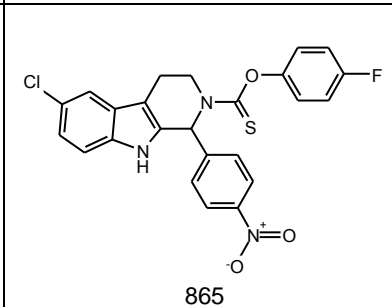
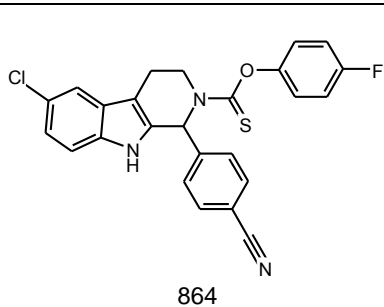
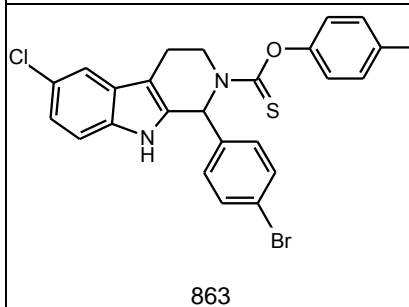
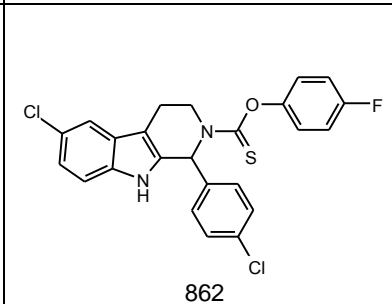
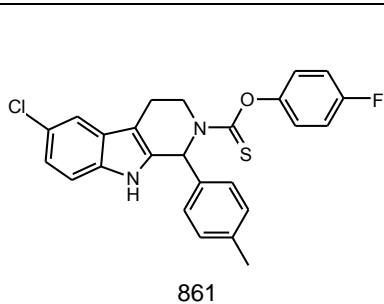
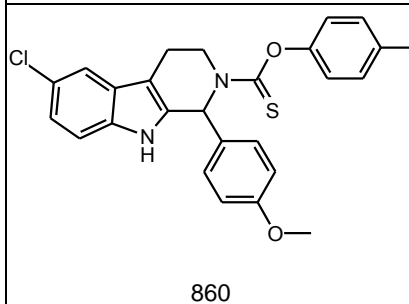
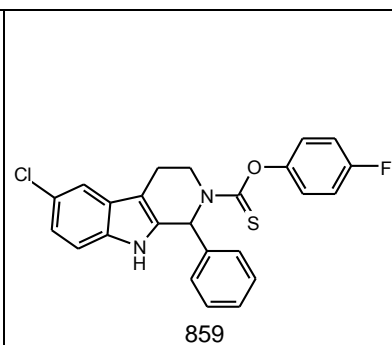
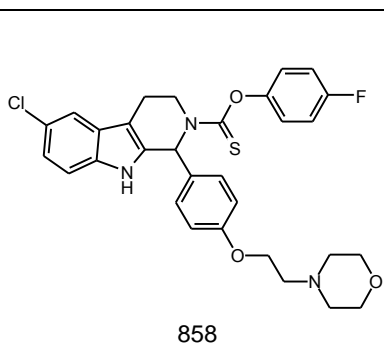
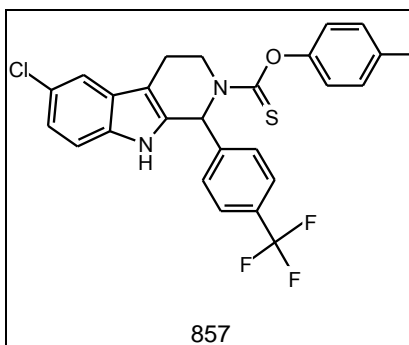
154

 <p>842</p>	 <p>843</p>	 <p>844</p>
 <p>845</p>	 <p>846</p>	 <p>847</p>
 <p>848</p>	 <p>849</p>	 <p>850</p>
 <p>851</p>	 <p>852</p>	 <p>853</p>
 <p>854</p>	 <p>855</p>	 <p>856</p>

155

92317

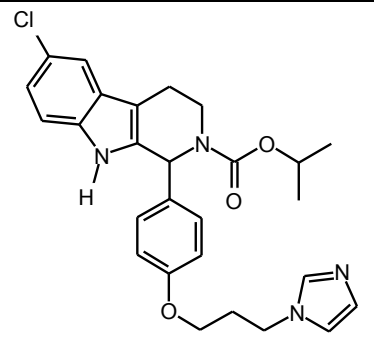
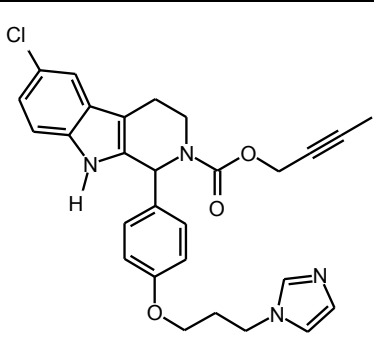
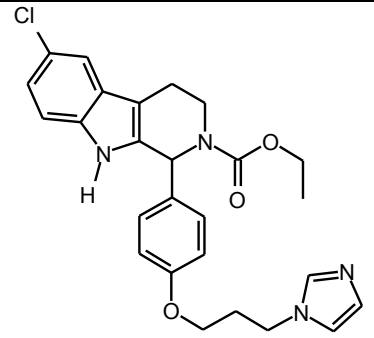
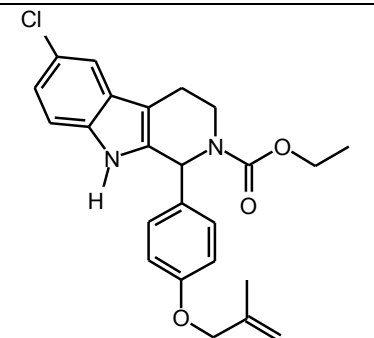
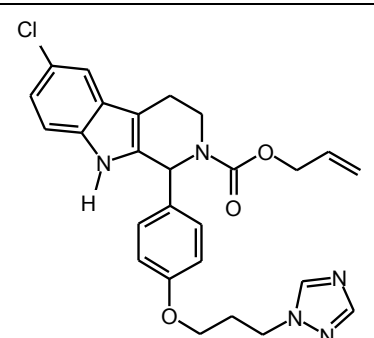
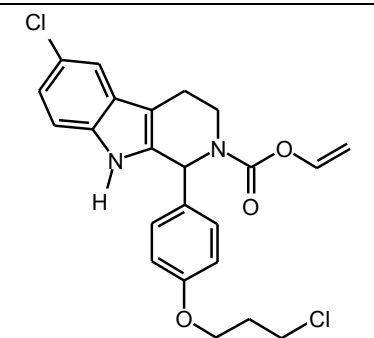
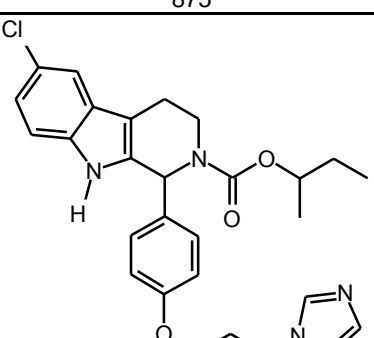
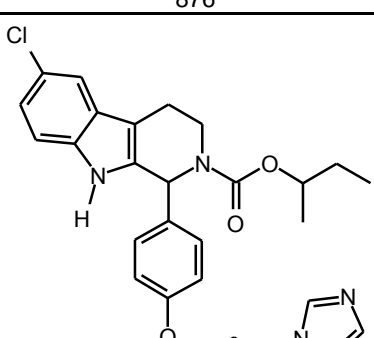
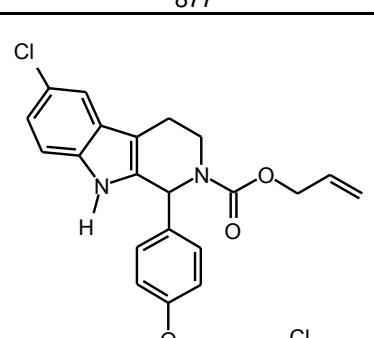
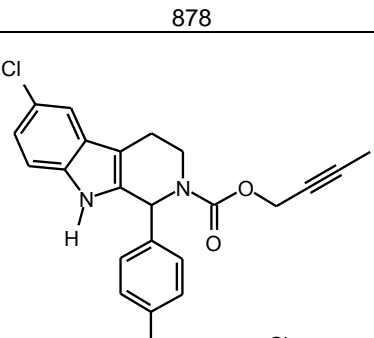
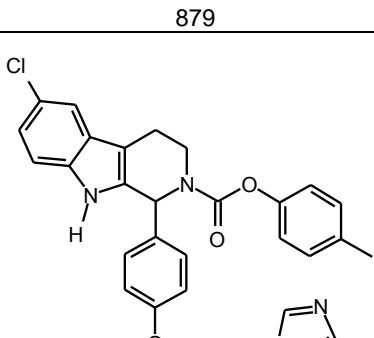
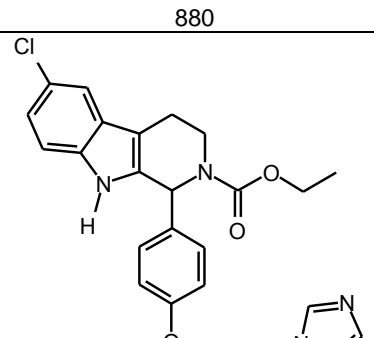
156



157

92317

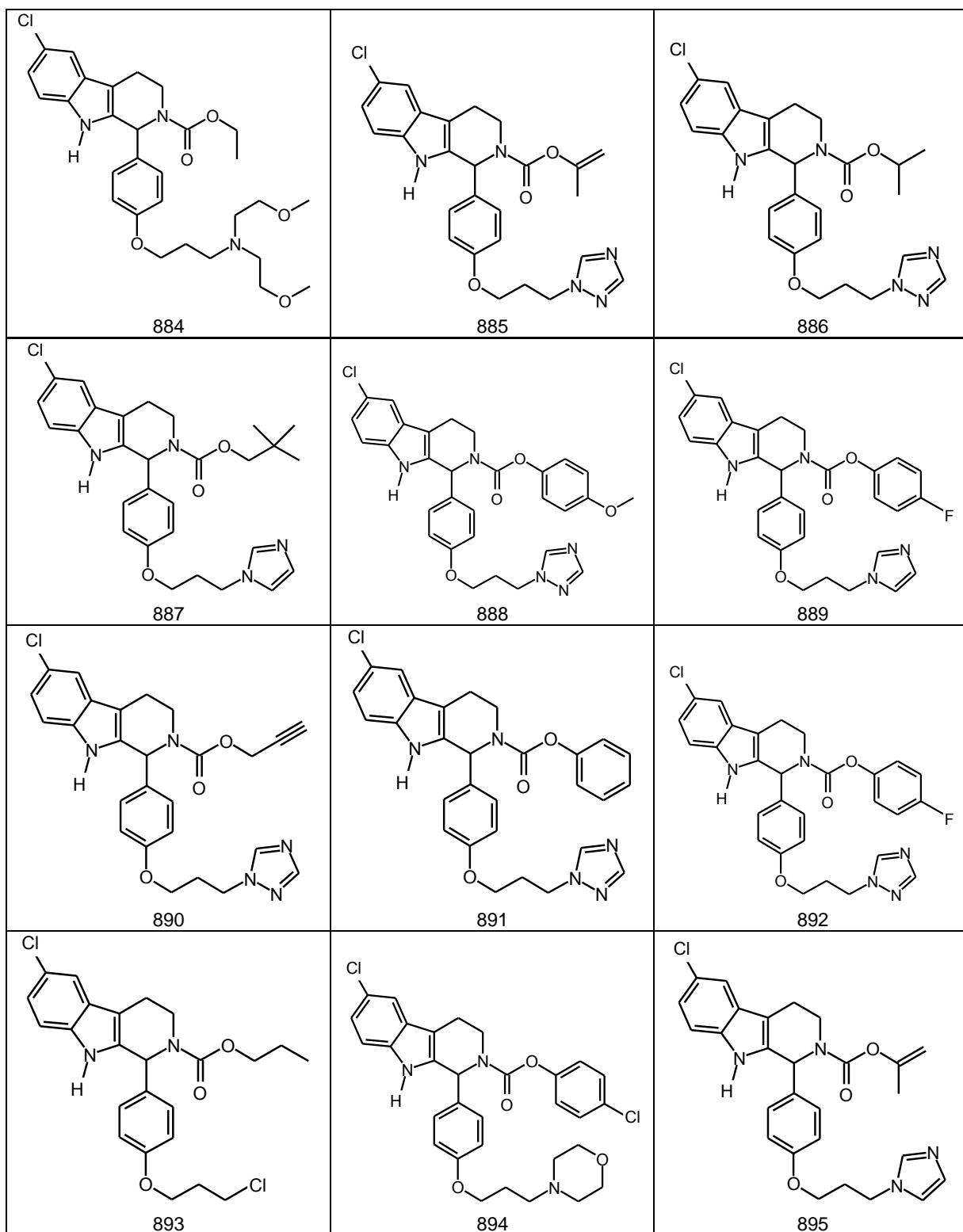
158

 872	 873	 874
 875	 876	 877
 878	 879	 880
 881	 882	 883

159

92317

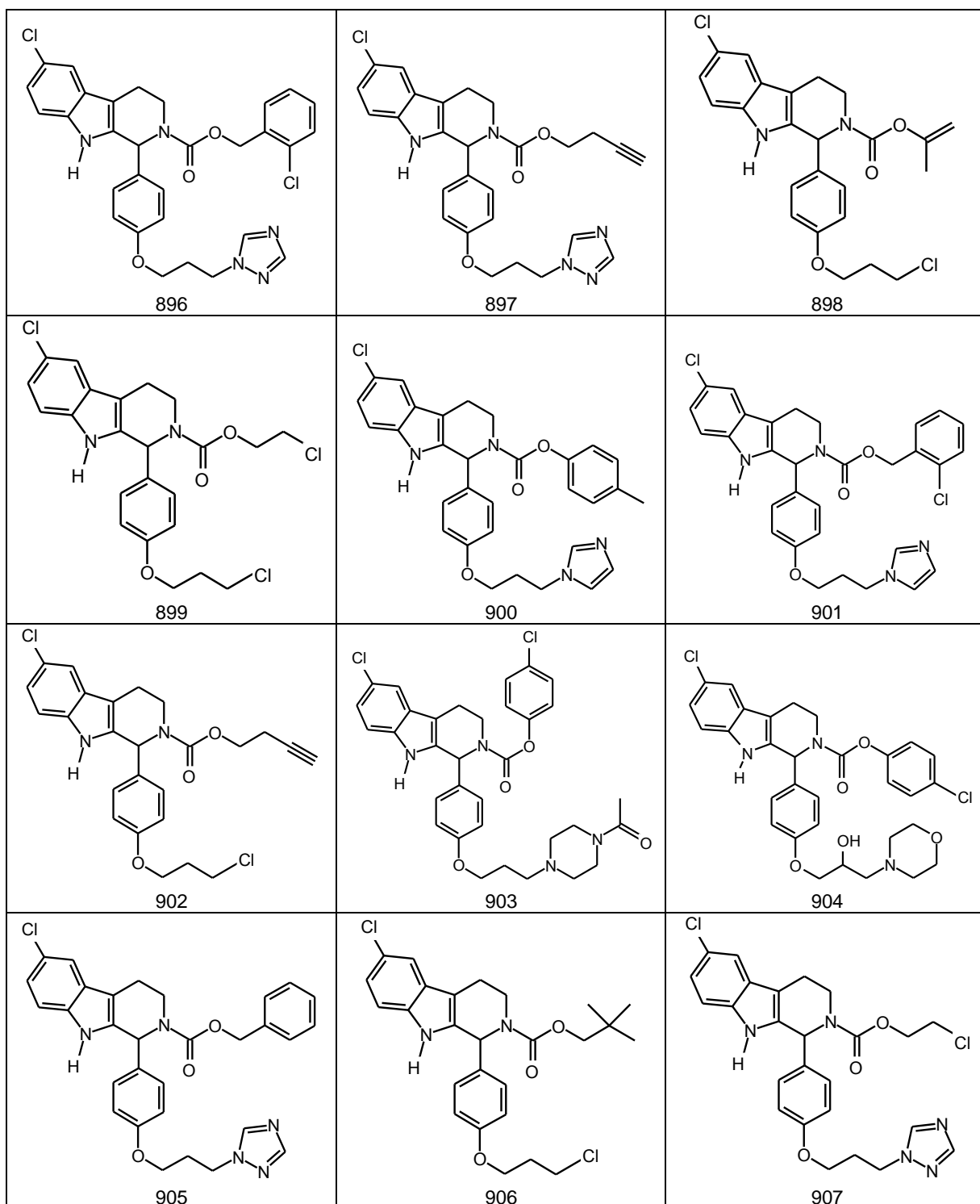
160



161

92317

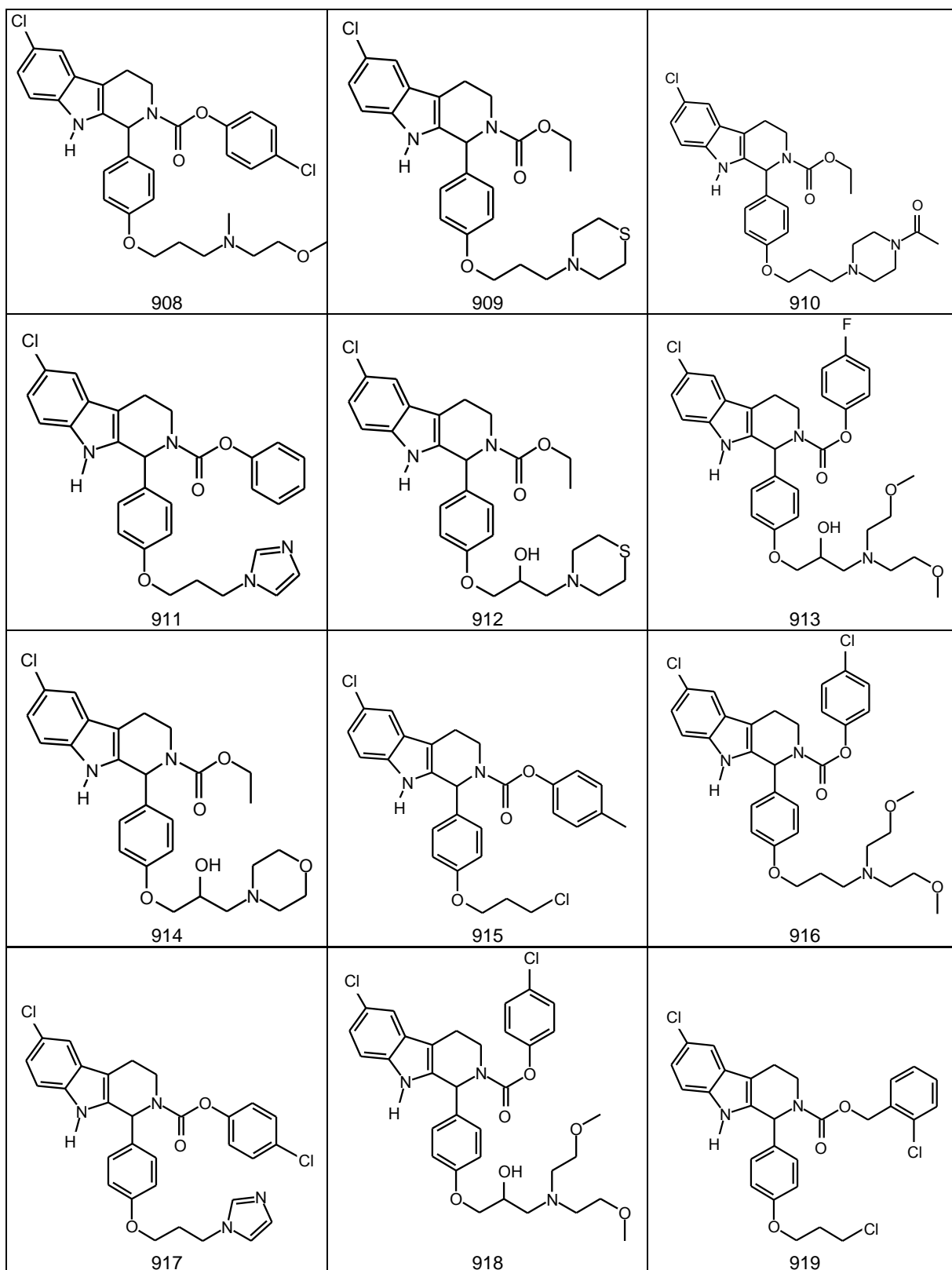
162



163

92317

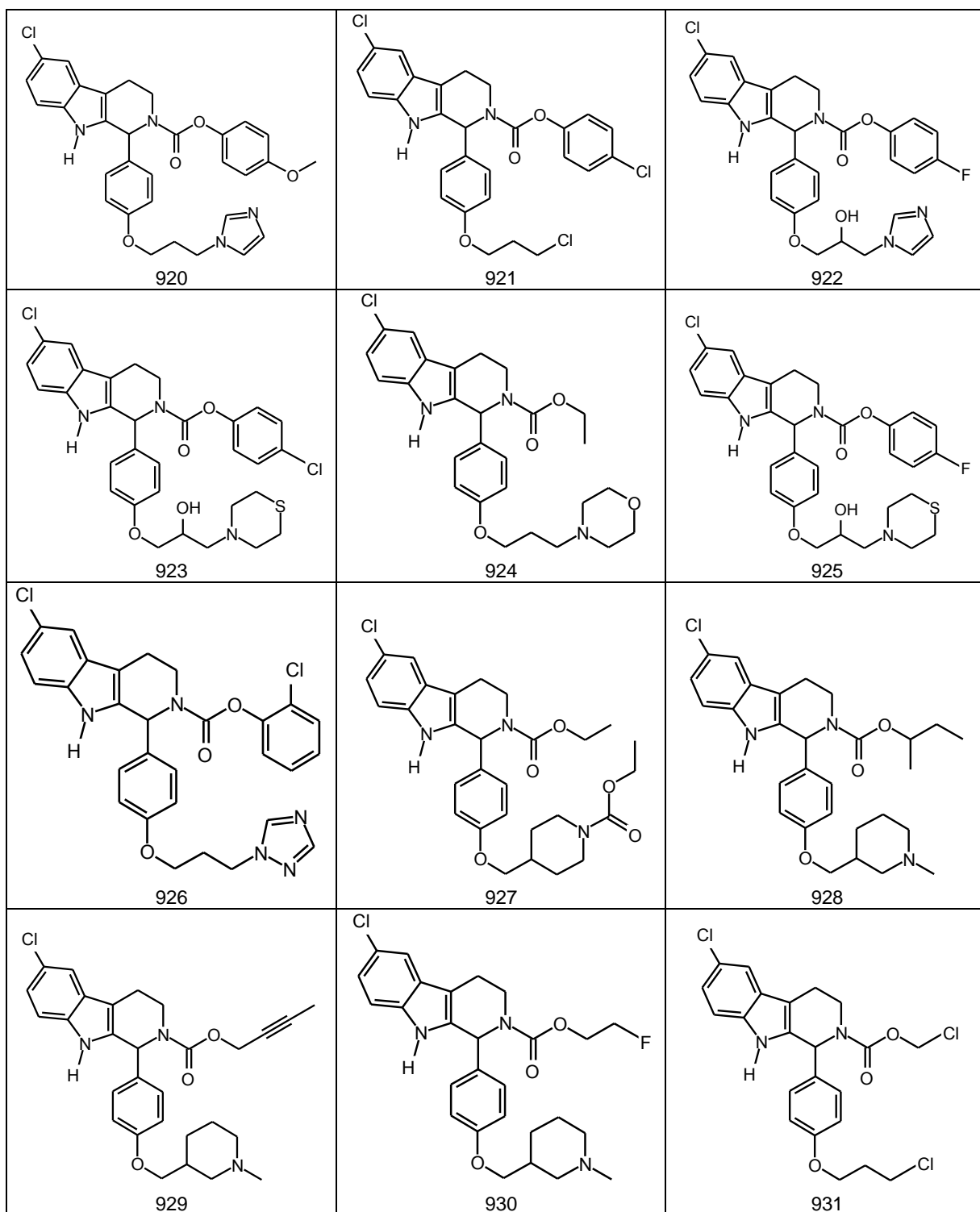
164



165

92317

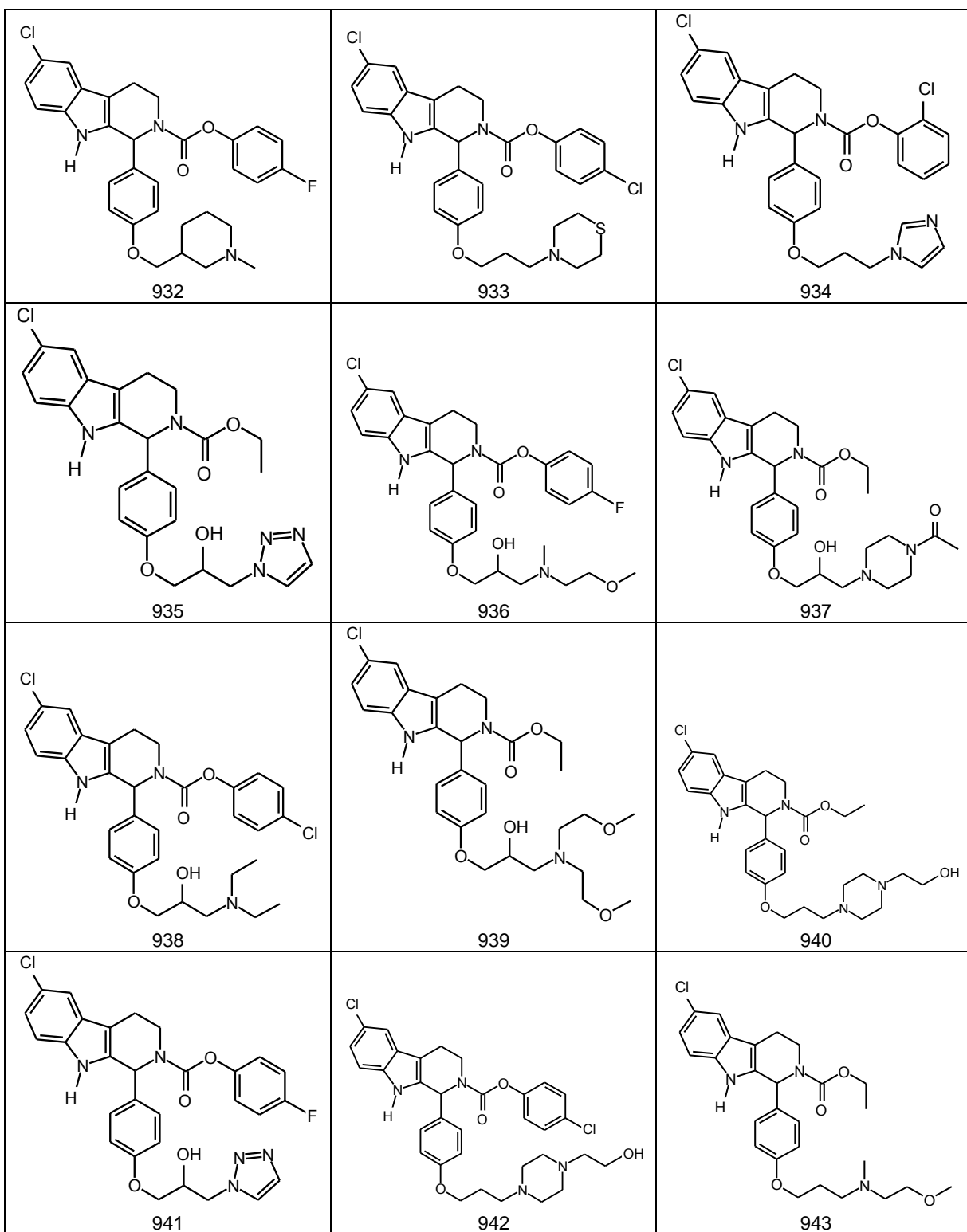
166



167

92317

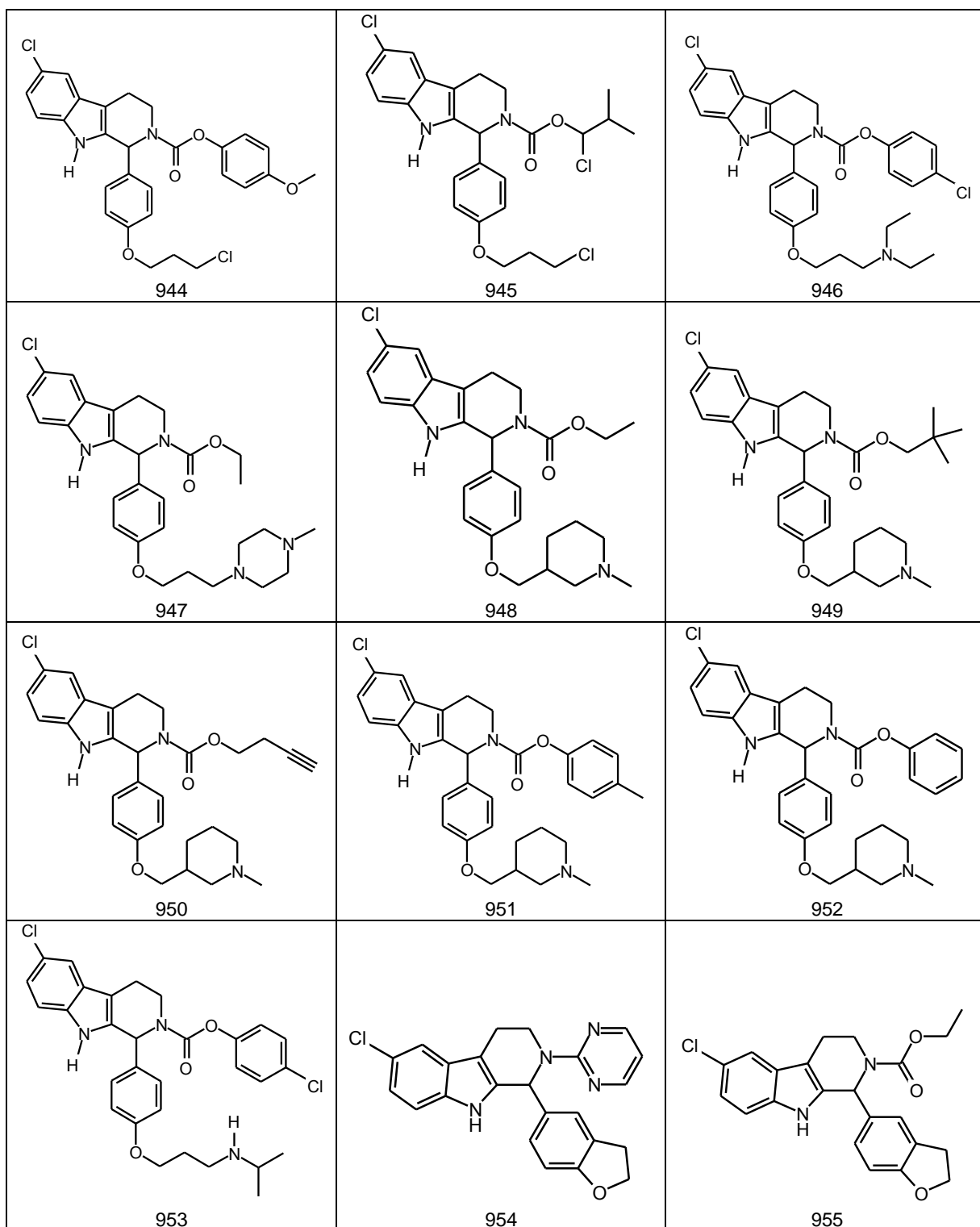
168



169

92317

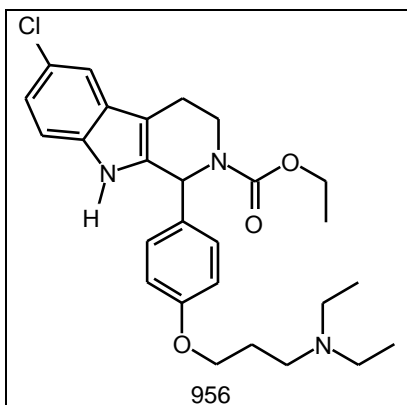
170



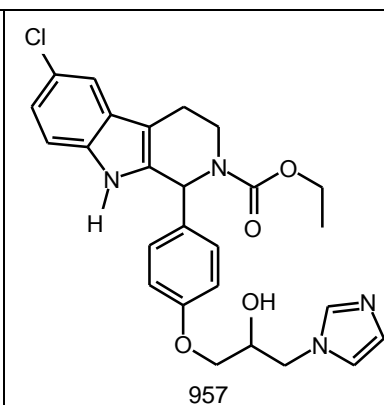
171

92317

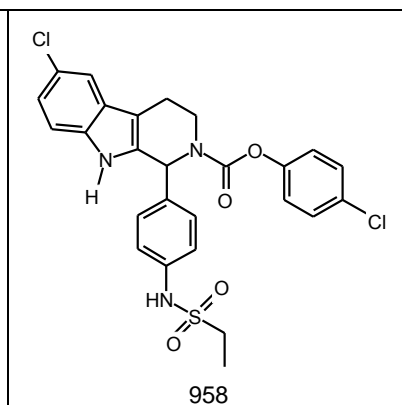
172



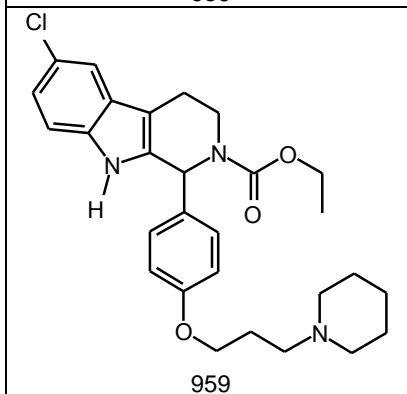
956



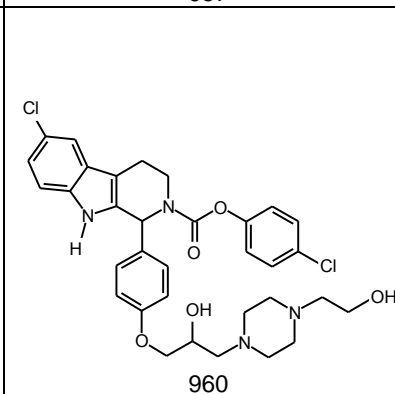
957



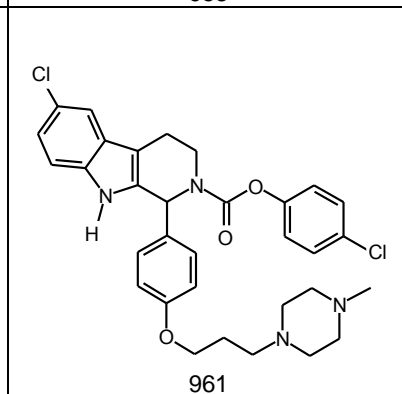
958



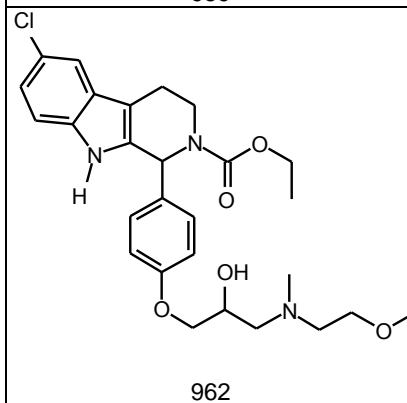
959



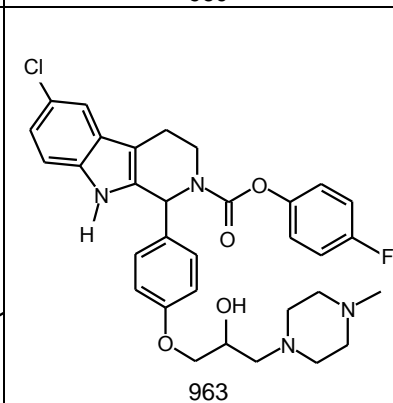
960



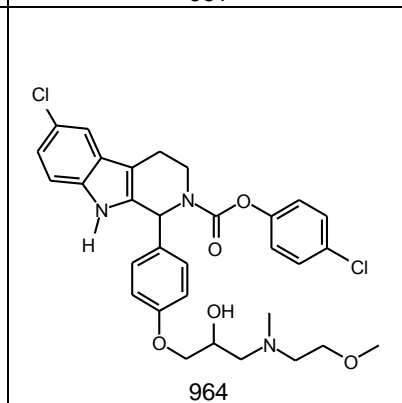
961



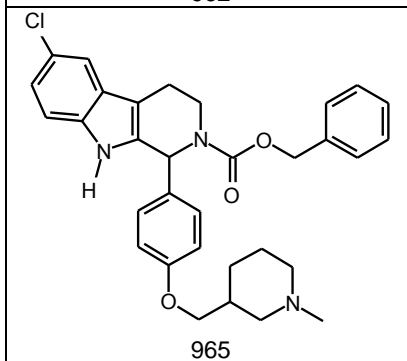
962



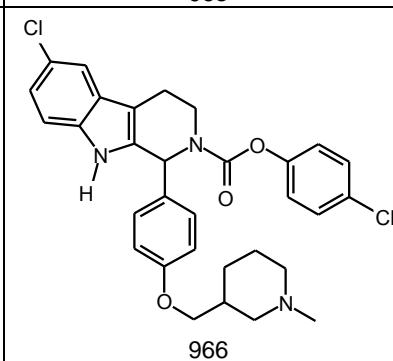
963



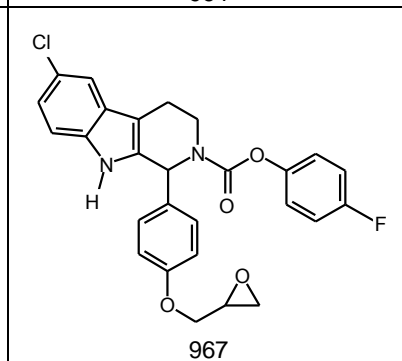
964



965



966

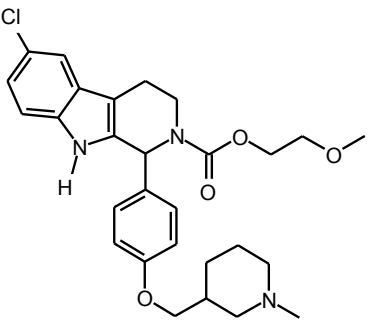
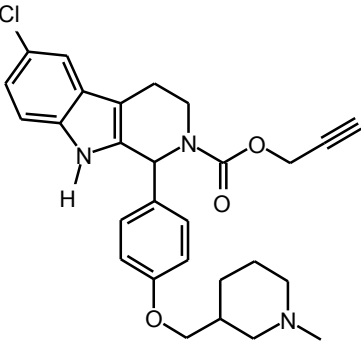
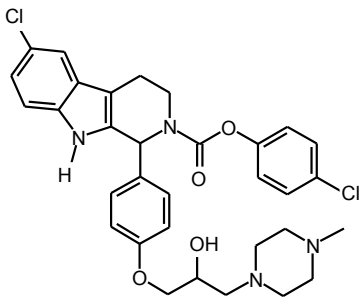
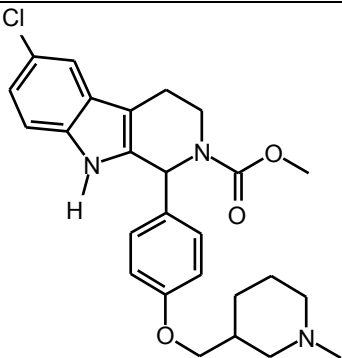
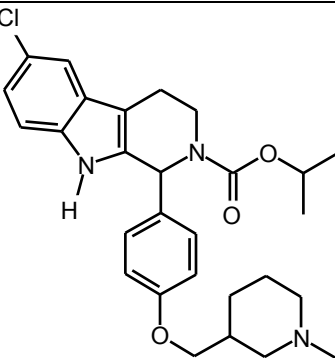
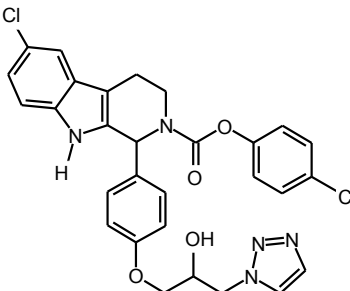
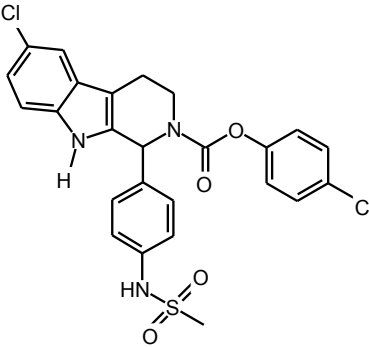
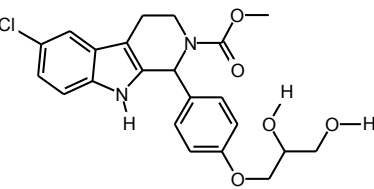
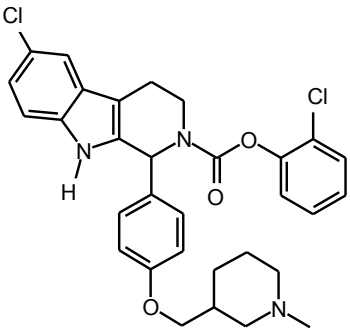
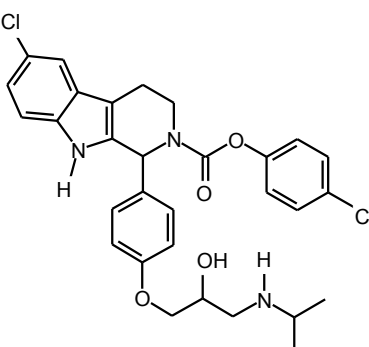
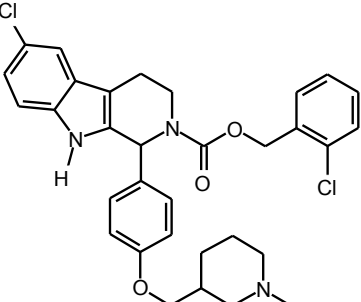
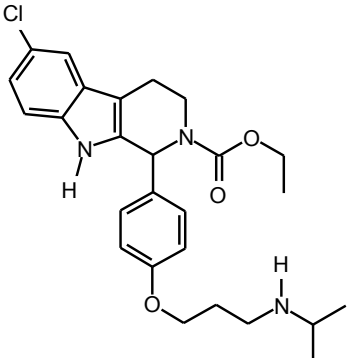


967

173

92317

174

 968	 969	 970
 971	 972	 973
 974	 975	 976
 977	 978	 979

CCOC(=O)N1CCc2c(c1)c3cc(Cl)ccc3n2C1=CC=C(C=C1)OCC(O)CN2CCN(C)CC2

980

CN1CCOCC1COc2ccc(cc2)C3=C4C(=C5C=C(C=C5)N3C=C6C(=C(C=C6)Cl)C=C4)N(C(=O)OCC7=CC=C(OC)C=C7)C4

981

CCOC(=O)N1CCc2c(c1)c3cc(Cl)ccc3[nH]2C1=CC=C(C=C1)COCC2OC2

982

Clc1ccc2c(c1)c3ccccc3n2C4CCNCC4c5ccc(OCCCCl)cc5

983

Clc1ccc(cc1)OC(=O)N2CCc3c4cc(Cl)ccc4[nH]3C2c5ccc(cc5)N6CCCC6Clc1ccc2c(c1)c3ccccc3n2C4CCNCC4c5ccc(OCCCN6C=CN=C7C=CC67)cc5

985

O=C1CN(Cc2ccccc2OCCCN3C=CN=C3)c4c5ccccc5n4C1ClO=C(S)N1CCc2c(c1)c3cc(Cl)ccc3[nH]2c4ccc(Br)cc4C(=O)Oc5ccccc5CC(=O)N1CCN(CC1)CCOC2=CC=C(C=C2)C3C4C(=C5C=C(Cl)C=CC5N3)CCN4C(=O)OC6=CC=C(C=C6)FClc1ccc2c(c1)c3ccccc3n2C4CCN(C4Cc5ccc(OCCN6CCOCC6)cc5)C(=O)Oc7ccc(F)cc7

989

COCN(CCO)CCOc1ccc(cc1)C2CN(C(=O)Oc3ccc(F)cc3)c3c(c[nH]3)c4ccc(Cl)cc4

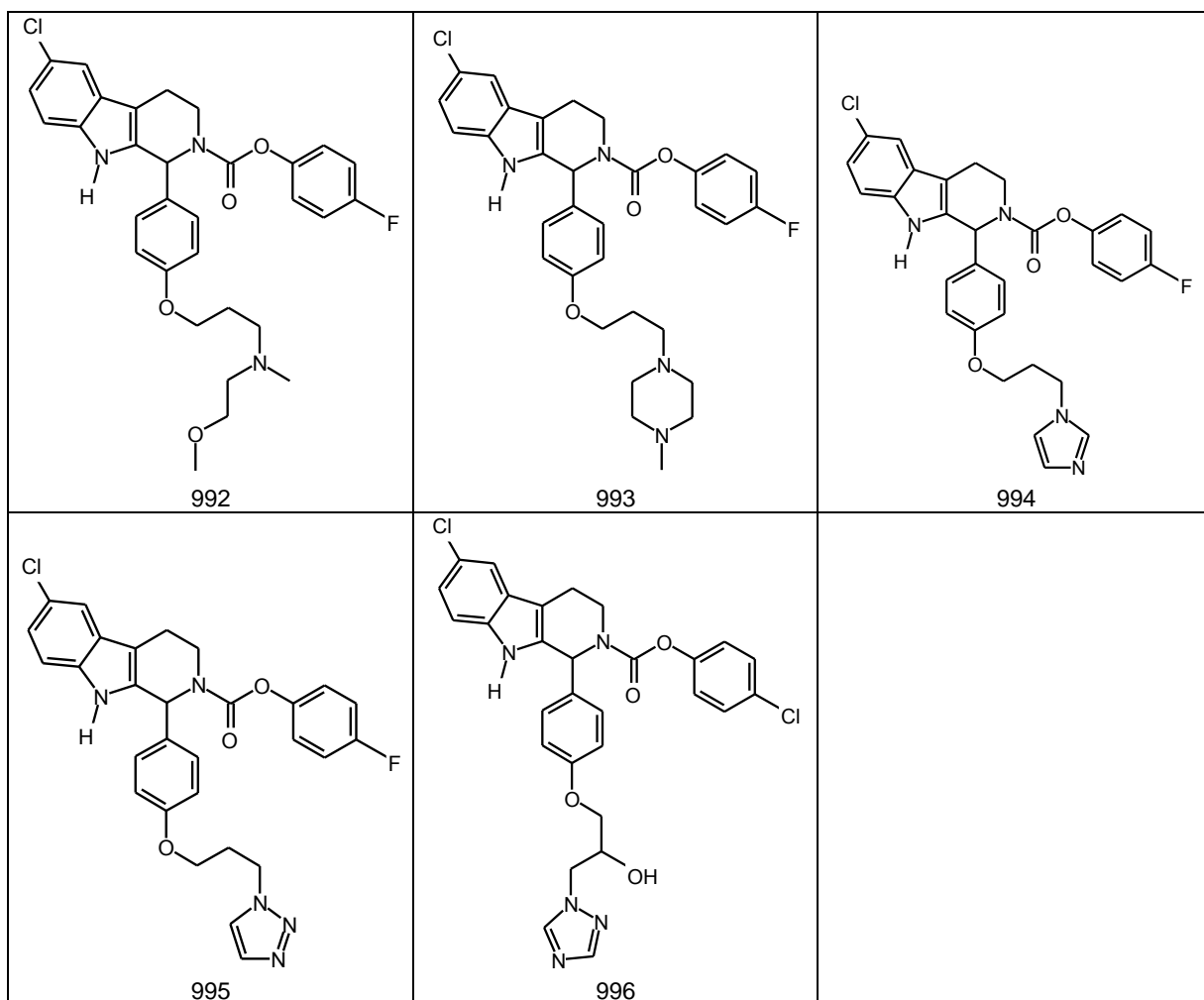
990

Clc1ccc2c3c(c1)c(c[nH]2)C(c4ccc(OCCCN5CCSCC5)cc4)N(C3)C(=O)Oc6ccc(F)cc6

177

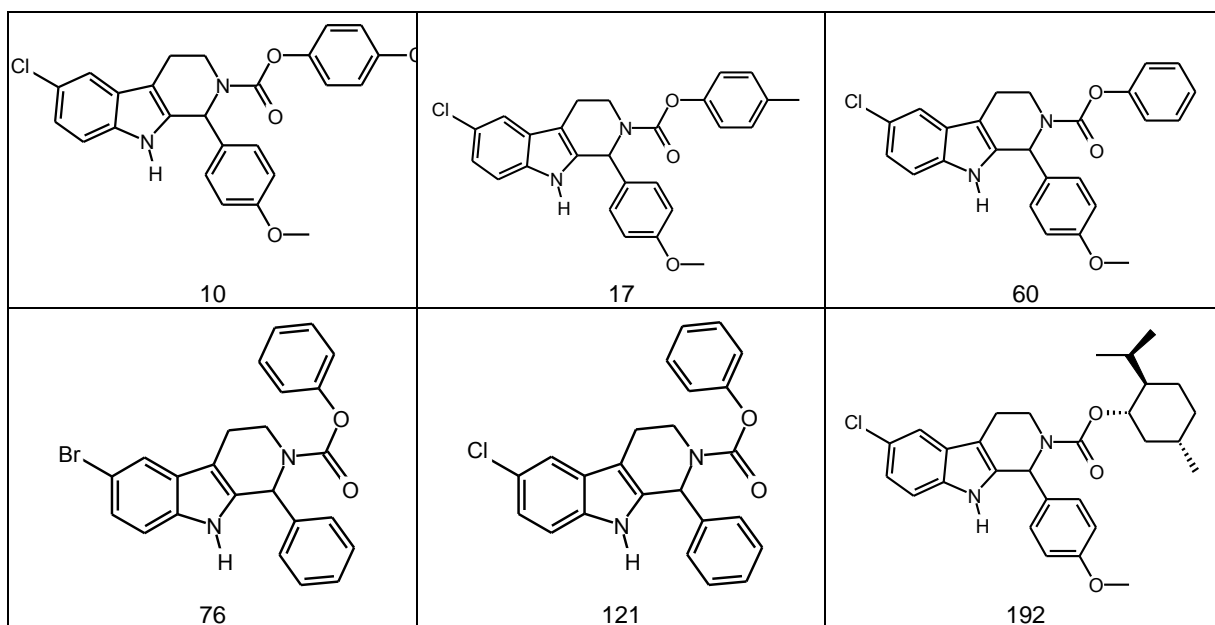
92317

178



або фармацевтично прийнятна сіль, рацемат або стереоізомер згаданої сполуки.

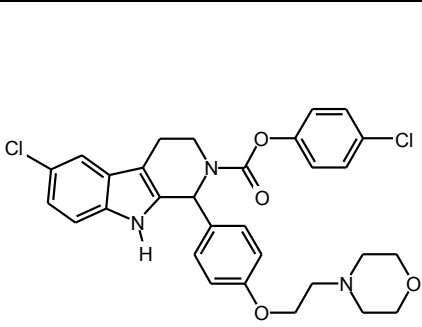
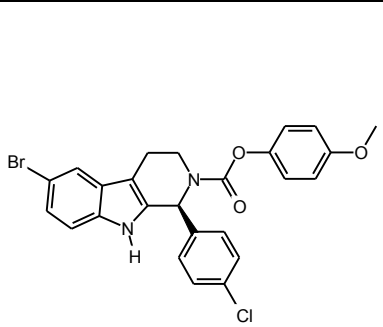
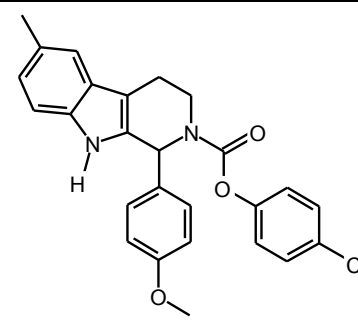
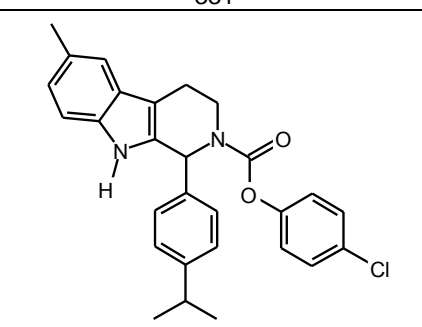
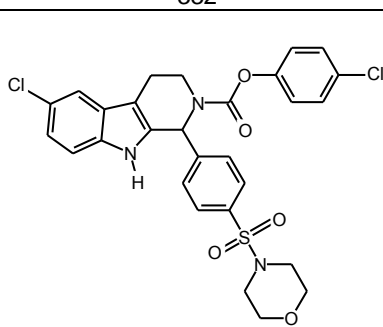
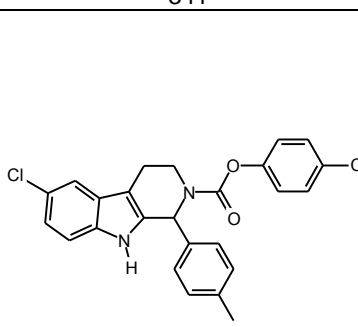
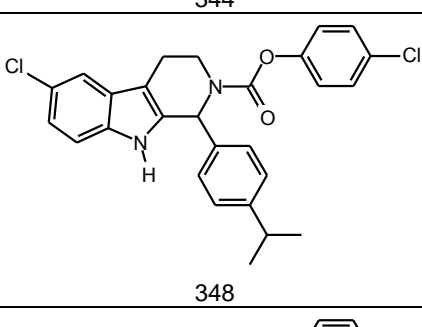
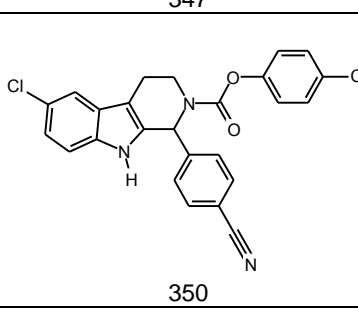
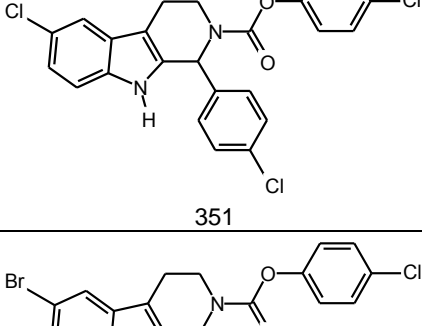
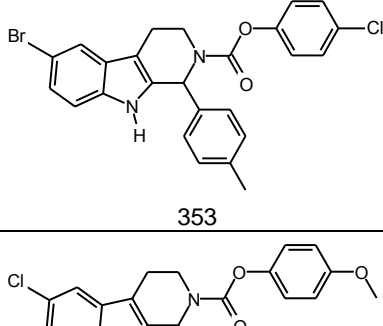
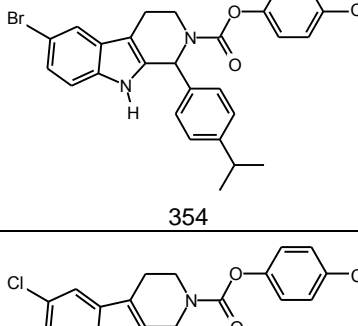
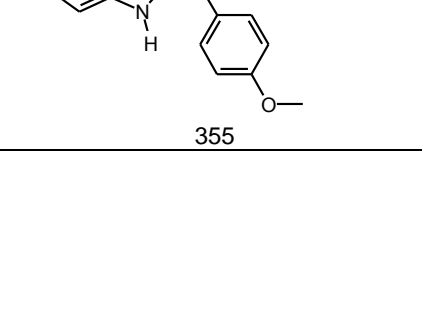
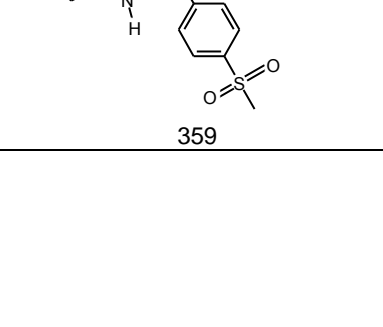
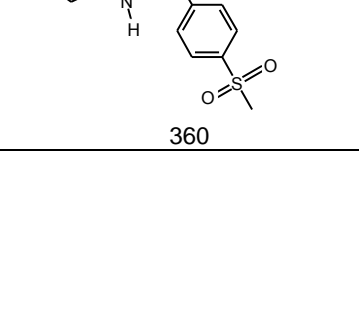
62. Сполука за п. 61, що має структуру, вибрану з групи, що складається з:



179

92317

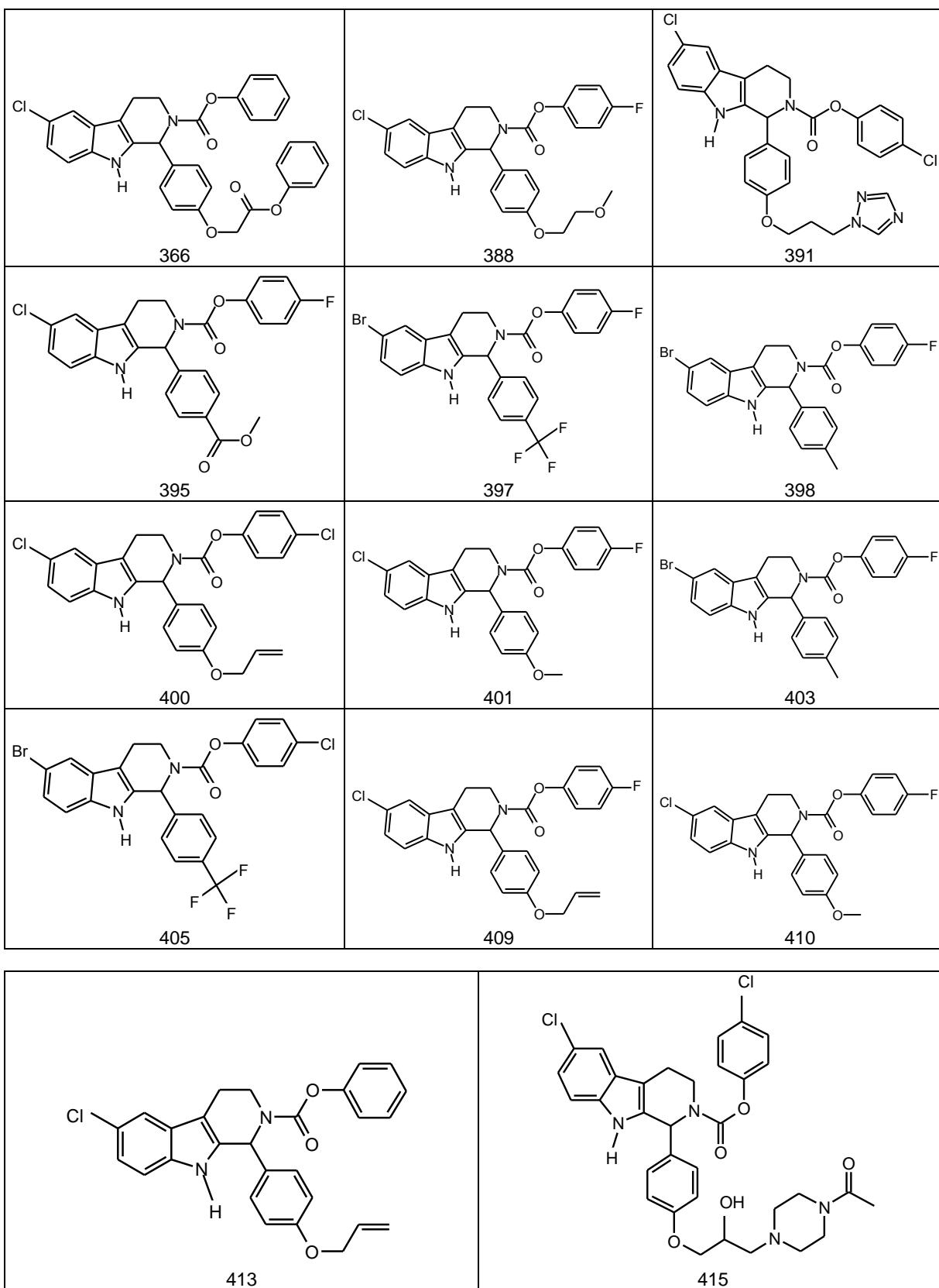
180

 <p>331</p>	 <p>332</p>	 <p>341</p>
 <p>344</p>	 <p>346</p>	 <p>347</p>
 <p>348</p>		 <p>350</p>
 <p>351</p>	 <p>353</p>	 <p>354</p>
 <p>355</p>	 <p>359</p>	 <p>360</p>

181

92317

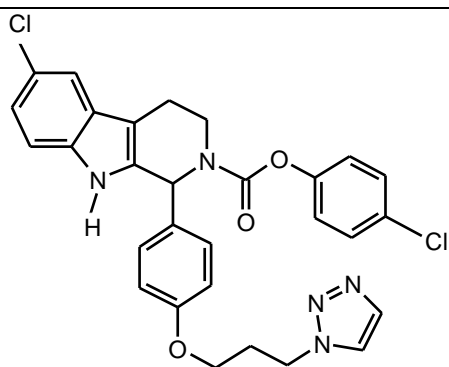
182



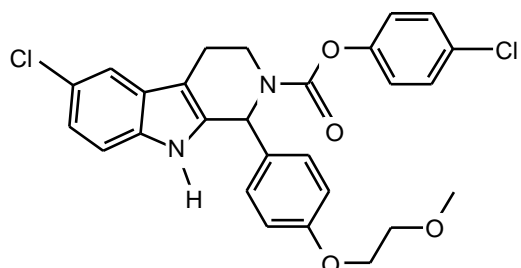
183

92317

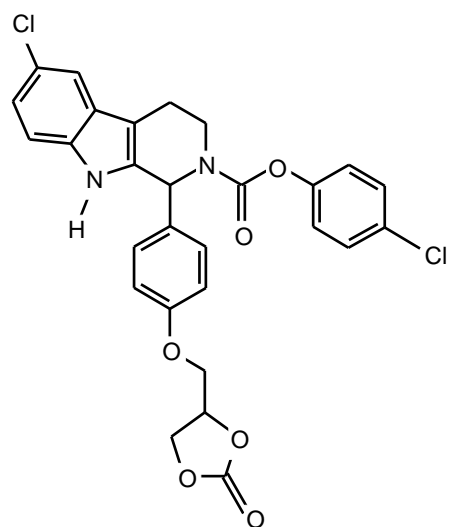
184



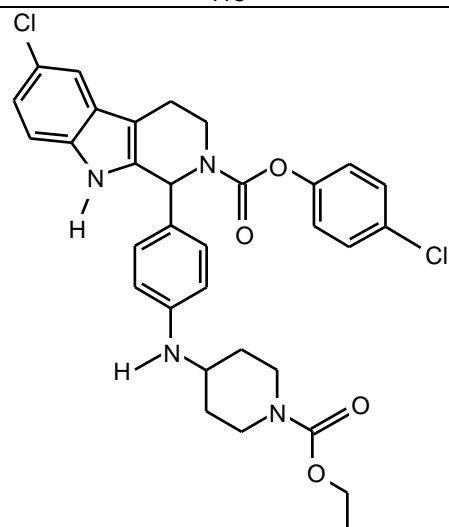
417



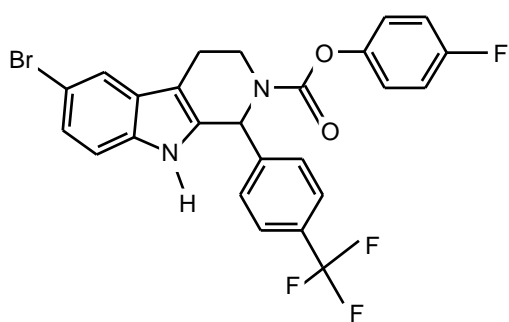
418



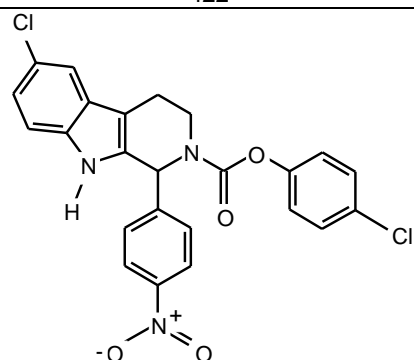
421



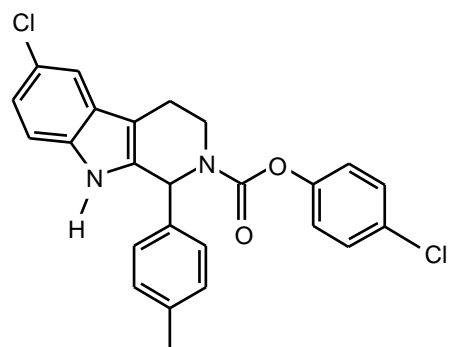
422



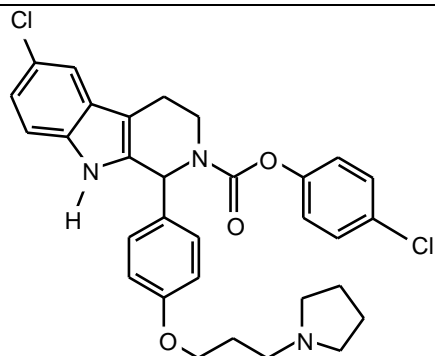
426



427



428

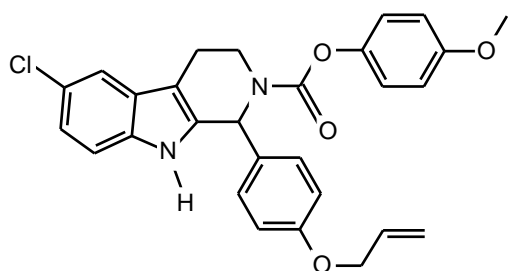


429

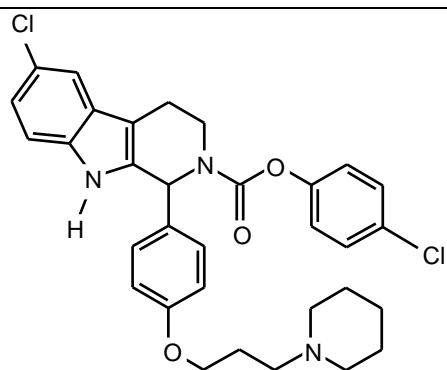
185

92317

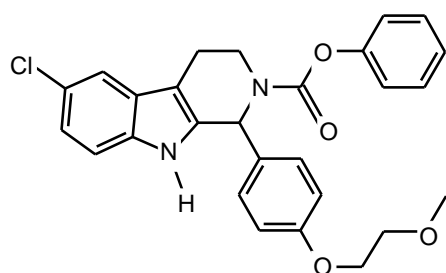
186



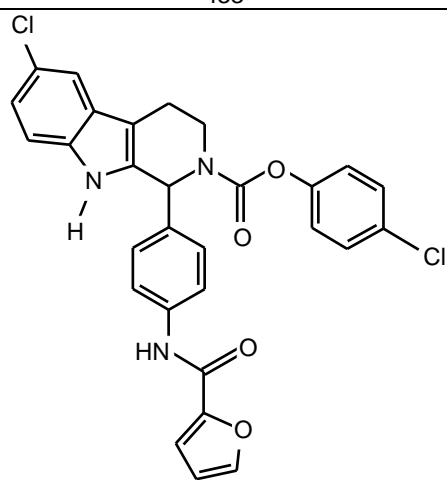
432



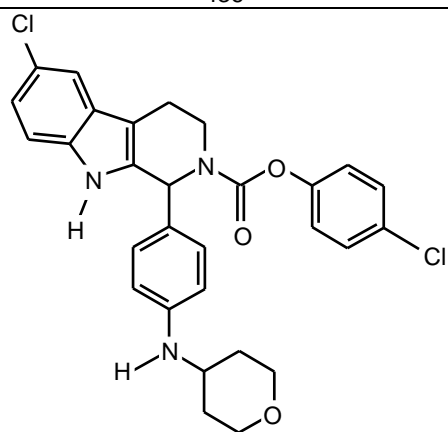
433



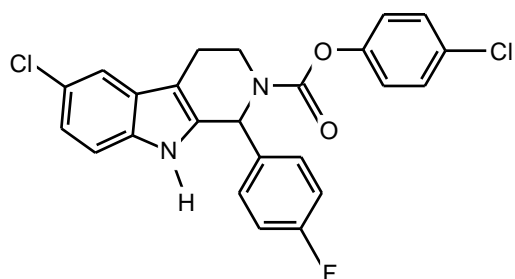
436



437



440

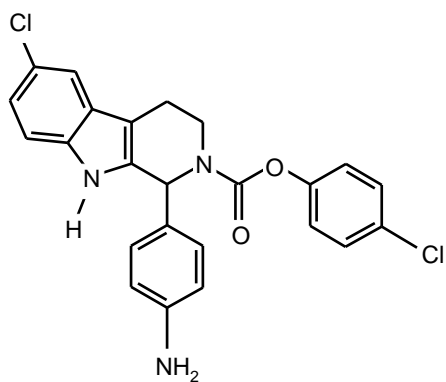
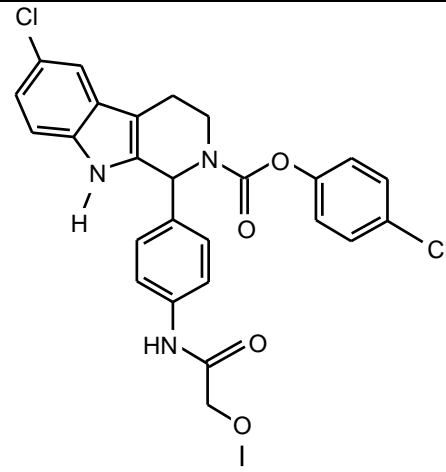
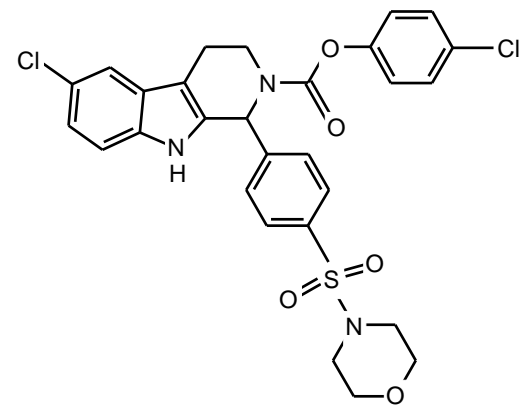
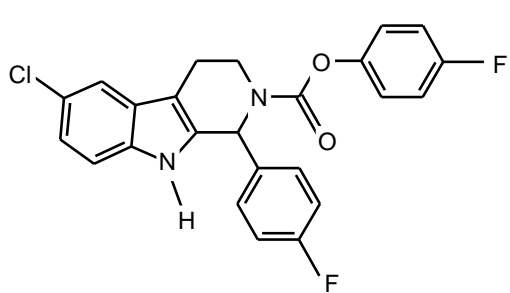
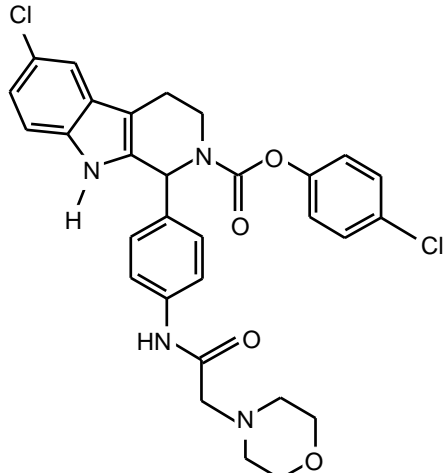
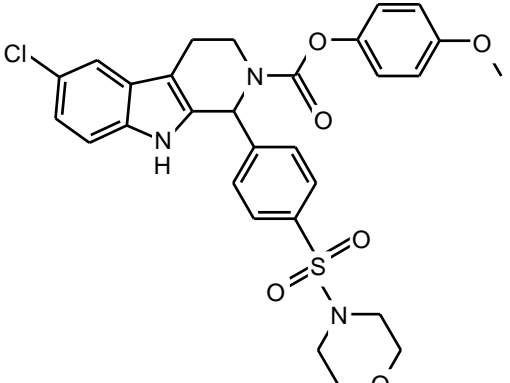


444

187

92317

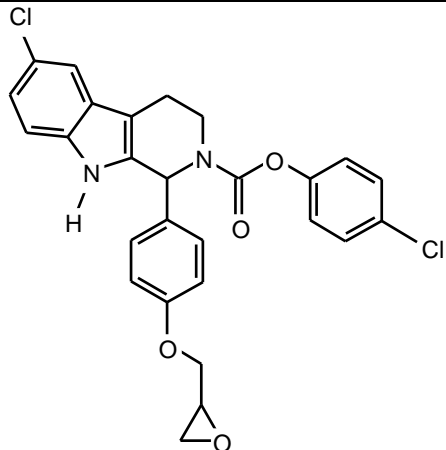
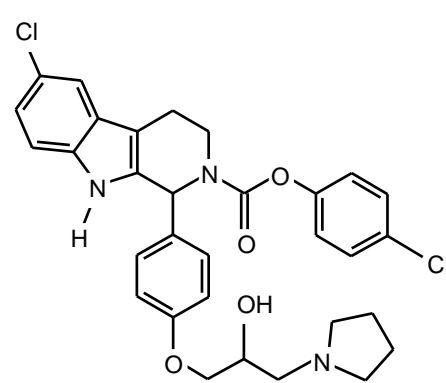
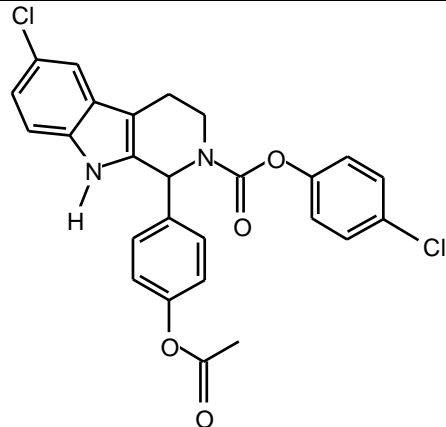
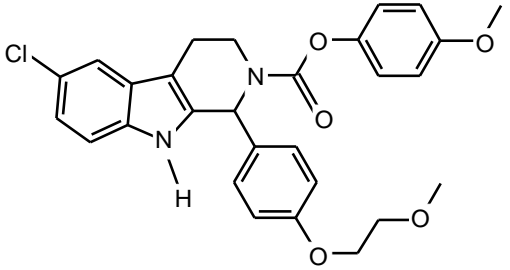
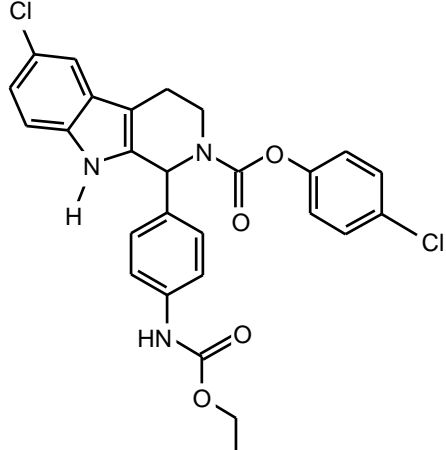
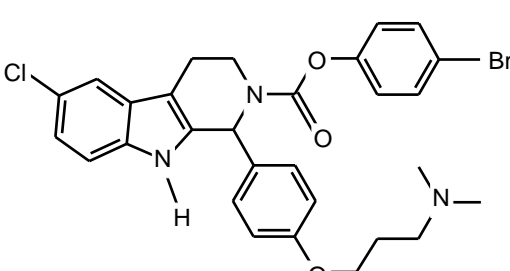
188

 <p>446</p>	 <p>448</p>
 <p>450</p>	 <p>452</p>
 <p>454</p>	 <p>455</p>

189

92317

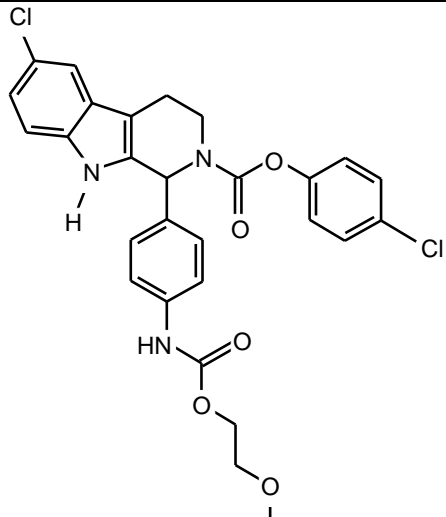
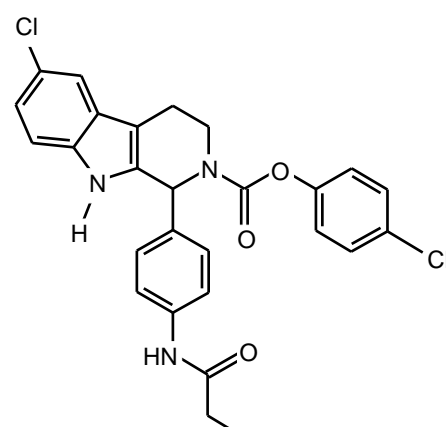
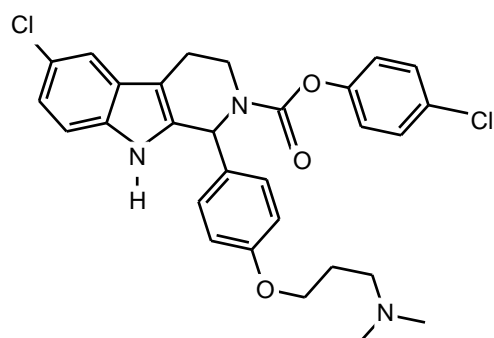
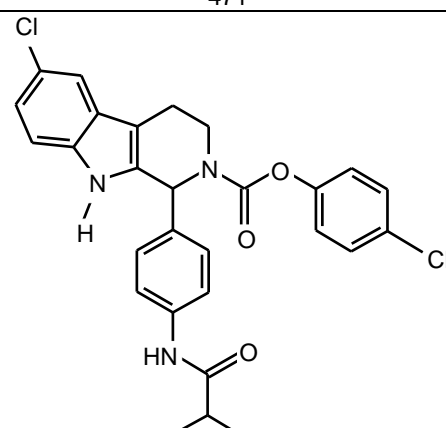
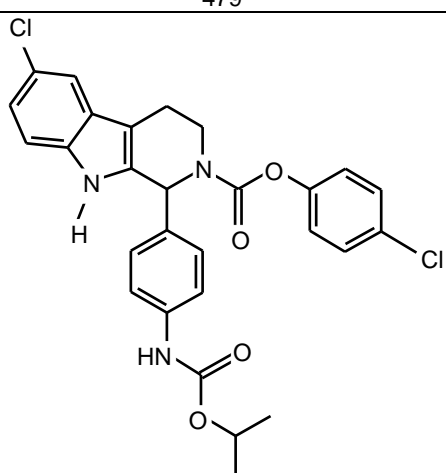
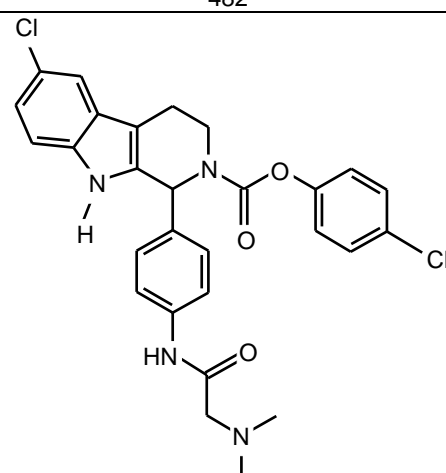
190

 <p>460</p>	 <p>462</p>
 <p>463</p>	 <p>465</p>
 <p>467</p>	 <p>468</p>

191

92317

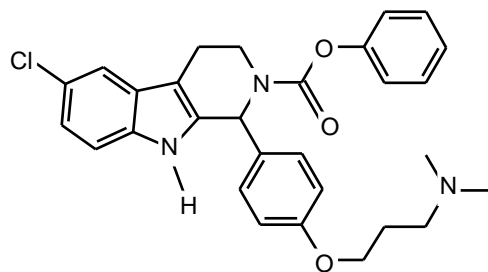
192

 470	 471
 479	 482
 489	 491

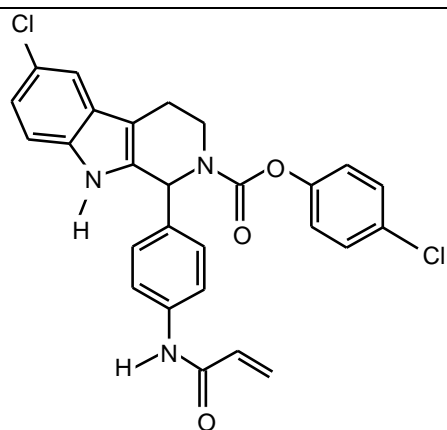
193

92317

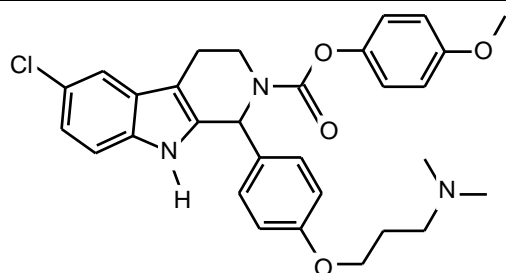
194



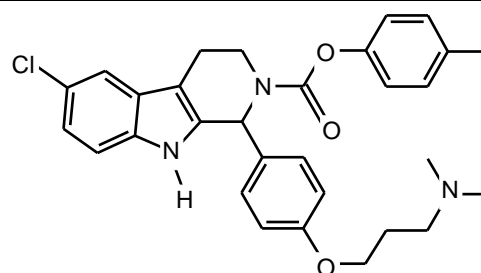
493



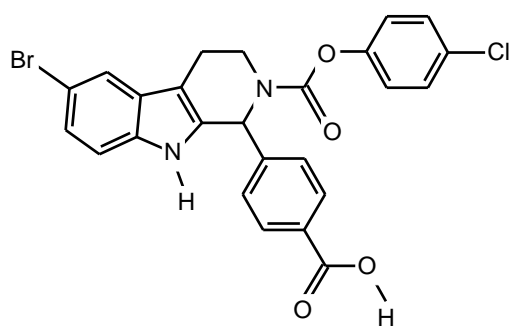
500



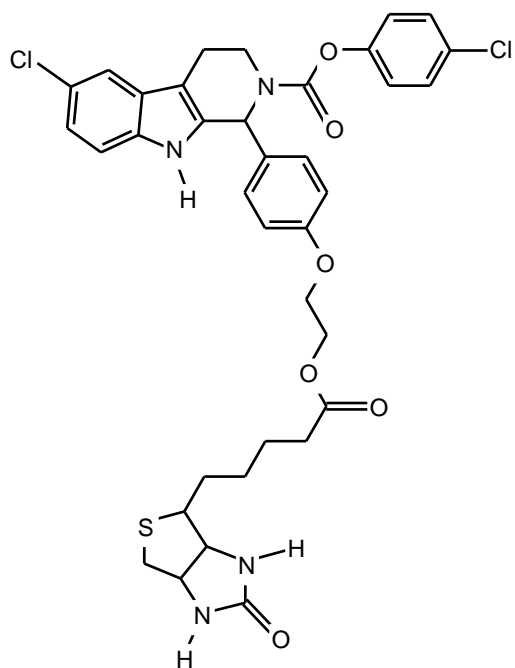
501



502



519

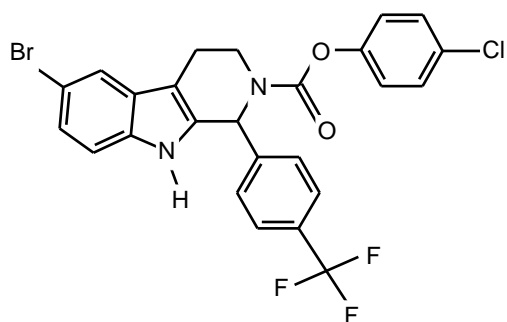


544

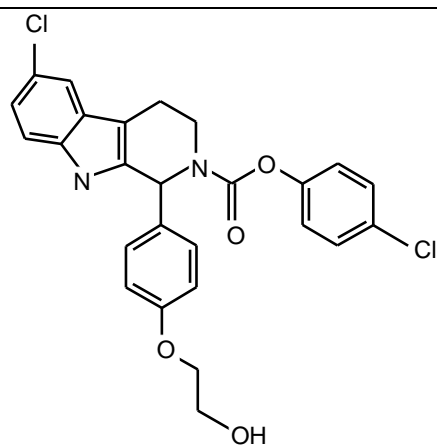
195

92317

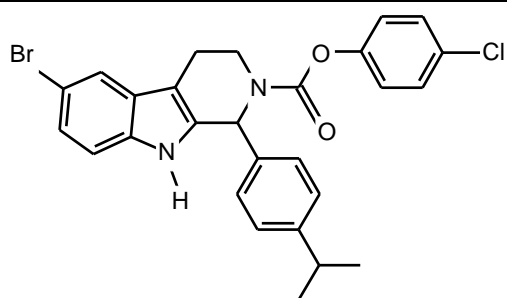
196



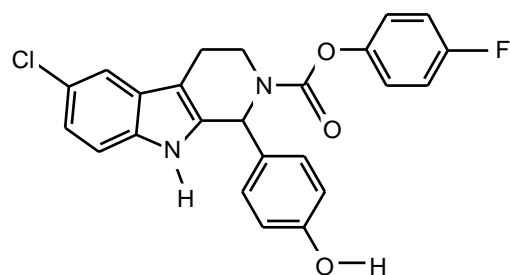
570



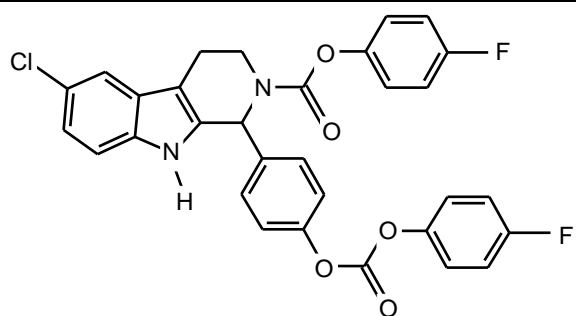
571



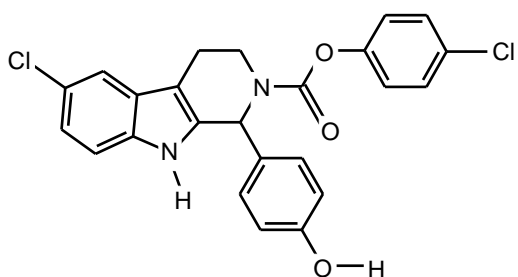
572



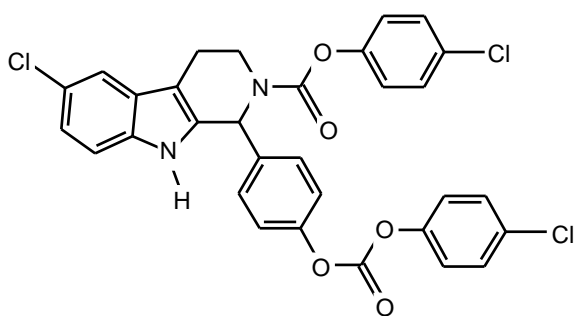
575



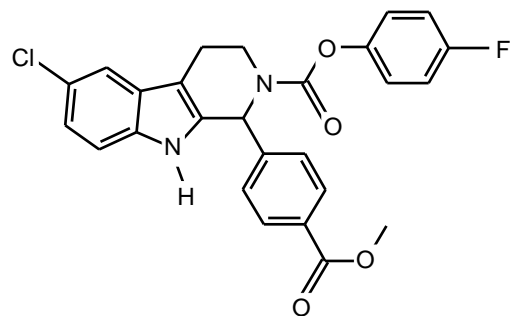
576



577



578

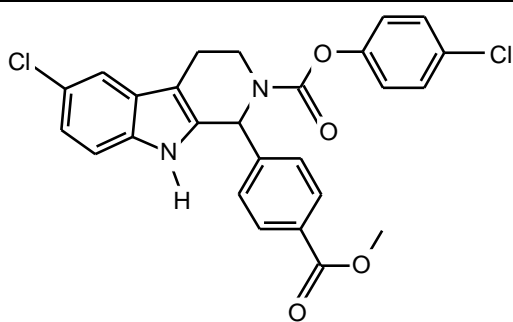


579

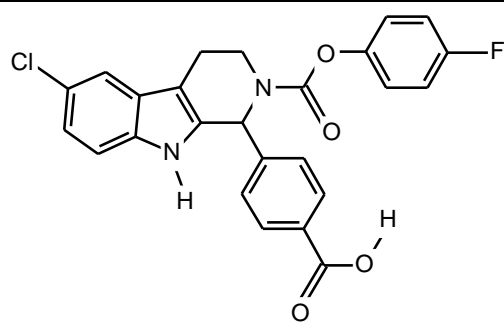
197

92317

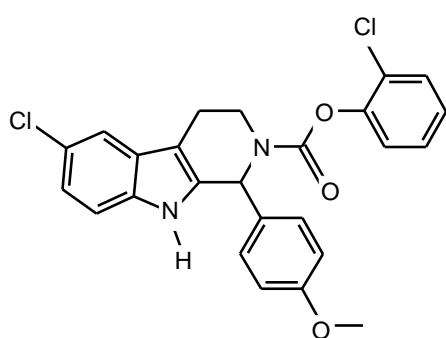
198



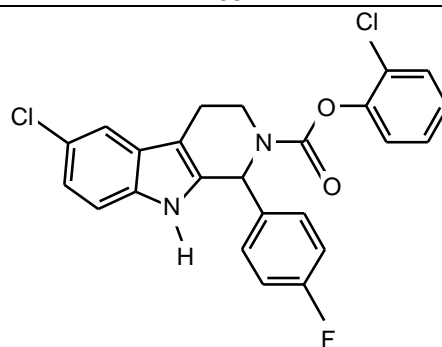
580



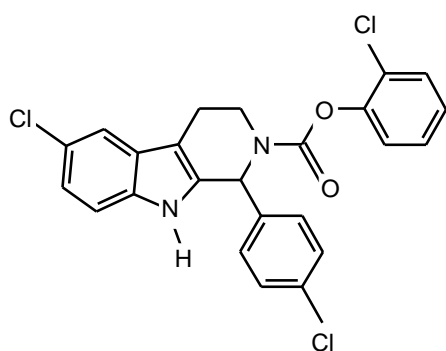
581



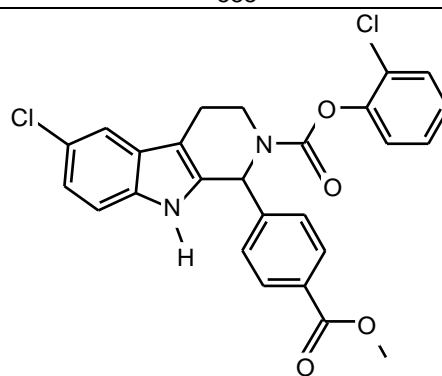
587



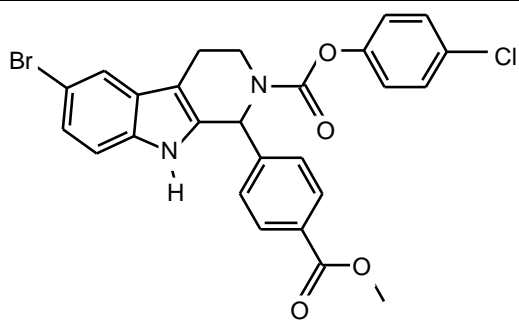
588



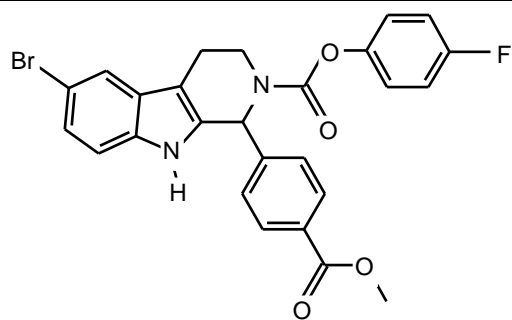
589



590



591

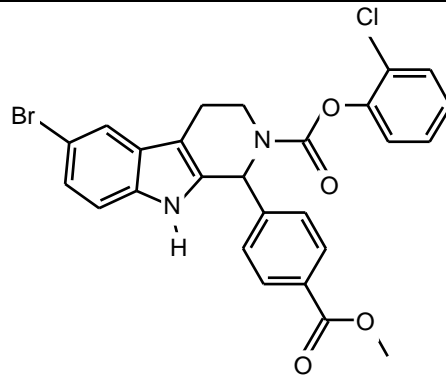
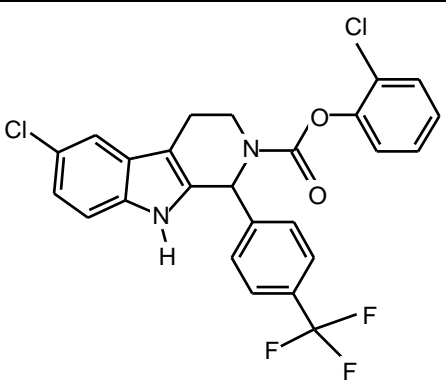
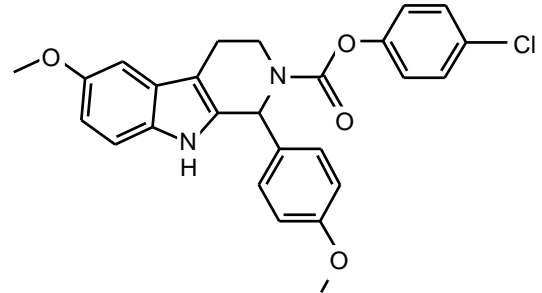
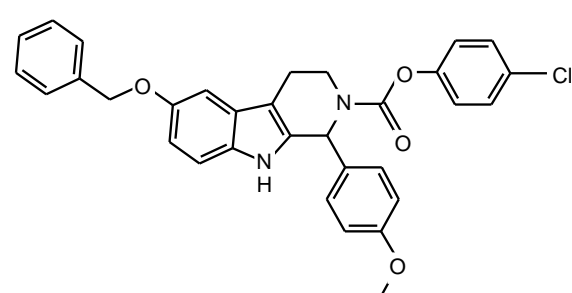
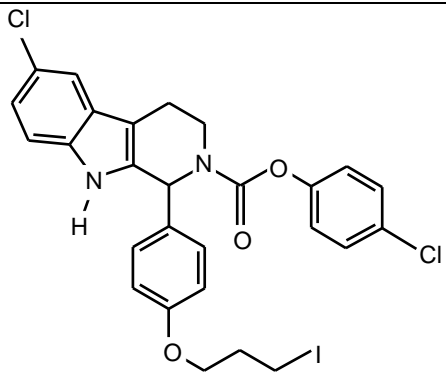
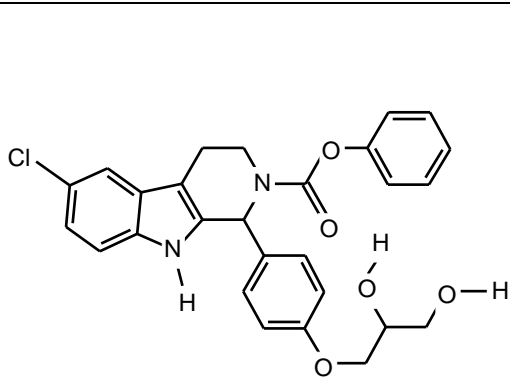
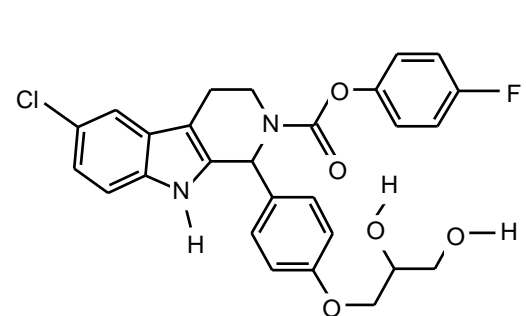
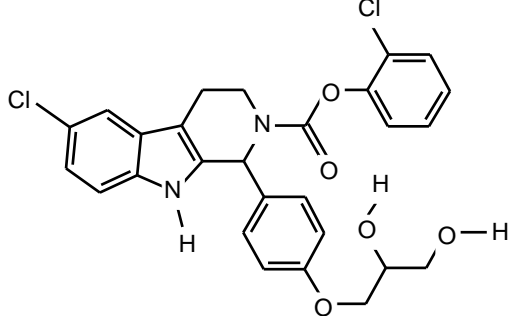


592

199

92317

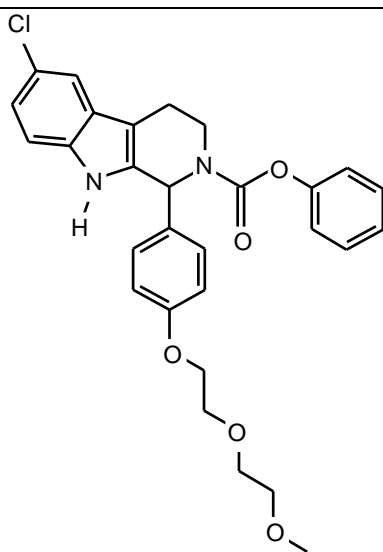
200

 <p>593</p>	 <p>594</p>
 <p>614</p>	 <p>616</p>
 <p>617</p>	 <p>626</p>
 <p>627</p>	 <p>628</p>

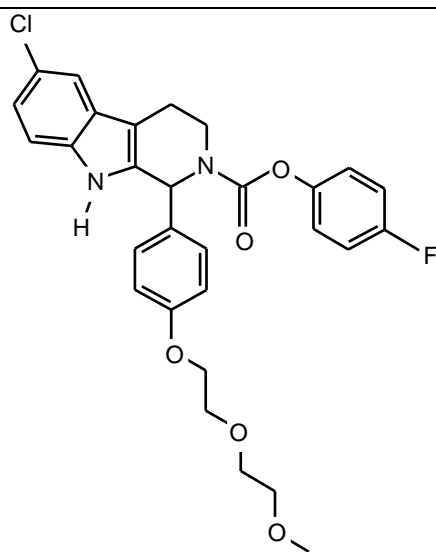
203

92317

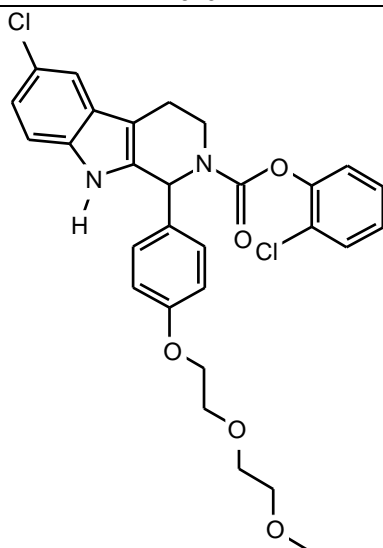
204



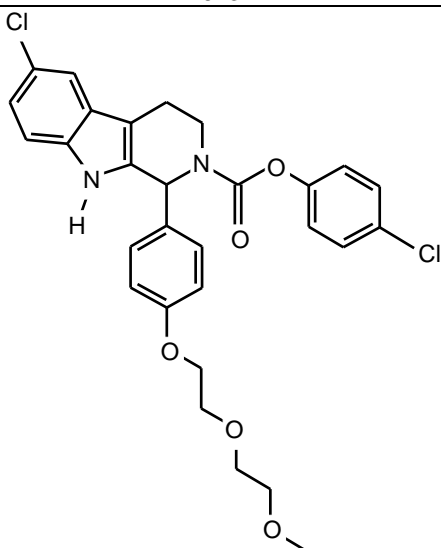
670



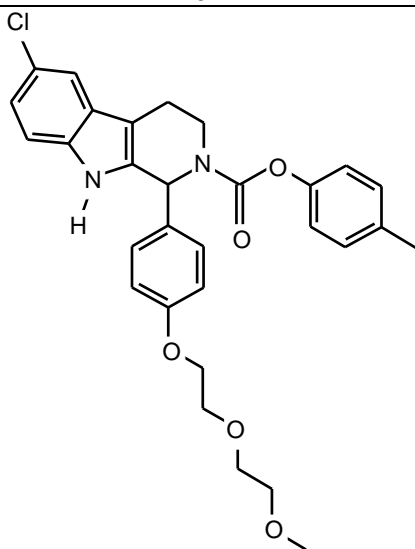
673



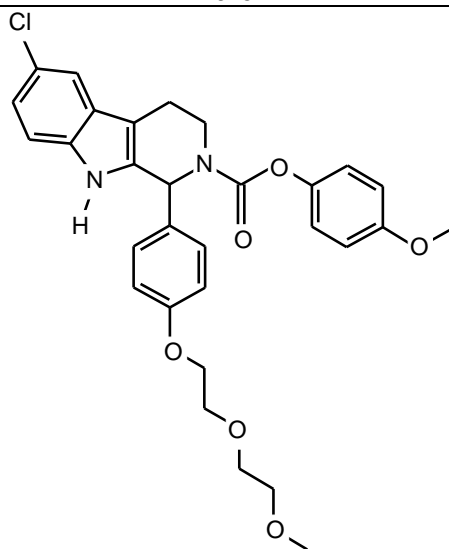
674



675



677

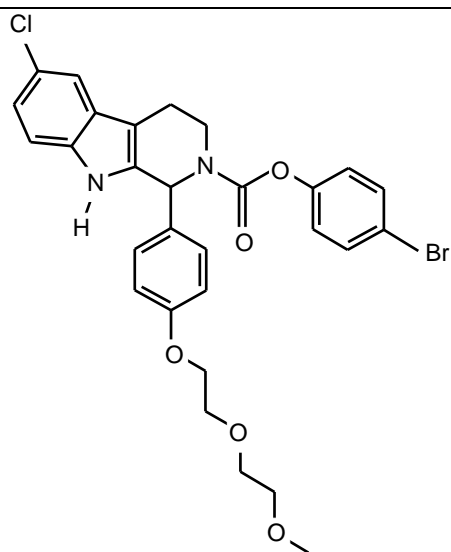


678

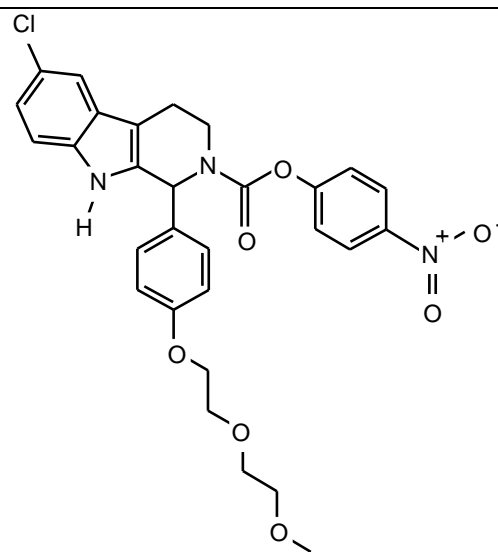
205

92317

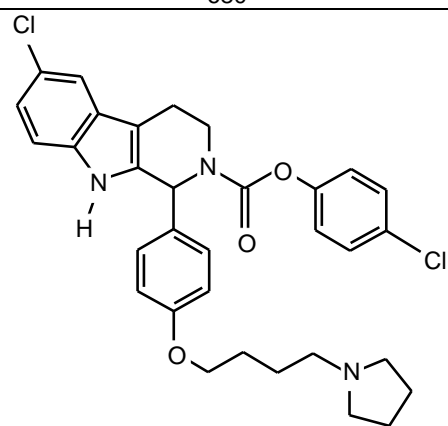
206



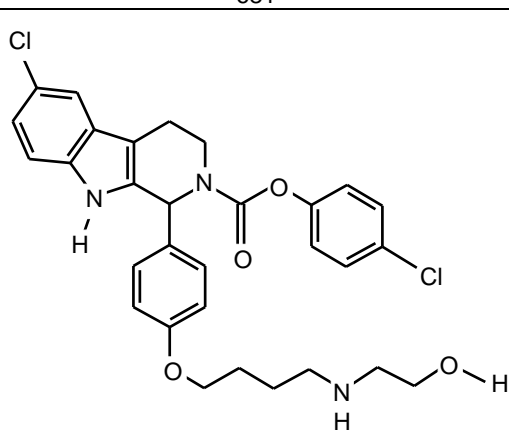
680



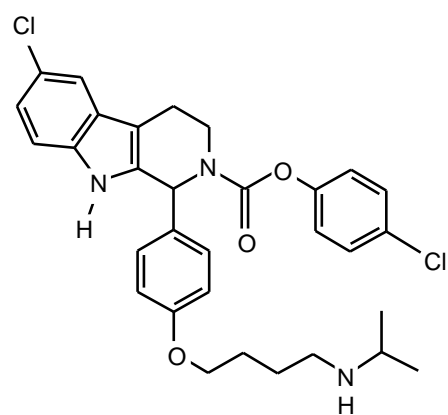
681



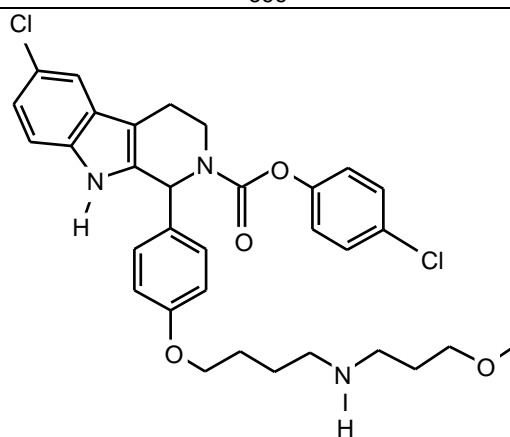
698



699



700

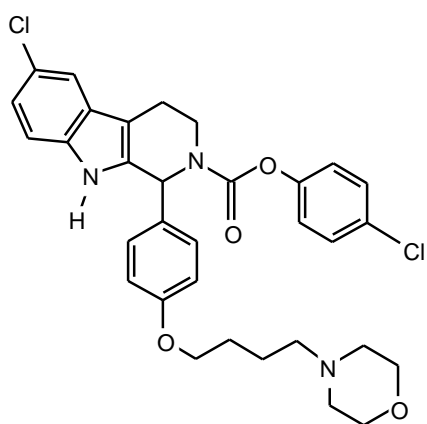


701

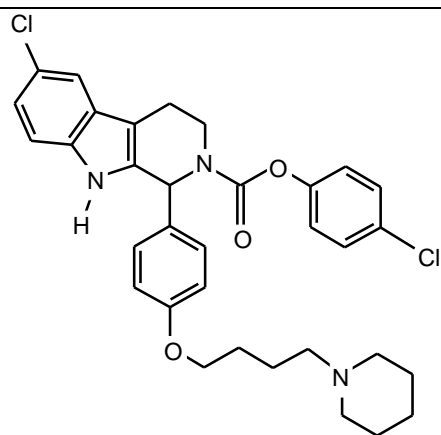
207

92317

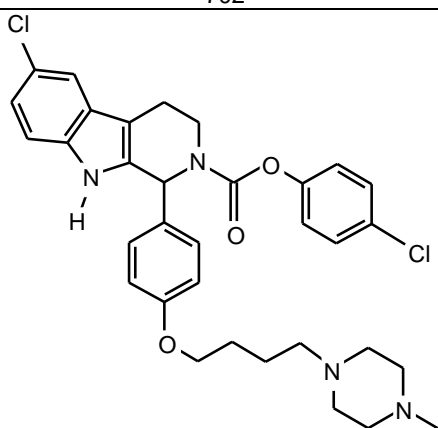
208



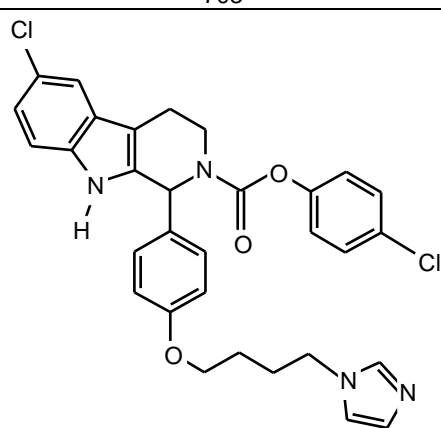
702



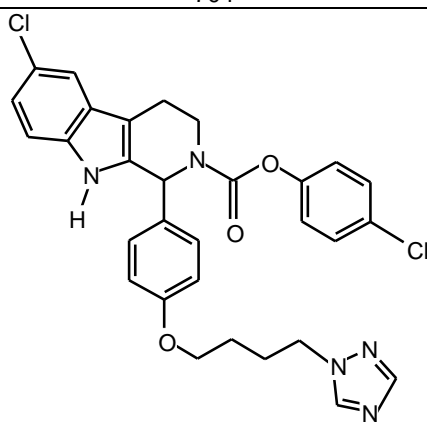
703



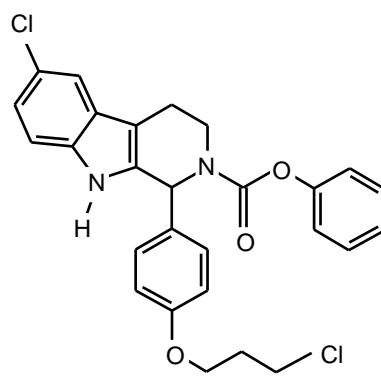
704



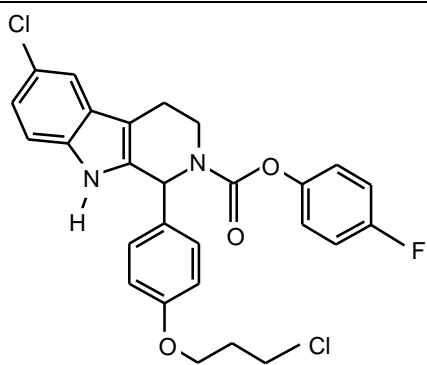
705



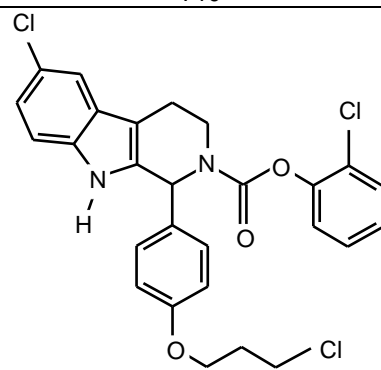
706



710



712

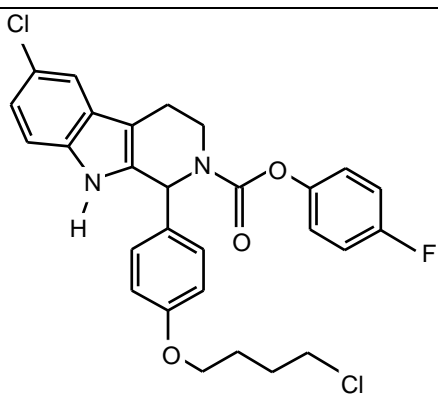


713

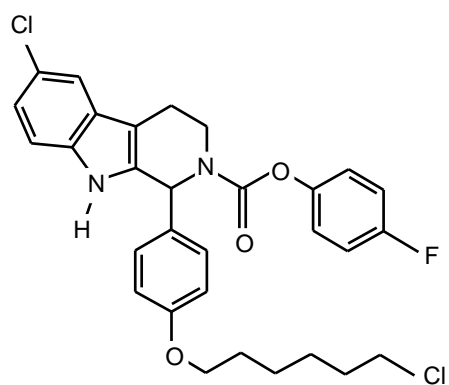
209

92317

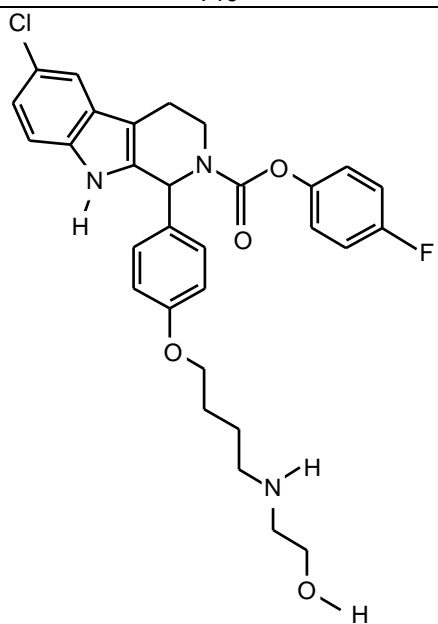
210



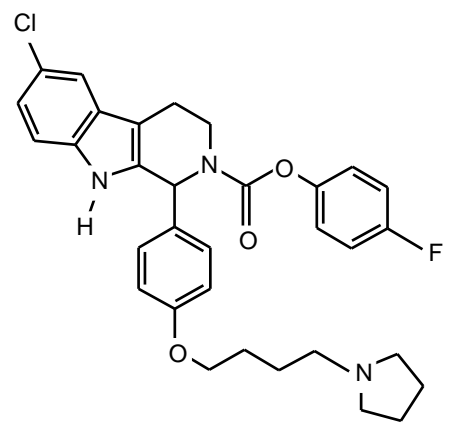
719



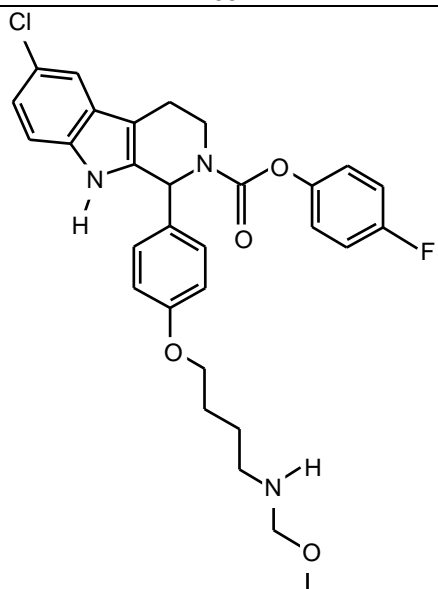
723



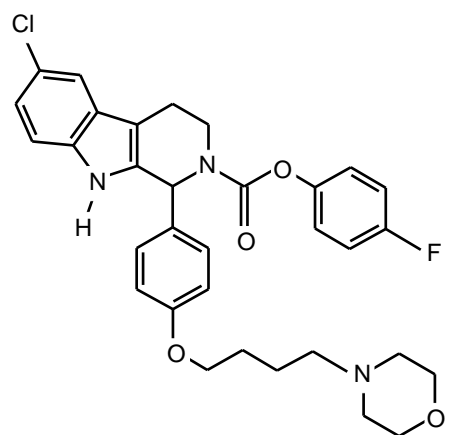
735



736



737

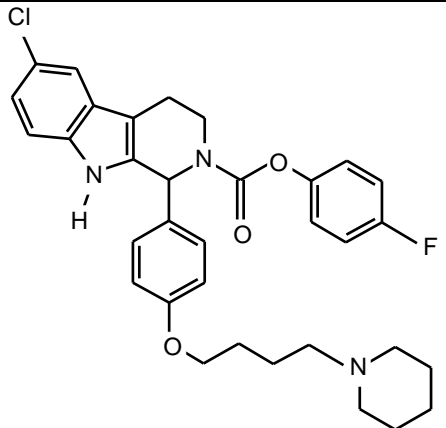
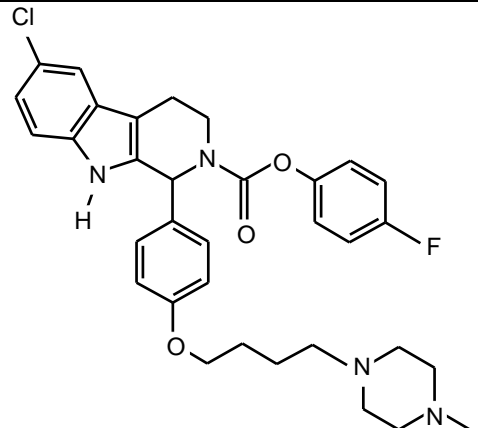
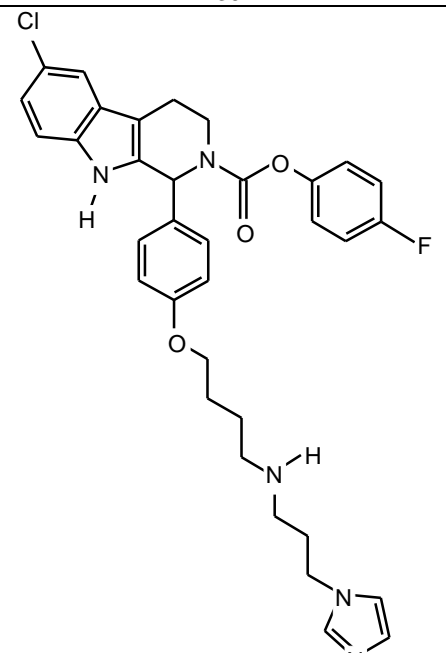
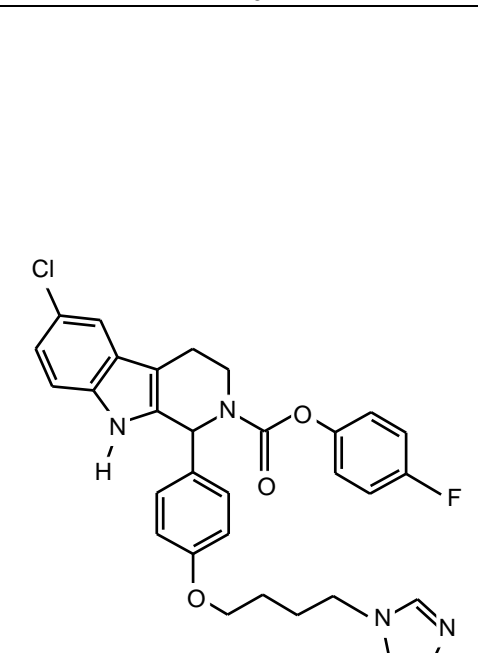
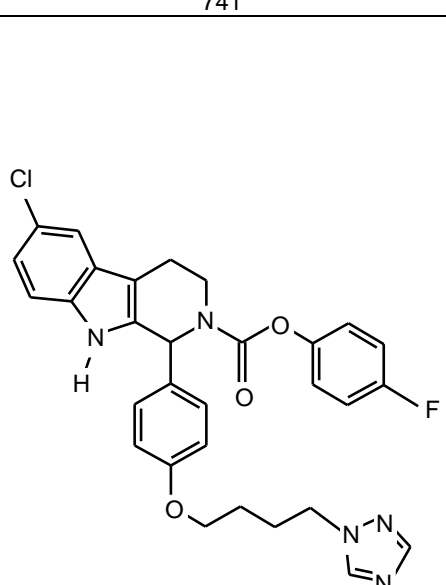
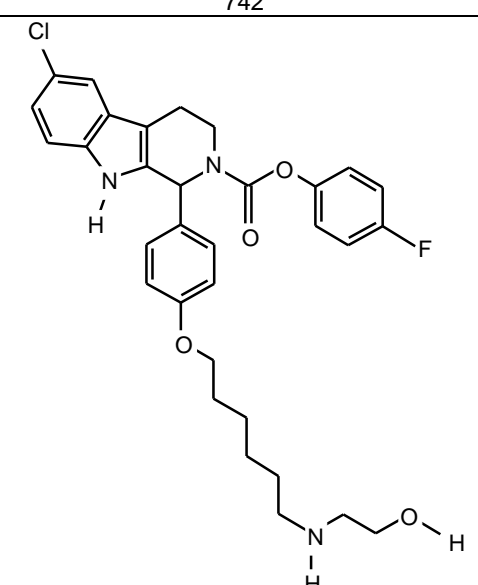


738

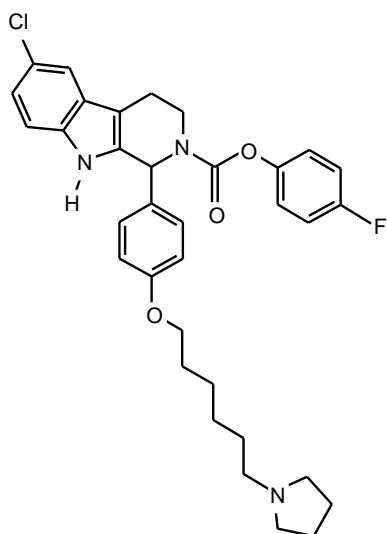
211

92317

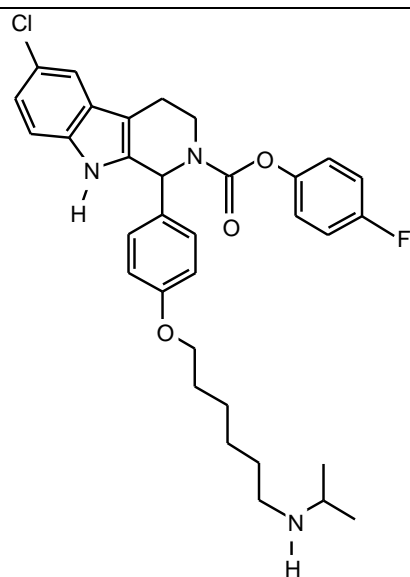
212

 739	 740
 741	 742
 743	 772

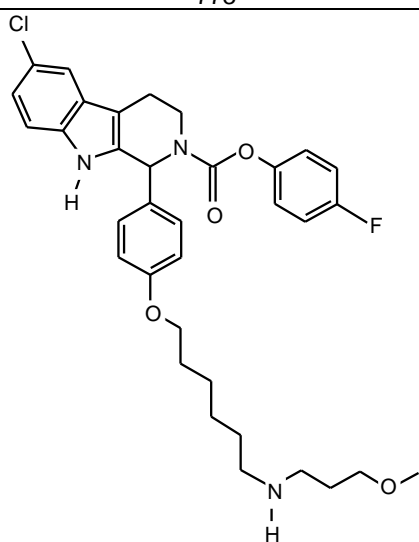
214



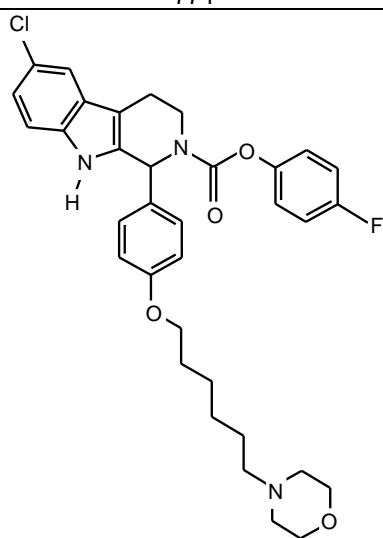
773



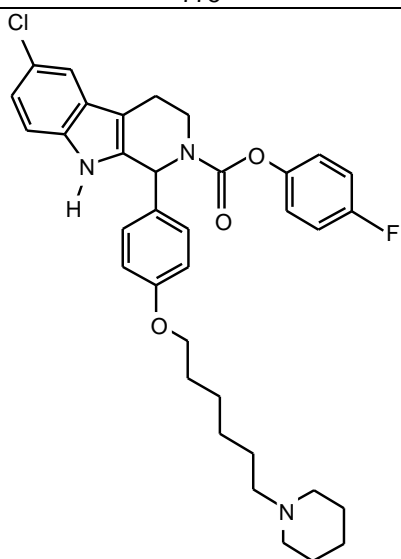
774



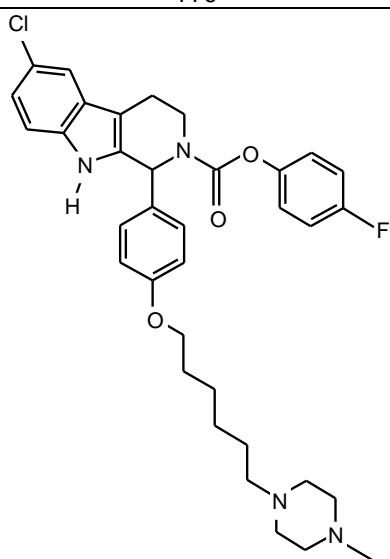
775



776



777

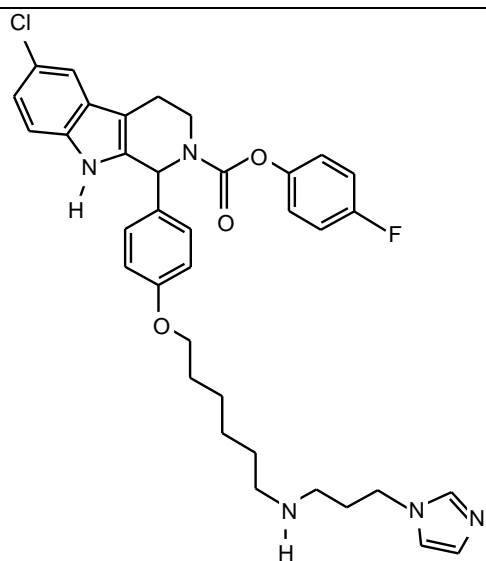


778

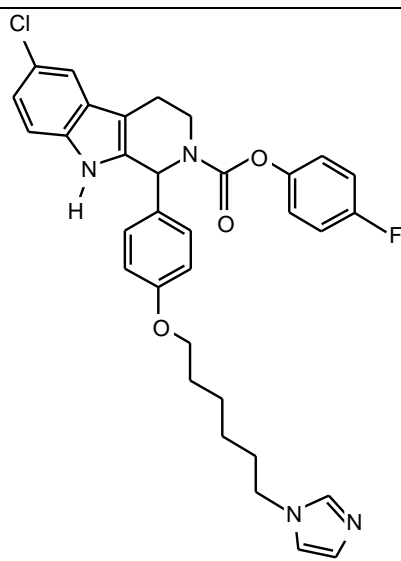
215

92317

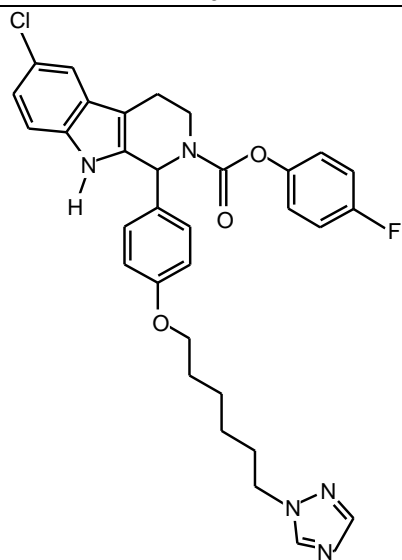
216



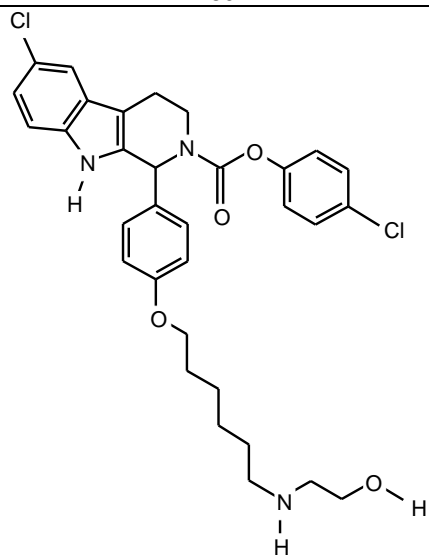
779



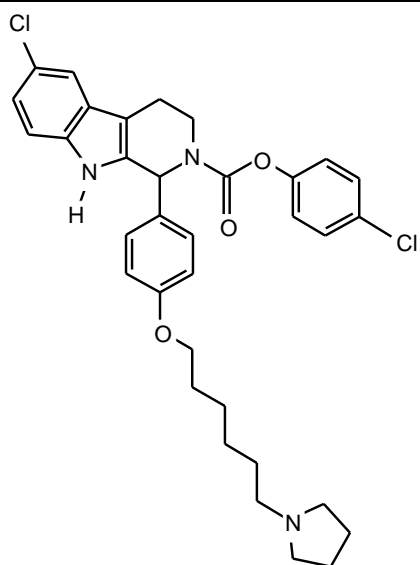
780



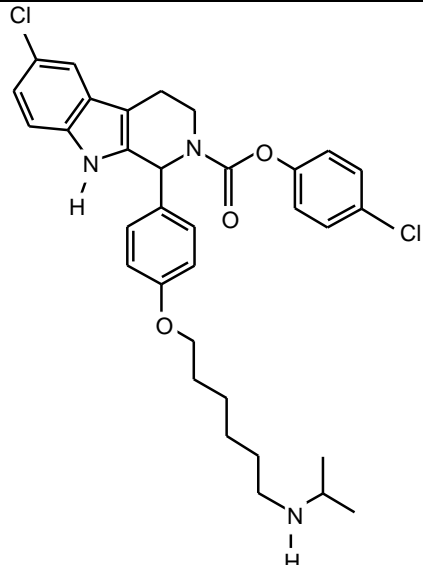
781



782



783

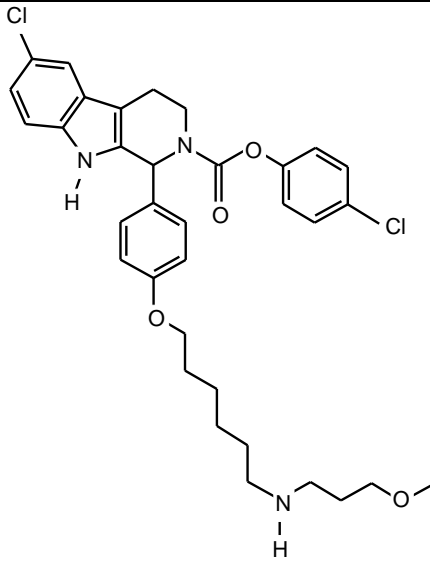
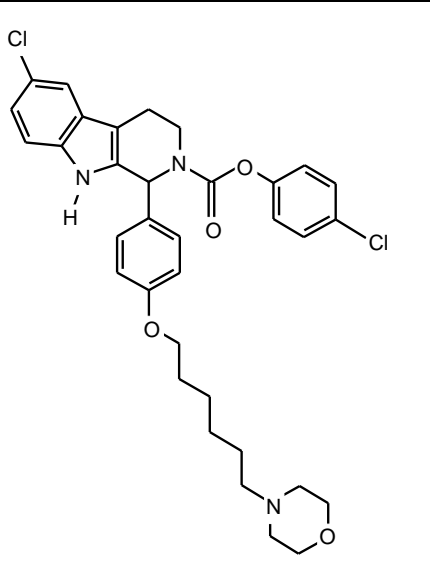
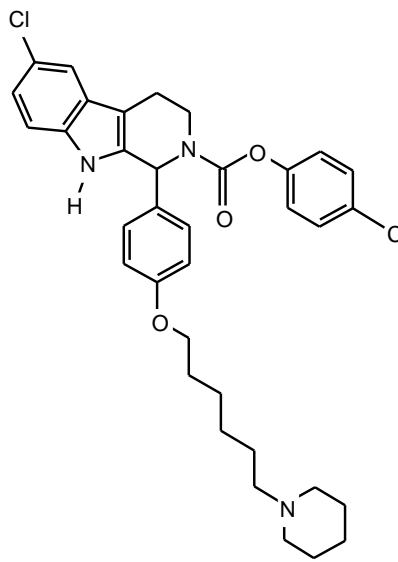
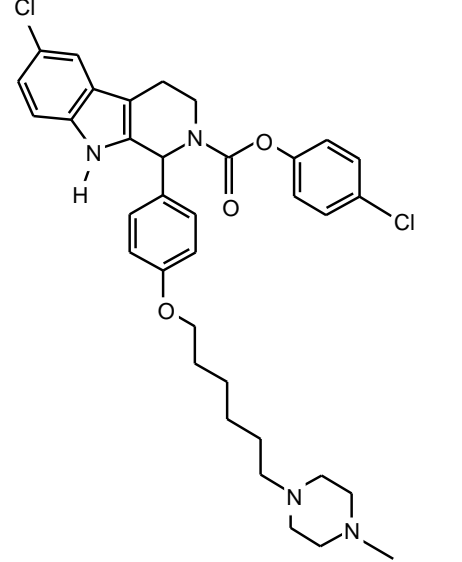
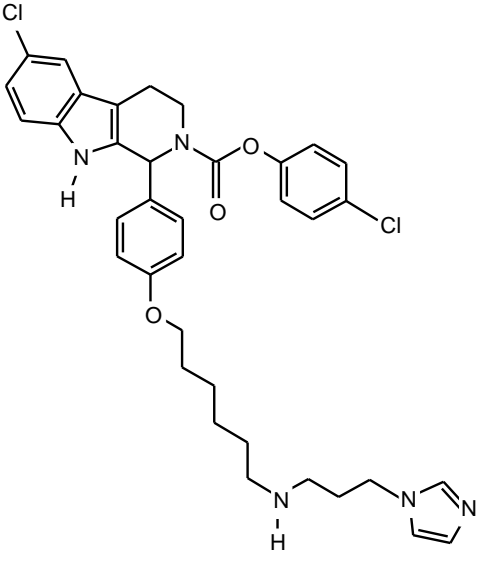
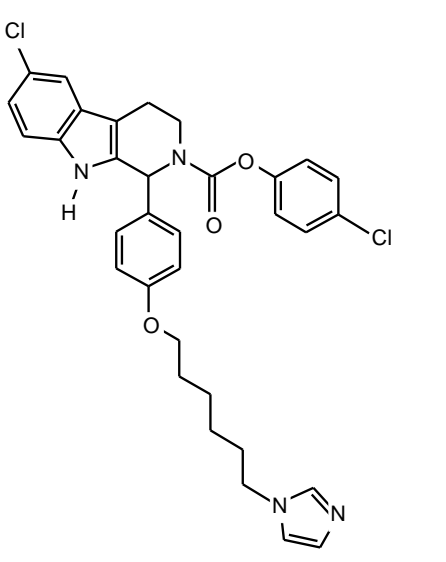


784

217

92317

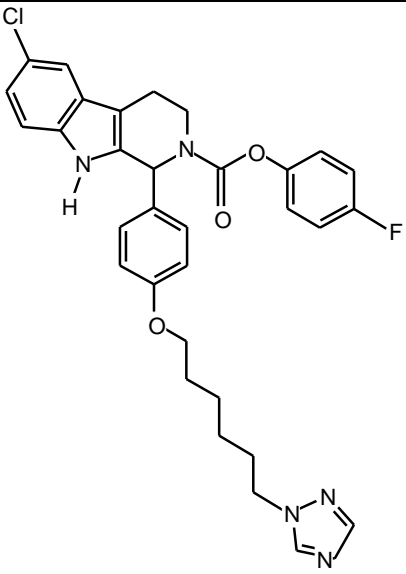
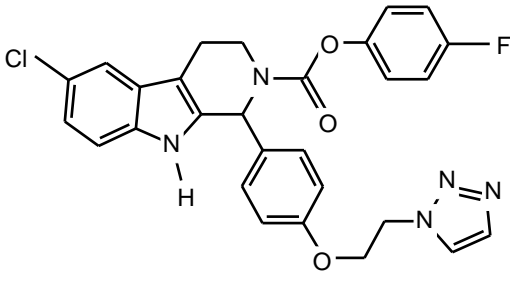
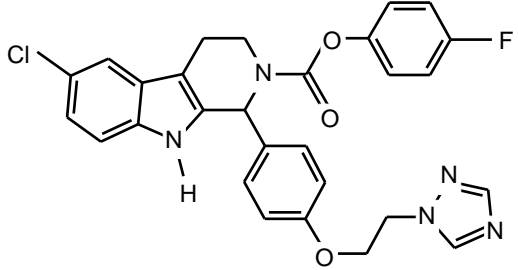
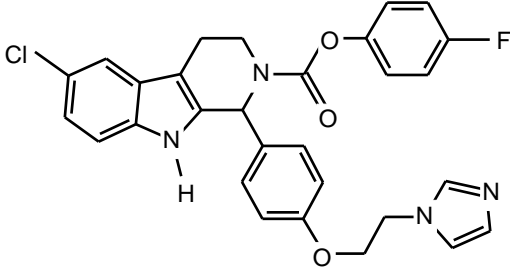
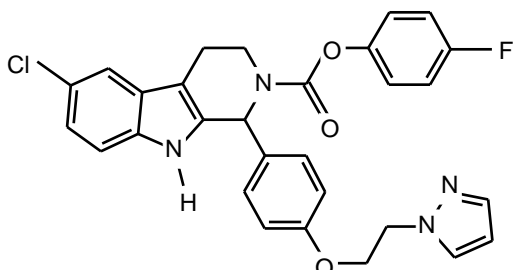
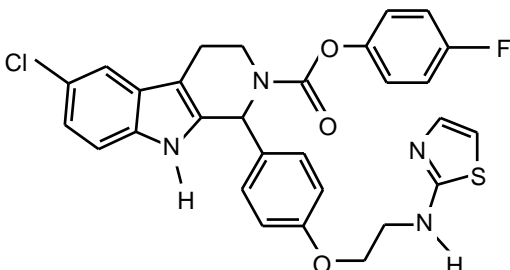
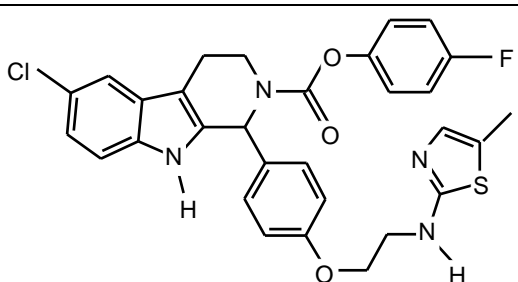
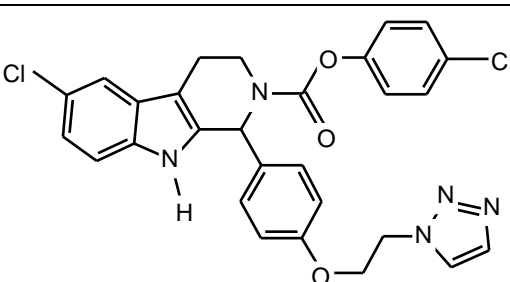
218

 785	 786
 787	 788
 789	 790

219

92317

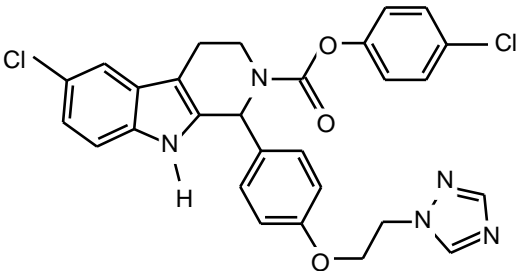
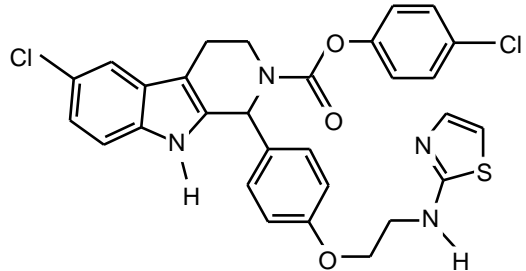
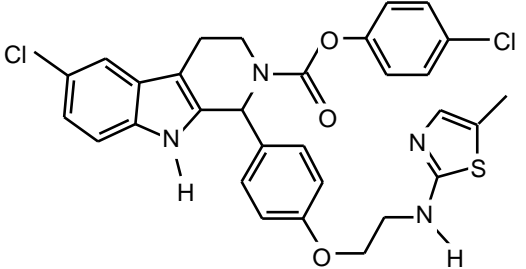
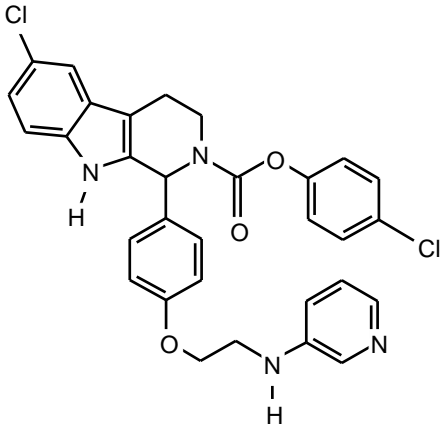
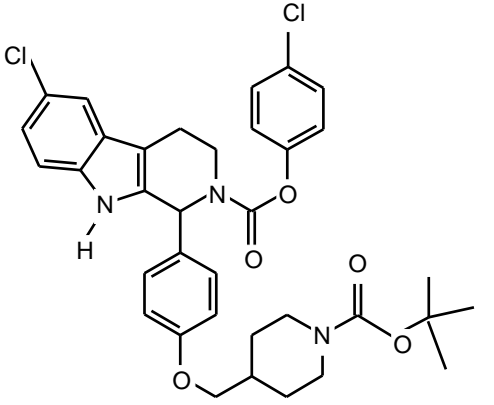
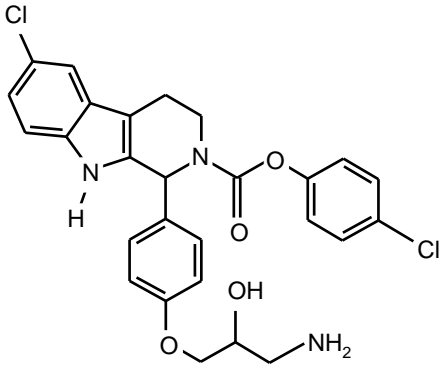
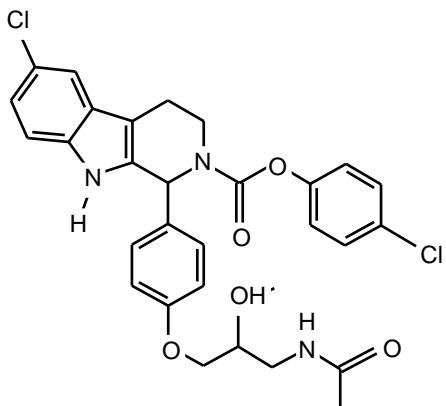
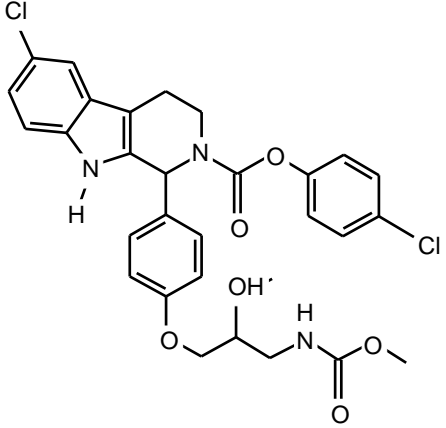
220

 <p>791</p>	 <p>833</p>
 <p>834</p>	 <p>835</p>
 <p>836</p>	 <p>837</p>
 <p>838</p>	 <p>839</p>

221

92317

222

 840	 841
 842	 843
 845	 846
 847	 848

223

92317

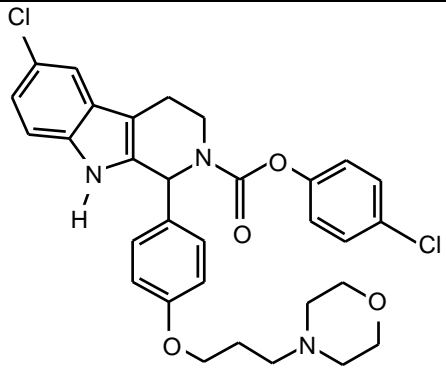
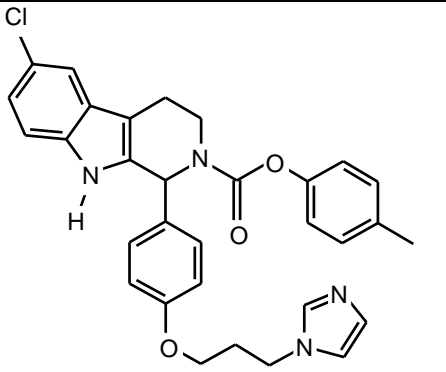
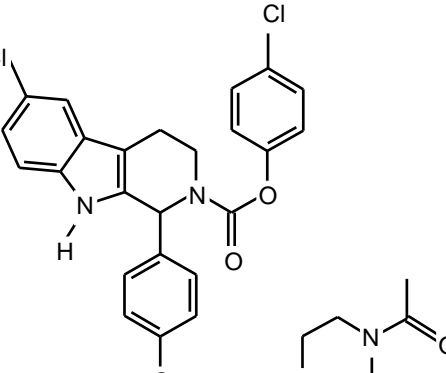
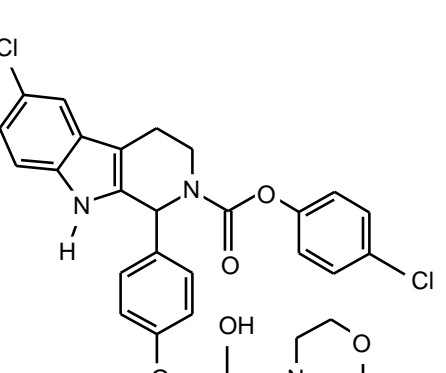
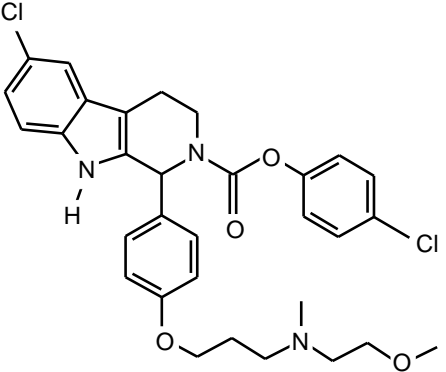
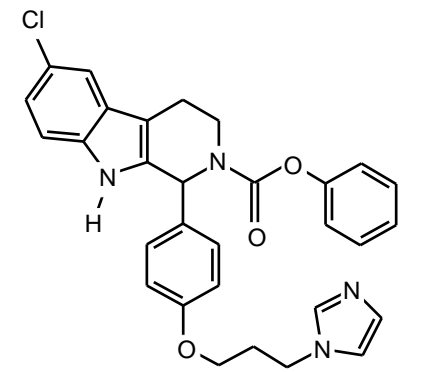
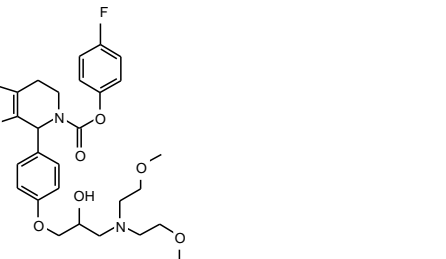
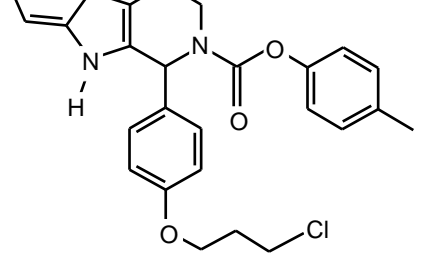
224

 849	 850
 867	 882
 888	 889
 891	 892

225

92317

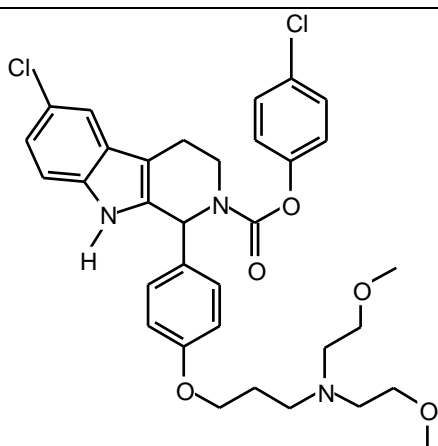
226

 894	 900
 903	 904
 908	 911
 913	 915

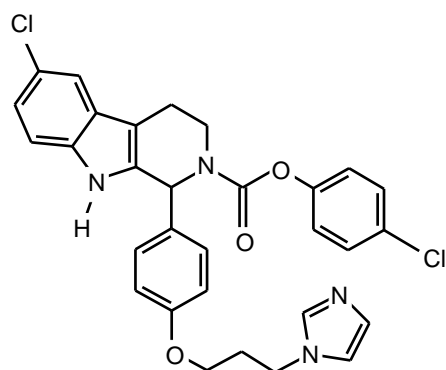
227

92317

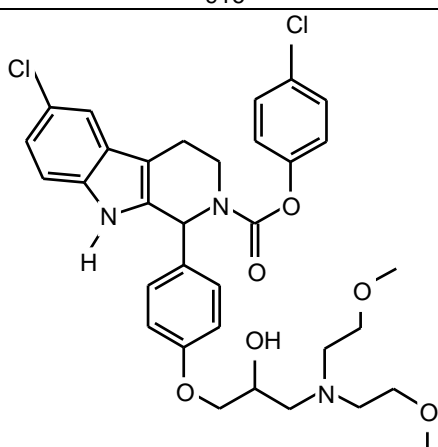
228



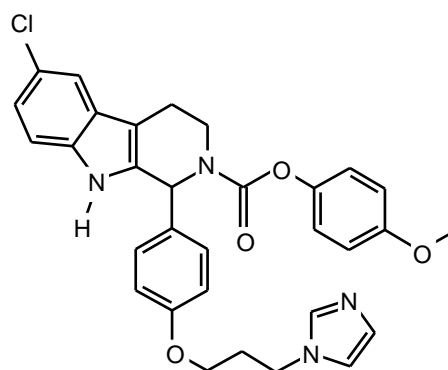
916



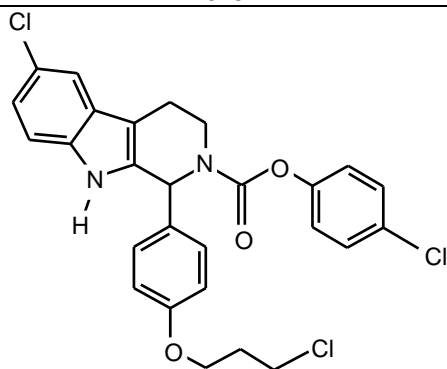
917



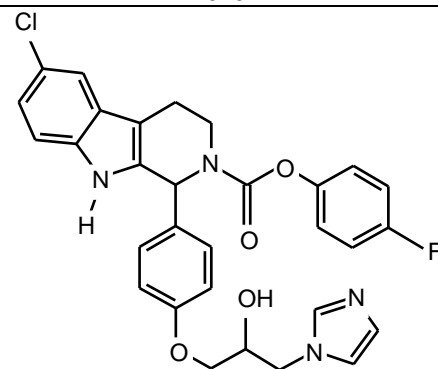
918



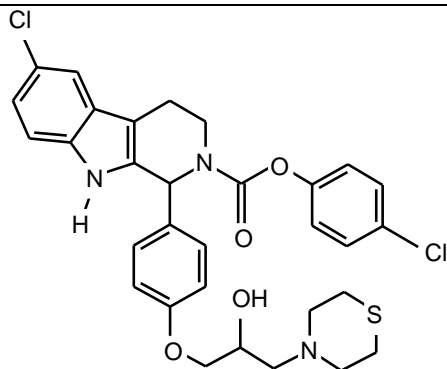
920



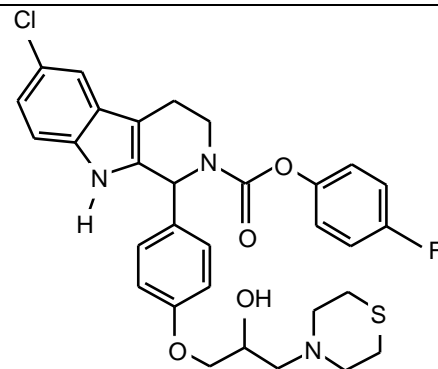
921



922



923

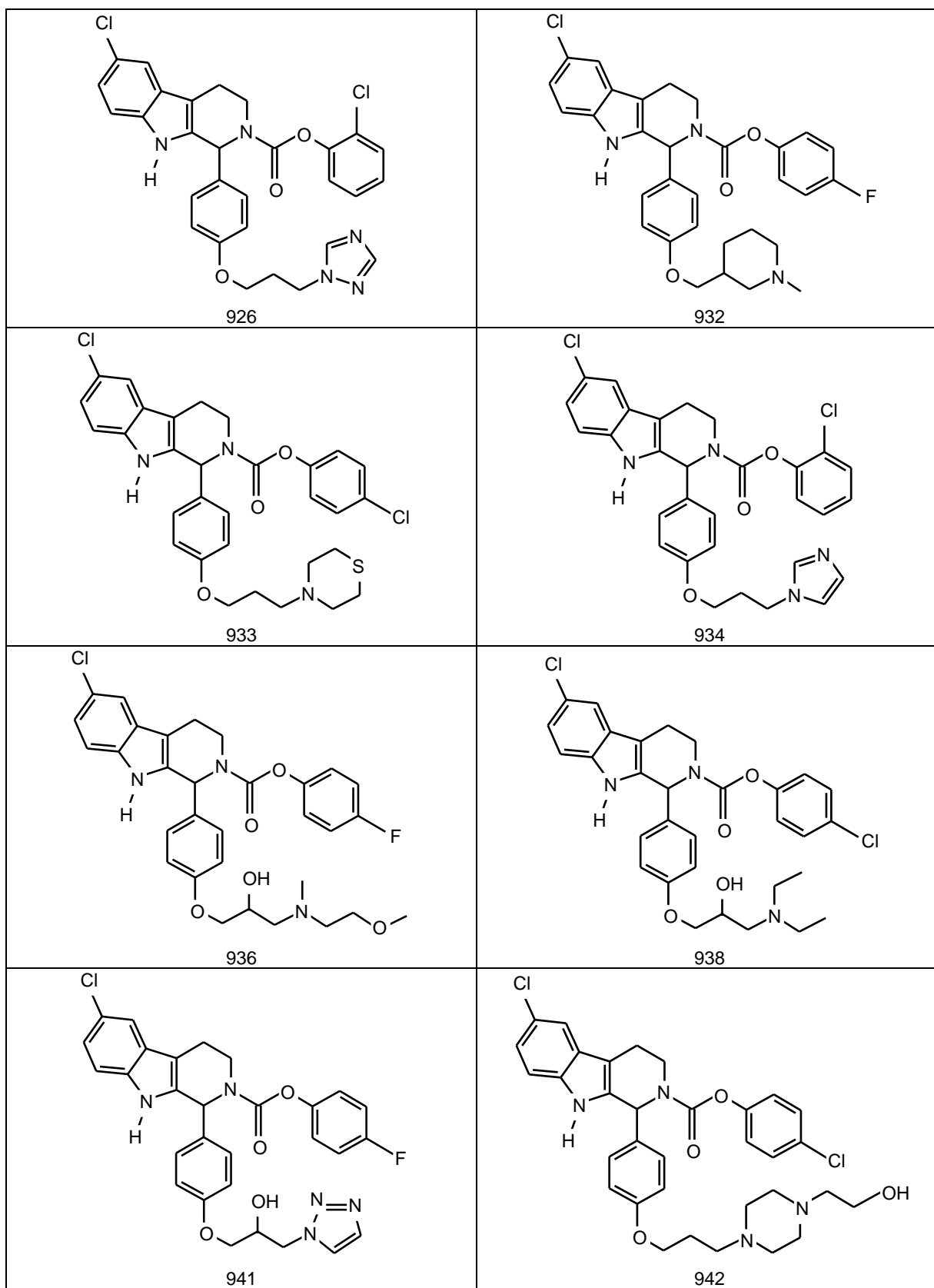


925

229

92317

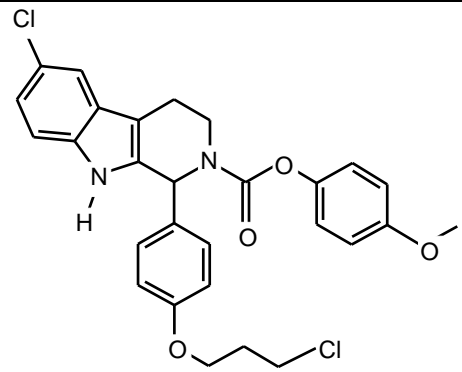
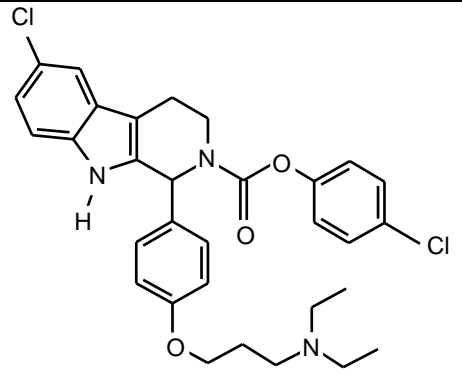
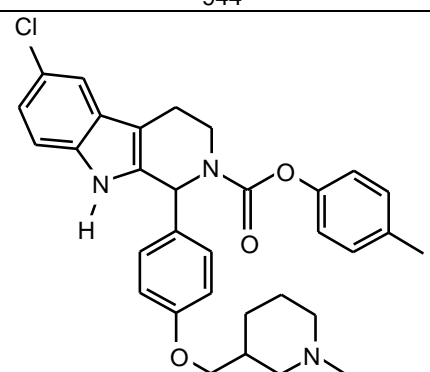
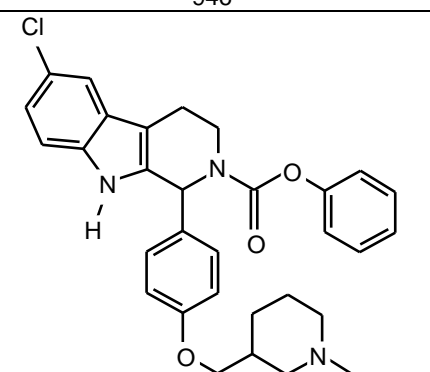
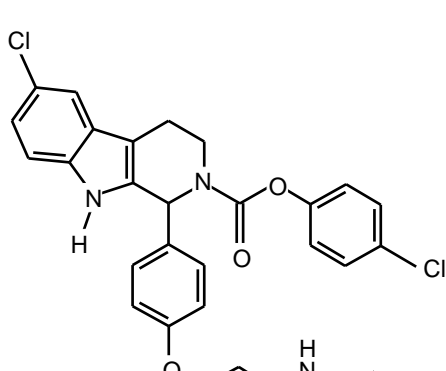
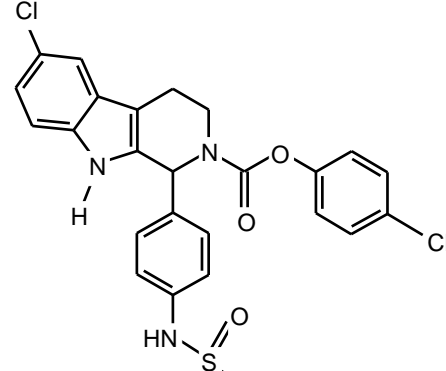
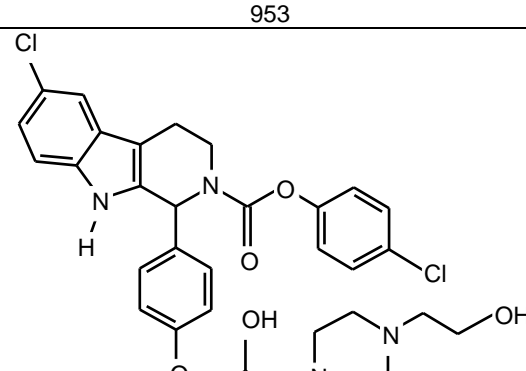
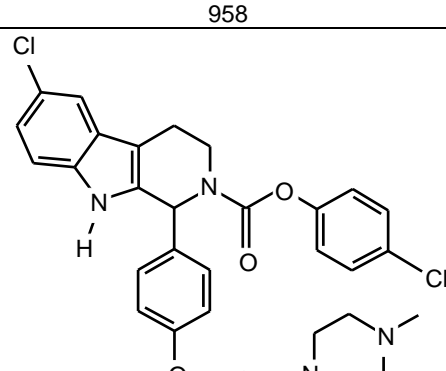
230



231

92317

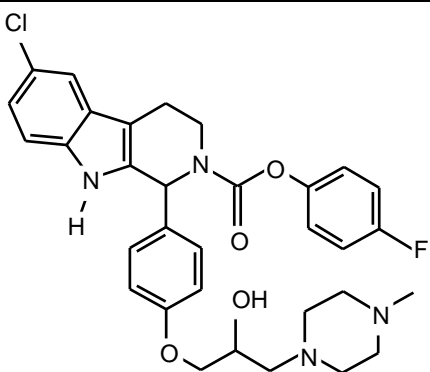
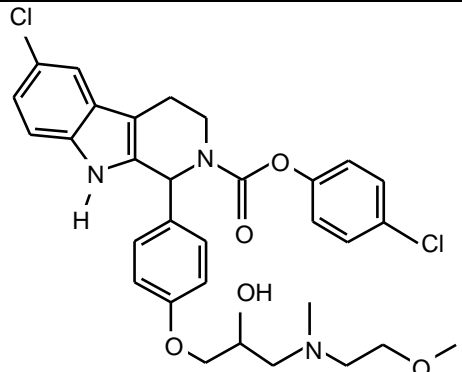
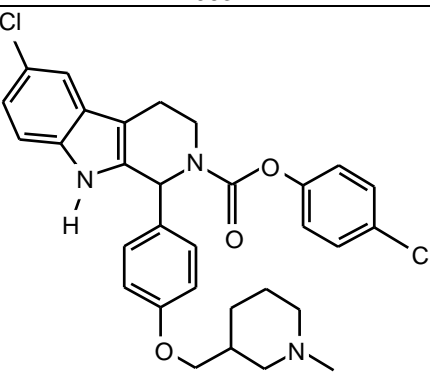
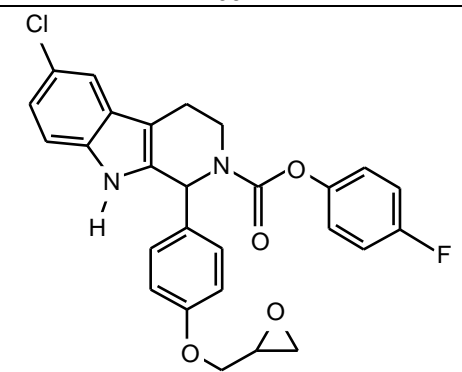
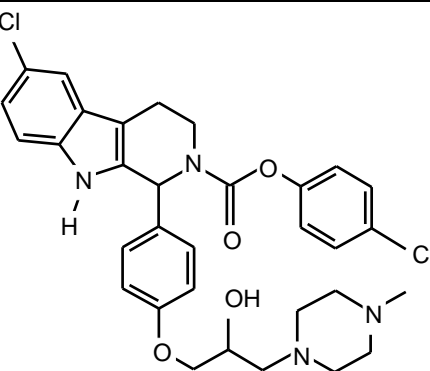
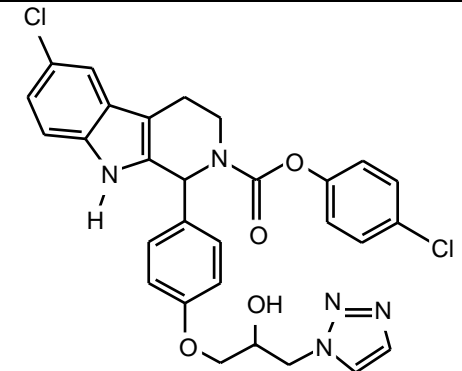
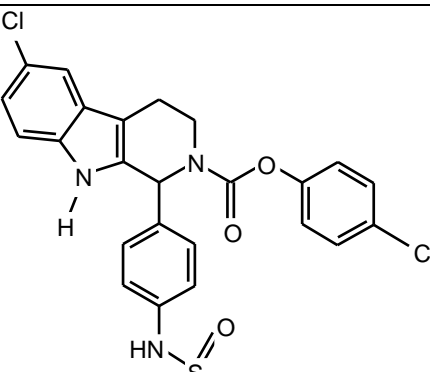
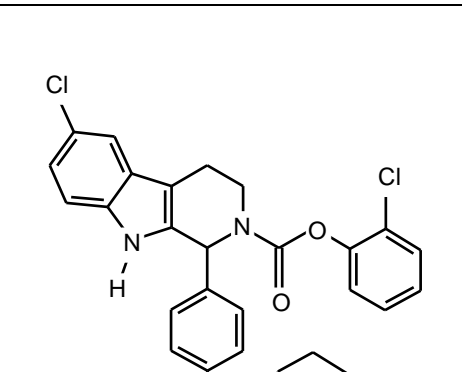
232

 944	 946
 951	 952
 953	 958
 960	 961

233

92317

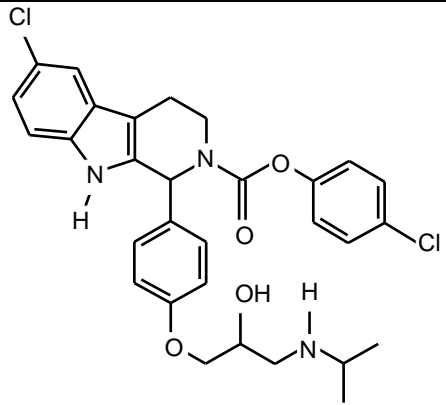
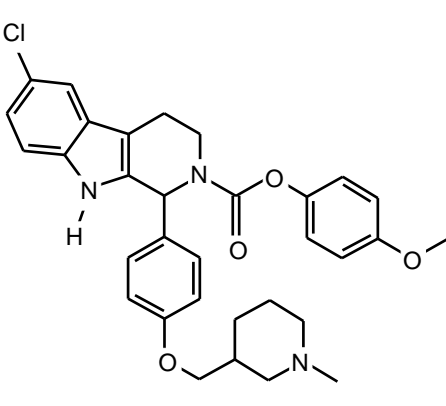
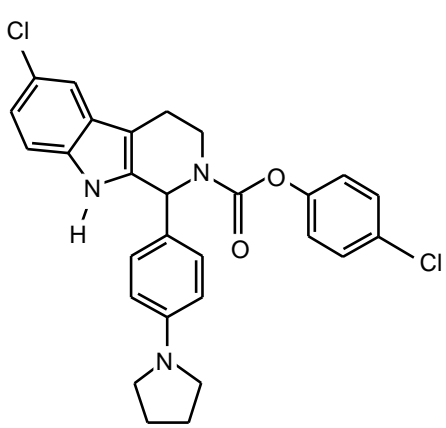
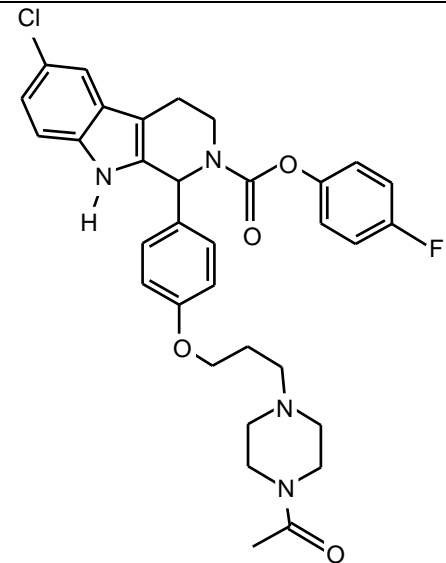
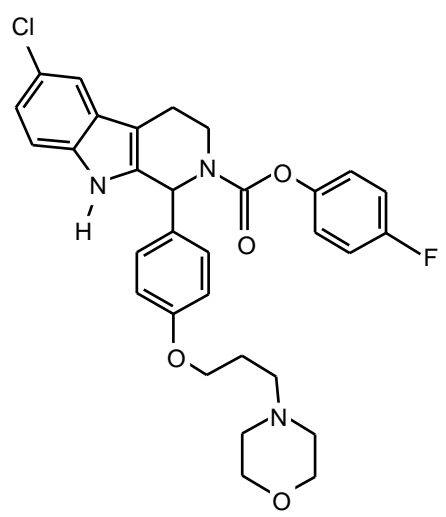
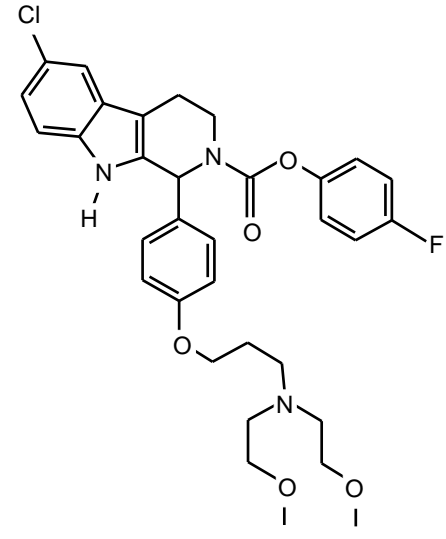
234

 <p>963</p>	 <p>964</p>
 <p>966</p>	 <p>967</p>
 <p>970</p>	 <p>973</p>
 <p>974</p>	 <p>976</p>

235

92317

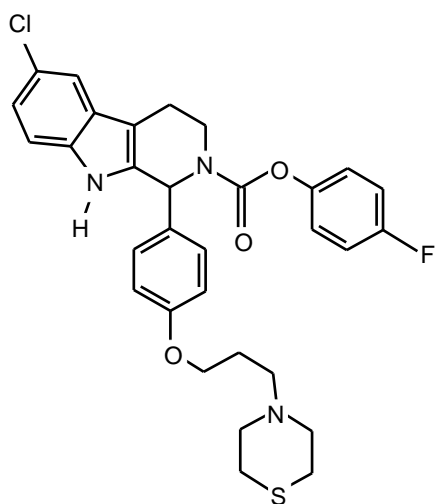
236

 <p>977</p>	 <p>981</p>
 <p>984</p>	 <p>988</p>
 <p>989</p>	 <p>990</p>

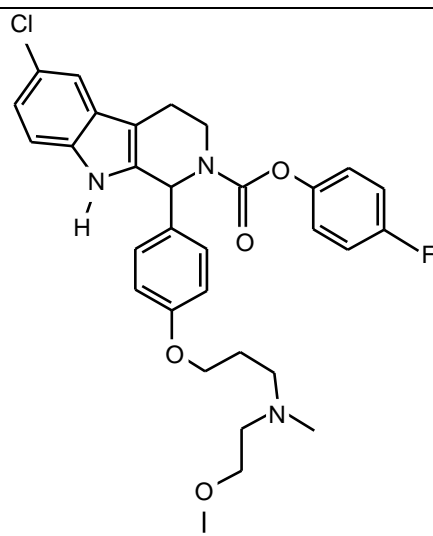
237

92317

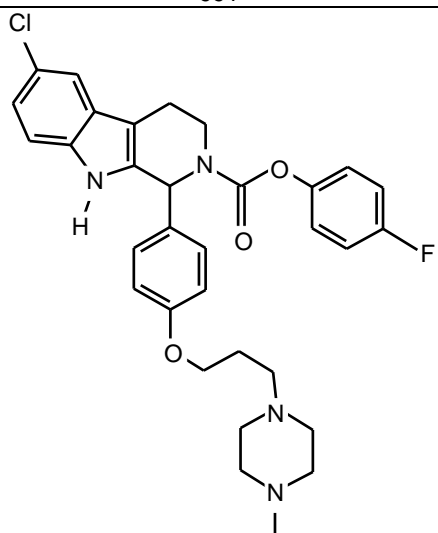
238



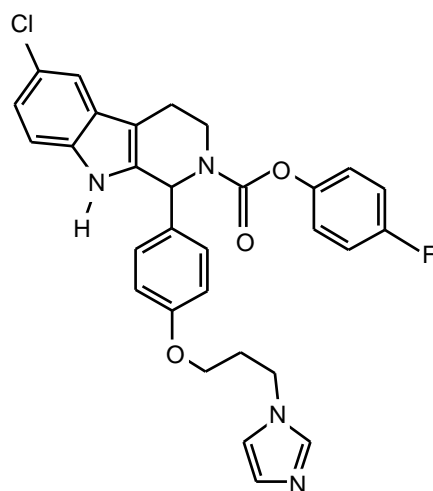
991



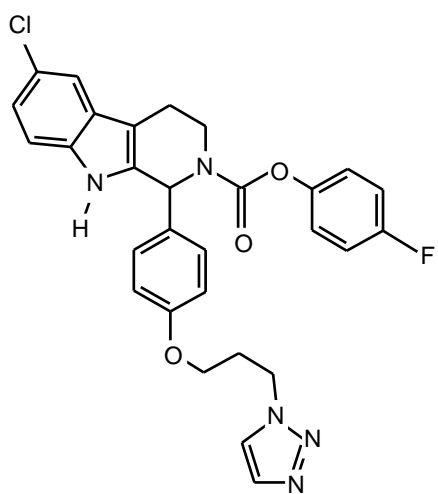
992



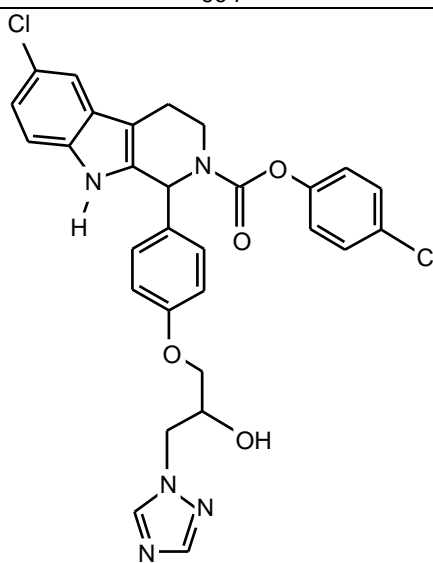
993



994



995

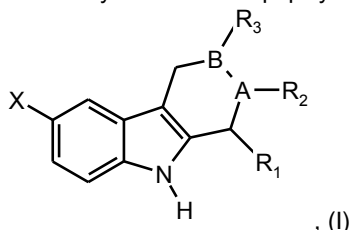


996

або її фармацевтично прийнятна сіль, рацемат або стереоізомер.

63. Сполука за п. 61 або п. 62, де згадана сполука має хіральний вуглець у місці приєднання R_0 -заміщеного фенілу, причому згадана сполука являє собою (5) ізомер на згаданому хіральному вуглеці.

64. Сполуки загальної формули (I)



або фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати, клатрати, поліморфи, рацемати або стереоізомери згаданих сполук, де

X являє собою водень; $C_1 - C_6$ алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома галогенами; гідроксильну групу; галоген; $C_1 - C_5$ алкокси групу, необов'язково заміщену $C_6 - C_{10}$ арильною групою;

A являє собою CH або N; B являє собою CH або N, за умови, що принаймні один з A або B являє собою N, та що, коли A являє собою N, B являє собою CH;

R_1 являє собою гідроксильну групу; $C_1 - C_8$ алкільну групу, необов'язково заміщену алкілтіо групою, 5-10-членним гетероарилом, $C_6 - C_{10}$ арильною групою, необов'язково заміщеною принаймні однією незалежно вибраною R_0 групою; $C_2 - C_8$ алкінільну групу; $C_2 - C_8$ алкінільну групу; 3-12-членну гетероциклічну групу, де гетероциклічна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, оксо, аміно, алкіламіно, ацетаміно, тіо- або алкілтіо групи; 5-12-членну гетероарильну групу, де гетероарильна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, оксо, аміно, алкіламіно, ацетаміно, тіо- або алкілтіо групи; або $C_6 - C_{10}$ арильну групу, необов'язково заміщену принаймні однією незалежно вибраною R_0 групою;

R_0 являє собою галоген; ціано; нітро; сульфоніл, де сульфоніл необов'язково заміщений $C_1 - C_6$ алкілом або 3-10-членним гетероциклом; аміно групу, де аміно група необов'язково заміщена $C_1 - C_6$ алкілом, $-C(O)-R_b$, $-C(O)O-R_b$, сульфонілом, алкілсульфонілом, 3-10-членною гетероциклічною групою, необов'язково заміщеною $-C(O)O-R_n$, $-C(O)-NH-R_b$; 5-6-членний гетероцикл; 5-6-членний гетероарил; $C_1 - C_6$ алкільну групу, де алкільна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з гідроксилу, галогену, аміно або 3-12 членної гетероциклічної групи, де аміно група та гетероциклічна група необов'язково заміщені принаймні однією групою, незалежно вибраною з $C_1 - C_4$ алкільної групи, де $C_1 - C_4$ алкільна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з $C_1 - C_4$ алкокси групи, аміно групи,

алкіламіно групи або 5-10 членної гетероциклічної групи; $-C(O)-R_n$ групу або $-OR_a$ групу;

R_a являє собою водень; $C_2 - C_8$ алкілен; $-C(O)O-R_b$ групу; $-C(O)-NH-R_b$; $C_1 - C_8$ алкіл, де алкільна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з гідроксилу, галогену, $C_1 - C_4$ алкокси, аміно, алкіламіно, ацетаміду, $-C(O)-R_b$, $-C(O)O-R_b$, $C_6 - C_{10}$ арилу, 3-12-членного гетероциклу або 5-12-гетероарильної групи, де алкіламіно необов'язково заміщений гідроксиллом, $C_1 - C_4$ алкокси або 5-12-членним гетероарилом, необов'язково заміщеним $C_1 - C_4$ алкілом, де ацетамід необов'язково заміщений $C_1 - C_4$ алкокси, сульфонілом або алкілсульфонілом, а також де гетероциклічна група необов'язково заміщена $C_1 - C_4$ алкілом, необов'язково заміщеним гідроксильною групою, $-C(O)-R_n$, $-C(O)O-R_n$ або оксо групою;

R_b являє собою гідроксил; аміно; алкіламіно, де алкіламіно необов'язково заміщений гідроксиллом, аміно, алкіламіно, $C_1 - C_4$ алкокси, 3-12 членним гетероциклом, необов'язково заміщеним принаймні однією групою, незалежно вибраною з $C_1 - C_6$ алкілу, оксо, $-C(O)O-R_n$ або 5-12 членного гетероарилу, необов'язково заміщеного $C_1 - C_4$ алкілом; $C_1 - C_4$ алкокси; $C_2 - C_8$ алкеніл; $C_2 - C_8$ алкініл; $C_6 - C_{10}$ арил, де арил необов'язково заміщений принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену або $C_1 - C_4$ алкокси; 5-12 членний гетероарил; 3-12 членну гетероциклічну групу, де гетероцикл необов'язково заміщений принаймні однією групою, незалежно вибраною з ацетаміду, $-C(O)O-R_n$, 5-6 членного гетероциклу або $C_1 - C_6$ алкілу, необов'язково заміщеного гідроксиллом, $C_1 - C_4$ алкокси, аміно групою або алкіламіно групою; або $C_1 - C_8$ алкіл, де алкіл необов'язково заміщений принаймні однією групою, незалежно вибраною з $C_1 - C_4$ алкокси, $C_6 - C_{10}$ арилу, аміно або 3 - 12 членної гетероциклічної групи, де аміно та гетероциклічні групи необов'язково заміщені принаймні однією групою, незалежно вибраною з $C_1 - C_6$ алкілу, оксо або $-C(O)O-R_n$ групи;

R_2 являє собою водень; гідроксил; 5-10 членну гетероарильну групу; $C_1 - C_8$ алкільну групу, де алкільна група необов'язково заміщена гідроксиллом, $C_1 - C_4$ алкокси, 3 - 10 членним гетероциклом, 5-10 членним гетероарилом або $C_6 - C_{10}$ арильною групою; $-C(O)-R_c$ групу; $-C(O)O-R_d$ групу; $-C(O)-N(R_dR_d)$ групу; $-C(S)-N(R_dR_d)$ групу; $-C(S)-O-R_e$ групу; $-S(O_2)-R_e$ групу; $-C(NR_e)-S-R_e$ групу; або $-C(S)-S-R_f$ групу;

R_c являє собою водень; аміно, де аміно група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з $C_1 - C_6$ алкільної або $C_6 - C_{10}$ арильної групи; $C_6 - C_{10}$ арил, де арил необов'язково заміщений принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, галогеналкілу, гідроксилу, $C_1 - C_4$ алкокси або $C_1 - C_6$ алкільної групи; $-C(O)-R_n$; 5 - 6 членний гетероцикл, де гетероцикл необов'язково заміщений $-C(O)-R_n$ групою; 5 - 6 членний гетероарил; тіазоламіно групу; $C_1 - C_8$ алкільну групу, де алкільна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, $C_1 - C_4$

алкокси, фенілокси, $C_6 - C_{10}$ арилу, $-C(O)-R_n$, $-O-C(O)-R_n$, гідроксилу або аміно групи, необов'язково заміщеної $-C(O)O-R_n$ групою;

R_d являє собою незалежно водень; $C_2 - C_8$ алкєнільну групу; $C_2 - C_8$ алкінільну групу; $C_6 - C_{10}$ арильну групу, де арил необов'язково заміщений принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, нітро, $C_1 - C_6$ алкілу, $-C(O)O-R_e$ або $-OR_e$; або $C_1 - C_8$ алкільну групу, де алкільна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, $C_1 - C_4$ алкілу, $C_1 - C_4$ алкокси, фенілокси, $C_6 - C_{10}$ арилу, 5 - 6 членного гетероарилу, $-C(O)-R_n$, $-O-C(O)-R_n$ або гідроксильної групи, де $C_6 - C_{10}$ арильна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену або галогеналкільної групи;

R_e являє собою водень; $C_1 - C_6$ алкільну групу, де алкільна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену або алкокси групи; або $C_6 - C_{10}$ арильну групу, де арильна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену або алкокси групи;

R_f являє собою $C_1 - C_6$ алкільну групу, необов'язково заміщену принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, гідроксилу. $C_1 - C_4$ алкокси, ціано, $C_6 - C_{10}$ арилу або $-C(O)-R_n$ групи, де алкокси група може бути необов'язково заміщеною принаймні однією з $C_1 - C_4$ алкокси груп та арильна група може бути необов'язково заміщеною принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, гідроксилу, $C_1 - C_4$ алкокси, ціано або $C_1 - C_6$ алкільної групи;

R_n являє собою гідроксил, $C_1 - C_4$ алкокси, аміно або $C_1 - C_6$ алкільну групу;

R_3 являє собою водень або $-C(O)-R_g$; та

R_g являє собою гідроксильну групу; аміно групу, де аміно група необов'язково заміщена $C_6 - C_{10}$ циклоалкільною групою або 5-10 членною гетероарильною групою; або 5-10 членну гетероциклічну групу, де гетероциклічна група необов'язково заміщена $-C(O)-R_n$ групою,

за умови, що сполука формули (I) є іншою ніж:

(R)-1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол,

1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-бензил-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-карботіамід,

(R)-1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-бензил-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-карботіамід,

1-феніл-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол,

(R)-1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-бензил-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-карбоксамід,

N-бензил-1-феніл-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-карбоксамід,

N-1-дифеніл-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-карбоксамід,

N-(нафтален-1-іл)-1-феніл-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-карбоксамід,

1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-циклогексил-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-карбоксамід,

1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-феніл-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-карбоксамід,

1-(3-хлоро-4-метоксифеніл)-N-феніл-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-карбоксамід,

1-(3-хлоро-4-метоксифеніл)-N-феніл-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-карбоксамід,

(R)-1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(R)-1-фенілетил-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-карбоксамід,

(R)-1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-((S)-1-фенілетил)-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-карбоксамід,

(R)-1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-бензоіл-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-карбоксамід,

(R)-N-(1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2-

карботіамід)бензамід,

бензил 1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-карбоксилат,

(R)-бензил 1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-карбоксилат,

метил1-феніл-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-карбоксилат,

метил5-оксо-5-(1-феніл-3,4-дигідро-1H-

піридо[3,4-b]індол-2(9H)-іл)пентаноат,

5-(1-(3-хлоро-4-метоксифеніл)-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-іл)-5-оксопентанова кислота,

5-(1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-іл)-5-оксопентанова кислота,

3-(2-амінофеніл)-1-(1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-іл)пропан-1-он,

(R)-1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-хлоробензил)-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-карботіамід,

(R)-1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-хлоробензил)-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-карботіамід,

(R)-1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-фторобензил)-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-карботіамід,

(R)-1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-((S)-1-фенілетил)-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-карботіамід,

(R)-4-((1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2-

карботіамід)метил)бензойна кислота,

(R)-метил4-((1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2-

карботіамід)метил)бензоат,

(R)-3-((1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2-

карботіамід)метил)бензойна кислота,

(R)-метил3-((1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2-

карботіамід)метил)бензоат,

(R)-1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(4-хлоро-3-(трифторометил)феніл)-3,4-дигідро-1H-

піридо[3,4-b]індол-2(9H)-карботіамід,

(R)-1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(2-(трифторометил)феніл)-3,4-дигідро-1H-

піридо[3,4-b]індол-2(9H)-карботіамід,

(R)-1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(3-фторобензил)-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-карботіамід,

(R)-1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(4-хлоробензил)-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-карботіамід,

(R)-1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(4-хлоробензил)-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-карботіамід,

(R)-1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(4-хлоробензил)-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-карботіамід,

(R)-1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(4-хлоробензил)-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-карботіамід,

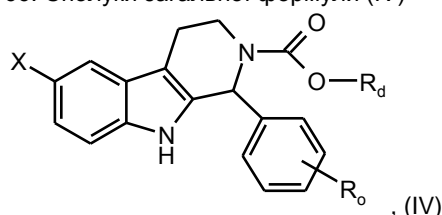
(R)-1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(3,4-дихлоробензил)-3,4-дигідро-1H-піrido[3,4-b]індол-2(9H)-карботіоамід,
 (R)-1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(4-фторобензил)-3,4-дигідро-1H-піrido[3,4-b]індол-2(9H)-карботіоамід,
 (R)-1-бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(3,4-диметилбензил)-3,4-дигідро-1H-піrido[3,4-b]індол-2(9H)-карботіоамід,
 (R)-1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(3-хлоробензил)-3,4-дигідро-1H-піrido[3,4-b]індол-2(9H)-карботіоамід,
 (R)-1-(бенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(нафтален-1-ілметил)-3,4-дигідро-1H-піrido[3,4-b]індол-2(9H)-карботіоамід,
 (3,4-дифторофеніл)-(1-феніл-1,3,4,9-тетрагідро-β-карболін-2-іл)-метанон,
 6-метокси-1,2,3,4-тетрагідроноргарман-1-карбонова кислота,
 1-(4-метоксифеніл)-1,2,3,4-тетрагідроноргарман-3-карбонова кислота,
 1-метил-1,2,3,4-тетрагідроноргарман-3-карбонова кислота,
 1-метил-1,2,3,4-тетрагідроноргарман-1,3-дикарбонова кислота,
 1-(діетилметил)-1,2,3,4-тетрагідроноргарман-3-карбонова кислота,
 1-ізобутил-1,2,3,4-тетрагідроноргарман-3-карбонова кислота,
 1-феніл-1,2,3,4-тетрагідроноргарман-3-карбонова кислота,
 1-пропіл-1,2,3,4-тетрагідроноргарман-3-карбонова кислота,
 1-метил-2-N-ацетил-6-метокси-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін,
 2-N-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін,
 1-метил-2-N-ацетил-6-метокси-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін,
 4-хлоробензил(1S,3R)-1-(2,4-дихлорофеніл)-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін-3-карбоксамід,
 (R)-1-(1-бензиліндол-3-іл)-2-трет-бутоксикарбоніл-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін-3-карбонова кислота,
 (R)-1-(1-бутиліндол-3-іл)-2-трет-бутоксикарбоніл-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін-3-карбонова кислота,
 (1S,3R)-1-(індол-3-іл)-2-трет-бутоксикарбоніл-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін-3-карбонова кислота,
 (1S,3R)-1-(1-метиліндол-3-іл)-2-трет-бутоксикарбоніл-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін-3-карбонова кислота,
 бензотіазол-2-іл (1S,3R)-1-циклогексил-2-трет-бутоксикарбоніл-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін-3-карбонова кислота,
 бензотіазол-2-іл (1S,3R)-1-циклогексил-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін-3-карбонова кислота,
 1-(4-хлорофеніл)-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін,
 1-(4-бромфеніл)-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін,
 1-(4-нітрофеніл)-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін,
 1-(4-диметиламінофеніл)-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін,
 1-(4-діетиламінофеніл)-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін,

1-(2,4-диметоксифеніл)-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін,
 1-(3,4-диметоксифеніл)-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін,
 1-(2,5-диметоксифеніл)-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін,
 1-(3,5-диметоксифеніл)-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін,
 1-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін,
 1-(4-нітробенз[d][1,3]діоксол-5-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін,
 1-(2-флуореніл)-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін або
 1-(9-етил-9H-карбазол-3-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін,
 (6-бром-1,2,3,4-тетрагідроноргарман-1-іл)-3-пропіонова кислота,
 6-хлор-1-(4-метилфеніл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-β-карболін,
 метил-6-хлор-1-(4-метилфеніл)-1,3,4,9-тетрагідро-2H-β-карболін-2-карбоксилат,
 6-хлор-1-(4-метилфеніл)-2-(3-фенілпропаноїл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-β-карболін,
 фенілметил-6-хлор-1-(4-метилфеніл)-1,3,4,9-тетрагідро-2H-β-карболін-2-карбоксилат,
 6-фтор-1-(4-метилфеніл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-β-карболін,
 метил-6-фтор-1-(4-метилфеніл)-1,3,4,9-тетрагідро-2H-β-карболін-2-карбоксилат,
 6-фтор-1-(4-метилфеніл)-2-(3-фенілпропаноїл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-β-карболін,
 фенілметил-6-фтор-1-(4-метилфеніл)-1,3,4,9-тетрагідро-2H-β-карболін-2-карбоксилат,
 6-бром-1-(4-метилфеніл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-β-карболін,
 метил-6-бром-1-(4-метилфеніл)-1,3,4,9-тетрагідро-2H-β-карболін-2-карбоксилат,
 6-бром-1-(4-метилфеніл)-2-(3-фенілпропаноїл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-β-карболін,
 фенілметил-6-бром-1-(4-метилфеніл)-1,3,4,9-тетрагідро-2H-β-карболін-2-карбоксилат,
 (1R)-6-хлор-1-(4-метилфеніл)-2-(3-фенілпропаноїл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-β-карболін,
 (1S)-6-хлор-1-(4-метилфеніл)-2-(3-фенілпропаноїл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-β-карболін,
 1-(4-метилфеніл)-2-(метилсульфоніл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-β-карболін,
 2-ацетил-1-(4-метилфеніл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-β-карболін,
 1-(4-метилфеніл)-2-(3-фенілпропаноїл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-β-карболін,
 6-(метилокси)-1-(4-метилфеніл)-2-(3-фенілпропаноїл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-β-карболін,
 8-метил-1-(4-метилфеніл)-2-(3-фенілпропаноїл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-β-карболін,
 6-метил-1-(4-метилфеніл)-2-(3-фенілпропаноїл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-β-карболін,
 7-фтор-1-(4-метилфеніл)-2-(3-фенілпропаноїл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-β-карболін,

7-(метилокси)-1-(4-метилфеніл)-2-(3-фенілпропаноїл)-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-β-карболін,
(1R/1S)-1-(2,3-дигідробензофуран-5-іл)-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-β-карболін,
1-(1,3-бензодіоксол-5-іл)-2-(2-піримідиніл)-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-β-карболін.

65. Сполука за п. 64, де згадана сполука має хіральний вуглець у місці приєднання R₀-заміщеного фенілу, причому згадана сполука являє собою (S) ізомер на згаданому хіральному вуглеці.

66. Сполуки загальної формули (IV)



або їх фармацевтично прийнятні солі, рацемати або стереоізомери, де Х являє собою водень; С₁ - С₆ алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома галогенами; гідроксил; галоген; С₁ - С₅ алкоксигрупу, необов'язково заміщену фенілом;

R₀ являє собою галоген; ціано; нітро; сульфоніл, заміщений С₁ - С₆ алкілом або морфолінілом; аміно групу, необов'язково заміщену С₁ - С₆ алкілом, -C(O)-R_b, -C(O)O-R_b, алкілсульфонілом, морфолінілом або тетрагідропіранілом; С₁ - С₆ алкілну групу,

необов'язково заміщену одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з гідроксилу, галогену або аміно; -C(O)-R_n або -OR_a;

R_a являє собою водень; С₂ - С₈ алкеніл; -C(O)O-R_b; -C(O)-NH-R_b; С₁ - С₈ алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з гідроксилу, галогену, С₁ - С₄ алкокси, С₁ - С₄ алкокси-С₁ - С₄ алкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, ацетаміду, -C(O)-R_b, -C(O)O-R_b, арилу, морфолінілу, тіоморфолінілу, піролідінілу, піперидинілу, піперазинілу, оксиранілу, тетрагідрофуранілу, тетрагідропіранілу, 1,2,3-триазолу, 1,2,4-триазолу, фурану, імідазолу, ізоксазолу, ізотіазолу, оксазолу, піразолу, тіазолу, тіофену або тетразолу;

де аміно група, необов'язково заміщена С₁ - С₄ алкоксикарбонілом, імідазолом, ізотіазолом, піразолом, піридином, піразином, піримідином, піролом або тіазолом, де піридин та тіазол кожний необов'язково заміщений С₁ - С₄ алкілом;

де алкіламіно група та діалкіламіно група кожна необов'язково заміщена на алкілі гідроксилом, С₁ - С₄ алкокси, імідазолом, піразолом, піролом або тетразолом; та

де морфолініл, тіоморфолініл, піролідініл, піперидиніл, піперазиніл та оксираніл кожний необов'язково заміщений -C(O)-R_n, -C(O)O-R_n або С₁ - С₄ алкілом, де С₁ - С₄ алкіл необов'язково заміщений гідроксилом;

R_b являє собою гідроксил; аміно; алкіламіно групу, необов'язково заміщену на алкілі гідроксилом, аміно, алкіламіно або С₁ - С₄ алкокси; С₁ - С₄

алкокси; С₂ - С₈ алкеніл; С₂ - С₈ алкініл; арил, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з галогену та С₁ - С₄ алкокси; фуран; або С₁ - С₈ алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з С₁ - С₄ алкокси, арилу, аміно, морфолінілу, піперидинілу або піперазинілу;

R_d являє собою феніл, заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з галогену, нітро, С₁ - С₆ алкілу, -C(O)O-R_e та -OR_e; R_e являє собою водень; С₁ - С₆ алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з галогену та алкокси; або феніл, де феніл необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з галогену та алкокси;

та

R_n являє собою гідроксил, С₁ - С₄ алкокси, аміно або С₁ - С₆ алкіл.

67. Сполука за п. 66, де

Х являє собою С₁ - С₆ алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома галогенами; галоген; або С₁ - С₅ алкокси, необов'язково заміщений фенілом;

го являє собою галоген; ціано; нітро; сульфоніл, заміщений С₁ - С₆ алкілом або морфолінілом; аміно, необов'язково заміщений С₁ - С₆ алкілом, -C(O)-R_b, -C(O)O-R_b, алкілсульфонілом та тетрагідропіранілом; С₁ - С₆ алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома галогеновими замісниками; -C(O)-R_n або -OR_a;

R_a являє собою водень; С₂ - С₈ алкеніл; -C(O)O-R_b; С₁ - С₈ алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з гідроксилу, галогену, С₁ - С₄ алкокси, С₁ - С₄ алкокси-С₁ - С₄ алкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, ацетаміду, -C(O)-R_b, -C(O)O-R_b, арилу, морфолінілу, тіоморфолінілу, піролідінілу, піперидинілу, піперазинілу, оксиранілу, 1,2,3-триазолу, 1,2,4-триазолу, імідазолу або піразолу; де аміно група необов'язково заміщена С₁ - С₄ алкоксикарбонілом, піридином, тіазолом, де піридин та тіазол кожний необов'язково заміщений С₁ - С₄ алкілом;

де алкіламіно група та діалкіламіно група кожна необов'язково заміщена на алкілі гідроксилом, С₁ - С₄ алкокси або імідазолом; та

де морфолініл, тіоморфолініл, піролідініл, піперидиніл, піперазиніл та оксираніл кожний необов'язково заміщений -C(O)-R_n, -C(O)O-R_n або С₁ - С₄ алкілом, де С₁ - С₄ алкіл необов'язково заміщений гідроксилом;

R_b являє собою гідроксил; С₁ - С₄ алкокси; С₂ - С₈ алкеніл; феніл, необов'язково заміщений одним або декількома галогеновими замісниками; фуран; або С₁ - С₈ алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з С₁ - С₄ алкокси, фенілу, аміно або морфолінілу; та

R_d являє собою феніл, заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з галогену, нітро, С₁ - С₆ алкілу та -OR_e; та де усі інші змінні є такими, як визначено раніше.

68. Сполука за п. 67, де

X являє собою $C_1 - C_6$ алкіл; галоген; або $C_1 - C_5$ алкокси групу, необов'язково заміщену фенілом; R_0 являє собою галоген; ціано; нітро; сульфоніл; заміщений $C_1 - C_6$ алкілом або морфолінілом; аміно групу, необов'язково заміщену $-C(O)-R_b$, $-C(O)O-R_b$, алкілсульфонілом та тетрагідропіранілом; $C_1 - C_6$ алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома галогеновими замісниками; $-C(O)-R_n$ або $-OR_a$; R_a являє собою водень; $C_2 - C_8$ алкеніл; $-C(O)O-R_b$; $C_1 - C_8$ алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з гідроксилу, галогену, $C_1 - C_4$ алкокси, $C_1 - C_4$ алкокси- $C_1 - C_4$ алкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, ацетаміду, $-C(O)O-R_b$, морфолінілу, тіоморфолінілу, піролідінілу, піперидінілу, піперазінілу, оксиранілу, 1,2,3-триазолу, 1,2,4-триазолу, імідазолу або піразолу; де аміно група необов'язково заміщена $C_1 - C_4$ алкоксикарбонілом, піридином, тіазолом, де піридин та тіазол кожний необов'язково заміщений $C_1 - C_4$ алкілом;

де алкіламіно група та діалкіламіно група кожна необов'язково заміщена на алкілі гідроксиллом, $C_1 - C_4$ алкокси або імідазолом; та

де морфолініл, тіоморфолініл, піролідініл, піперидініл, піперазініл та оксираніл кожний необов'язково заміщений $-C(O)-R_n$, $-C(O)O-R_n$ або $C_1 - C_4$ алкілом, де $C_1 - C_4$ алкіл необов'язково заміщений гідроксиллом; та

R_b являє собою гідроксил; $C_1 - C_4$ алкокси; $C_2 - C_8$ алкеніл; феніл, необов'язково заміщений одним або декількома галогеновими замісниками; фуран; або $C_1 - C_8$ алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з $C_1 - C_4$ алкокси або морфолінілу; та де усі інші змінні є такими, як визначено раніше.

69. Сполука за будь-яким з пп. 66-68, де згадана сполука має хіральний вуглець у місці приєднання R_0 -заміщеного фенілу, причому згадана сполука являє собою (5) ізомер на згаданому хіральному вуглеці.

70. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку згідно з будь-яким з пп. 61-69 або її фармацевтичне прийнятну сіль, рацемат або стереоізомер та фармацевтично прийнятний ексципієнт.

Для цієї заявки заявляється перевага та пріоритет заявки на видачу патенту США №60/552,725, поданої 15 березня 2004, яку включено в цей опис шляхом посилання.

Цей винахід відноситься до способів та сполук, призначених для інгібування розвитку кровеносних судин. Більш докладно, цей винахід відноситься до способів та сполук, призначених для інгібування розвитку кровеносних судин.

Аномальний розвиток кровеносних судин відіграє вирішальну роль у патогенезі численних захворювань, включаючи злоякісні утворення, ішемію, запалювання та імунні розлади (Carmeliet, *Nat. Med.*, 9(6): 653-60 (2003), Ferrara, *Semin. Oncol.*, 29(6 Suppl 16): 10-4 (2002)). Добре відомими з цих захворювань є рак, ексудативна дегенерація жовтої плями та діабетична ретинопатія (DR), останні два з яких є першочерговими чинниками сліпоти в Сполучених Штатах (Witmer et al, *Prog. Retin Eye Res.*, 22(1): 1-29 (2003), Clark et al, *Nat. Rev. Drug Discoveiy*, 2: 448-459 (2003)). Протягом останнього десятиріччя наше розуміння молекулярної основи розвитку кровеносних судин значно зросло. Були визначені численні цитокіни та фактори росту, що стимулюють розвиток кровеносних судин, такі як VEGF, FGF-2, PDGF, IGF-1, TGF, TNF- α , G-CSF (Ferrara et al, *Nat. Med.*, 5(12): 1359-64 (1999), Kerbel et al, *Nat. Rev. Cancer*, 2(10): 727-39 (2002), Rofstad et al, *Cancer Res.*, 60(17): 4932-8 (2000)). Серед цих факторів росту судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF) відіграє центральну роль в розвитку кровеносних судин (Ferrara, *Semin. Oncol.*, 29(6 Suppl 16): 10-4 (2002)).

Судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF), також відомий як VEGF-A, був спочатку ідентифікований завдяки його спроможності інду-

кувати проникність судин та стимулювати проліферацію судинних ендотеліальних клітин (Leung et al, *Science*, 246: 1306-1309 (1989), Plouet et al, *EMBO J.*, 8:3801-3806 (1989), Connolly et al, *J. Biol. Chem.*, 264: 20017-20024 (1989)). VEGF кодується одним геном, який завдяки альтернативному сплайсингу дає чотири ізоформи (Tischer et al, *J. Biol. Chem.*, 266: 11947-11954 (1991)). Усі чотири ізоформи займають один і той самий звичайно довгий та багатий на GC 5'-UTR, а також 3'-UTR, що включають численні детермінанти стабільності РНК. Рецептори VEGFR-2 (також відомі як KDR або Flk-1) та VEGFR-1 (раніше відомі як Flt 1) розпізнають димерну форму VEGF (Ortega et al, *Front. Biosci.*, 4: D141-52 (1999), Sato et al, *Annals of New York Academy of Science*, 902: 201-207, (2000)). Високоспецифічний рецептор VEGFR-2 експресується на ендотеліальних клітинах. VEGF, зв'язуючись з рецептором VEGFR-2, активує тирозинкіназну активність рецептора, що призводить до проліферації ендотеліальних клітин, диференцировки та первинного формування судин (Shalaby et al, *Nature*, 376: 62-66, (1995)). VEGFR-1 інгібує зростання ендотеліальних клітин, діючи як пастка або зупиняючи проходження сигналу через VEGFR-2 (Fong et al, *Nature*, 376: 66-70 (1995)).

Більше 30 років тому була висунута пропозиція, що інгібування розвитку пухлини може бути ефективним підходом для лікування раку (Folkman, *N. Engl. J. Med.*, 285(21): 1182-6 (1971)). VEGF та його рецептори продемонстрували, що вони відіграють головну роль у розвитку пухлин, особливо на ранніх стадіях росту пухлини (Hanahan et al., *Cell*, 86: 353-364, 1996)). Дійсно, підвищені рівні експресії VEGF корелюють з щільністю мікросудин у первинній пухлинній тканині

(Gasparini et al, J. Natl. Cancer Inst., 89: 139-147 (1997)). Більш того, були знайдені підвищені рівні транскрипту VEGF практично в усіх звичайних твердих пухлинах (Ferrara et al, Endocr. Rev., 18: 4-25, 1997)). Взагалі, пацієнти, у яких є пухлини, мають більш високі рівні VEGF у порівнянні з тими, у кого пухлин нема, а високі рівні VEGF у сироватці/плазмі пов'язуються з поганим прогнозом (Dirix et al, Br. J. Cancer, 7(5):238-243 (1997)). З роллю VEGF у розвитку пухлин узгоджується те, що нульові ембріональні стоволові клітини демонструють значно знижену здатність утворювати пухлини у голих мишей (Carmeliet et al, Nature, 350: 435-439 (1996)). Безпосереднє свідчення залучення VEGF у розвиток пухлин було продемонстровано шляхом застосування специфічних антитіл проти VEGF при пересадці тканини людини до голих мишей (Kim et al., Nature, 362: 841-844 (1993), Hichlin et al, Drug Discovery Today, 5: 517-528 (2001)). У цих досліджах інгібування росту пухлин позитивно корелювало зі зменшенням формування судин у оброблених антитілом пухлинах. Подальші експерименти із застосуванням розчинних рецепторів обґрунтували важливість активності VEGF у зростанні пухлин (Lin et al, Cell Growth Differ., P(1):49-58 (1998)) та продемонстрували, що інактивація VEGF обробкою специфічними антитілами безпосередньо призводить до майже повного припинення пов'язаної з пухлинами неоваскуляризації (Borgstrom et al., Prostate, 55: 1-10 (1998), Yuan et al. Proc. Natl Acad Sci. USA, 93: 14765-14770 (1996)).

При ексудативній дегенерації жовтої плями та діабетичній ретинопатії доклінічні експерименти та клінічні випробовування продемонстрували, що надмірне виробництво VEGF є вирішальним для аномальної ретиальної або хоріоїдальної неоваскуляризації (огляд у Witmer et al, Prog. Retin Eye Res., 22(1): 1-29 (2003)). Були одержані свідчення того, що внутрішньоочні рівні VEGF сильно корелюють з активною ретиальною/хоріоїдальною неоваскуляризацією (CNV) у пацієнтів із захворюваннями, такими як діабетична ретинопатія та мокрі форми ексудативної дегенерації жовтої плями (Funatsu et al., Am. J. Ophthalmol, 735(4): 537-43 (2002), Lip et al, Ophthalmology, 108(4):705A0 (2001)). Крім того, дослідження на трансгенних мишах продемонстрували, що надмірна експресія VEGF у ретиальному пігменті епітеліальних клітин або фоторецепторних клітин призводить до хоріоїдальної або ретиальної неоваскуляризації (Schwesinger et al, Am. J. Pathol, 158(3): 1161-72 (2001), Ohno-Matsui et al, Am. J. Pathol, 160(2):711-9 (2002)). Нещодавні дослідження нейтралізуючих антитіл, розчинних рецепторів, антагоністів рецепторів або siRNA на тваринних моделях та у клініці довели ефективне зменшення опосередкованого VEGF формування кровоносних судин (Eyetechn Study Group, 22(2): 143-52 (2002), Krzystolik et al, Arch. Ophthalmol, 720(3): 338-46 (2002), Shen et al, Lab Invest, 82(2): 167-82 (2002), Honda et al, Gene Ther., 7(11): 978-85 (2000), Saishin et al., J. Cell Physiol, 795(2):241-8 (2003)).

Експресія VEGF регулюється багатьма факторами та агентами, включаючи цитокіни, фактори росту, стероїдні гормони та хімічні речовини, та мутаціями, що модулюють активність онкогенів, наприклад, *ras* або пухлина-супресивний ген *VHL* (Maxwell et al, Nature, 399:211-275 (1999), Rak et al, Cancer Res., (50):490-498 (2000)). Тим не менше, гіпоксія є найбільш значним фізіологічним сигналом, що регулює експресію VEGF. Гіпоксія призводить до підвищеної експресії VEGF шляхом підвищення як швидкості транскрипції, так і стабільності транскрипту VEGF (Ikeda et al, J. Biol. Chem. 270:19761-19766 (1995), Stein et al, Mol. Cell. Biol. 75: 3112-3119 (1998), Levy et al, J. Biol. Chem. 277: 2746-2753 (1996)). Індукований гіпоксією фактор 1α (HIF-1 α) є фактором транскрипції, що підвищує експресію гена VEGF у клітинах, які зазнали гіпоксії, шляхом зв'язування елемента (HRE), відповідального за відгук на гіпоксію та розташованого у промоторі VEGF (Liu et al, Circ. Res., 77: 638-643 (1995), Semenza, Annu. Rev. Cell Dev. Biol, 5: 551-578 (1999)). Стабільність мРНК VEGF також значно підвищує вплив зв'язувальних факторів на елементи в 3'-UTR (Goldberg et al, J. Biol. Cell. J. Biol. Chem., 277(16): 13635-40 (2002)). Крім того, ініціація трансляції транскрипта VEGF регулюється унікальним чином. В умовах гіпоксії трансляція більшості клітинних транскриптів, опосередкована сар-залежним процесом ініціації трансляції, дуже послаблена (Kraggerud et al, Anticancer Res., 75:683-686 (1995)). В той же час, ініціація трансляції мРНК VEGF в умовах гіпоксії є унікальною тим, що вона опосередкована внутрішнім рибосомним вхідним сайтом (IRES) в межах 5'UTR VEGF (Stein et al, Mol. Cell. Biol. 75: 3112-3119 (1998), Levy et al, J. Biol. Chem. 277: 2746-2753 (1996), Huez et al, Mol. Cell Biol, 75: 6178-6190 (1998), Akiri et al, Oncogene, 77: 227-236 (1998)).

Існує велика кількість експериментальних свідчень, які вказують на те, що зростання пухлин може бути інгібовано запобіганням неоваскуляризації (Lin et al, Cell Growth Differ., 9(1): 49-58 (1998), Zhu et al, Invest. New Drugs, 17: 195-212 (1999)). Пухлинні судини значною мірою нерозвинені та постійно трансформуються (Carmeliet, Nat. Med, 9(6): 653-60 (2003), Carmeliet et al, Nature, 407: 249-257 (2000)). Активний і аномальний розвиток кровоносних судин є результатом порушення нормального балансу між факторами, що сприяють розвитку кровоносних судин, та факторами, що перешкоджають цьому, включаючи численні цитокіни, фактори росту та стероїдні гормони. Незважаючи на комплексність регуляції розвитку кровоносних судин в пухлинах, накопичені свідчення показують, що цілеспрямованого впливу на єдиний фактор, що сприяє розвитку кровоносних судин, може бути достатньо для інгібування розвитку кровоносних судин в пухлинах (Kim et al, Nature, 362: 841-844 (1993), Millauer et al, Nature, 367: 516-579 (1994), Fong et al, Cancer Res., 59: 99-106 (1999)). Серед багатьох мішеней, що сприяють розвитку кровоносних судин, VEGF та його рецептори є найбільш привабливими (Carmeliet, Nat. Med., 9(6): 653-60 (2003), Ortega et al, Front. Biosci, 4: D141-52 (1999)). Як вказано вище, обробка мо-

нонуклеарними антитілами, що цілеспрямовані на VEGF, інгібувала зростання пухлин при пересадці тканини людини до голих мишей. Далі, на тваринних моделях були випробувані численні підходи, розроблені для інактивації сигнальної активності VEGF, і була доведена висока ефективність для широкого ряду клітинних ліній пухлин, включаючи карциноми, саркоми та гліоми (Ferrara et al, *Endocr. Rev.*, 15: 4-25, 1997), Kim et al, *Nature*, 362: 841-844 (1993), Millauer et al, *Nature*, 367: 576-579 (1994), Fong et al, *Cancer Res.*, 59: 99-106 (1999), Geng et al, *Cancer Res.*, 61: 2413-2419 (2001)). Крім того, інгібування VEGF антитілами проти VEGF не привело до значних побічних ефектів у повністю розвинених гризунів або приматів (Ryan et al, *Toxicol. Pathol.*, 27: 78-86 (1999), Ferrara et al, *Nat. Med.*, 4: 336-340 (1998)). Ці результати, узяті разом, вказують, що VEGF є дійовою мішенню для розвитку терапії пухлин. Дійсно, численні клінічні випробовування йдуть по шляху застосування інгібіторів VEGF (Matter, *Drug Discovery Today*, 6: 1005-1024 (2001), Hichlin et al, *Drug Discovery Today*, 6: 517-528 (2001)).

Хоча декілька факторів, що сприяють розвитку кровоносних судин, залучені у патологію пов'язаної із віком ексудативної дегенерації жовтої плями, VEGF вважається найбільш вирішальним у патогенезі та розвитку цього захворювання (Witmer et al, *Prog. Retin Eye Res.*, 22(1): 1-29 (2003), Holash et al, *Science*, 284:1994-1998 (1999)). Дані доклінічних експериментів та клінічних випробувань продемонстрували, що блокування лише VEGF є достатнім для полегшення стану або стабілізації розвитку захворювання (Eyeteach Study Group, 22(2): 143-52 (2002), Krzystolik et al, *Arch. Ophthalmol.*, 120(3): 338-46 (2002), Shen et al, *Lab Invest.*, 82(2): 167-82 (2002), Honda et al, *Gene Ther.*, 7(11): 978-85 (2000), Saishin et al, *J. Cell Physiol.*, 195(2): 241-8 (2003)). Наприклад, інгібування VEGFR-сигналізування специфічним тирозинкіназним інгібітором є достатнім для повного запобігання ретинальної неоваскуляризації у моделі ранньої стадії ретинопатії у мишей (Ozaki H, Seo MS, Ozaki et al, *Am. J. Pathol.*, 156(2): 697-707 (2000)). Крім того, нещодавно було продемонстровано, що малі РНК, що втручаються (siRNA), які спрямовані проти мишачого VEGF, значно інгібують неоваскуляризацію ока після лазерної фотокоагуляції на мишачій моделі (Reich et al, *Mol. Vis.*, 30; 9: 210-6 (2003)). Ці результати вказують, що селективне інгібування експресії VEGF є досяжним і пропонують визнати цей підхід до лікування захворювань з неоваскуляризацією ока, таких як ексудативна дегенерація жовтої плями та діабетична ретинопатія.

Були застосовані три підходи для інгібування активності VEGF, включаючи (1) нейтралізацію активності VEGF застосуванням специфічних антитіл, розчинного рецептора VEGF або аптомерних олігонуклеотидів проти взаємодії VEGF/VEGFR (Kim et al, *Nature*, 362: 841-844 (1993), Lin et al, *Cell Growth Differ.*, 9(1): 49-58 (1998), Borgstrom et al, *Prostate*, 35: 1-10 (1998), Zhu et al, *Invest. New Drugs*, 17: 195-212 (1999), Millauer et al, *Nature*, 367: 576-579 (1994), Asano et

al, *Jpn. J. Cancer Res.*, 90(1): 93-100 (1999), Brekken et al, *Cancer Res.*, 60(18): 5117-24 (2000)); (2) інгібування опосередкованої VEGFR сигнальної трансдукції специфічними малими молекулами-інгібіторами тирозинкінази (Fong et al, *Cancer Res.*, 59: 99-106 (1999), Wedge et al, *Cancer Res.*, 60(4): 970-5 (2000), Laird et al, *Cancer Res.*, 60(15): 4152-60 (2000)); та (3) інгібування експресії VEGF/VEGFR застосуванням антисмислової мРНК, siRNA або рибозиму (Reich et al, *Mol. Vis.*, 30; 9: 210-6 (2003), Parry et al, *Nucleic Acids Res.*, 27: 2569-2577 (1999), Ellis et al, *Surgery*, 120: 871-878 (1996), Filleur et al, *Cancer Res.*, 63(U): 3919-22 (2003)). Незважаючи на те, що усі ці підходи демонструють значне інгібування розвитку кровоносних судин *in vivo*, усі вони мають значні обмеження. Наприклад, терапевтичні білки (антитіла або розчинні рецептори) або олігонуклеотиди (антисмислові мРНК, siRNA та рибозим) є великими молекулами з поганою проникністю, що звичайно потребує парентерального введення, та вони є дорогими у виробництві. При лікуванні хронічної неоваскуляризації ока численні ін'єкції можуть бути непрактичними з огляду на можливі ускладнення, такі як відшарування сітківки або інфекції, пов'язані з процедурою. Крім того, інгібітори тирозинкінази мають обмежену специфічність. VEGF невід'ємним чином експресований на низькому рівні у нормальних очах, а, отже, повне пригнічення функції VEGF систематичним введенням антитіла або інгібіторів тирозинкінази може бути шкідливим, особливо для пацієнтів з AMD та RD, багато з яких є також гіпертоніками (Giles et al, *Cancer*, 97(8): 1920-8 (2003), Sugimoto et al, *J. Biol. Chem.*, 278(15):12605-8 (2003), Bergsland et al, *American Society of Clinical Oncology 36th Annual Meeting*, 20-23 May, 2000, New Orleans, LA, USA, Abstract 939), De Vore et al, *American Society of Clinical Oncology 36th Annual Meeting*, 20-23 May, 2000, New Orleans, LA, USA, Abstract 1896).

Отже, існує потреба розвивати, характеризувати та оптимізувати передові молекули для розвитку нових ліків, спрямованих проти розвитку кровотворних судин. Відповідно, предметом цього винаходу є забезпечення такими сполуками.

Усі документи, на які є посилання у цьому описі винаходу, включені в цю заявку шляхом посилання так, якби вони були повністю наведені тут.

Згідно з цим винаходом ідентифіковано сполуки, що пост-транскрипційно інгібують експресію VEGF, та пропонуються способи їх використання.

В одному аспекті цього винаходу, пропонуються сполуки формул (I), (II) та (III), включаючи формули від (I-a) до (I-l), які є додатними для інгібування виробництва VEGF, інгібування розвитку кровоносних судин та/або лікування раку, діабетичної ретинопатії або ексудативної дегенерації жовтої плями.

В іншому аспекті цього винаходу пропонуються способи інгібування виробництва судинного ендотеліального фактора росту (VEGF), інгібування розвитку кровоносних судин та/або лікування раку, діабетичної ретинопатії, ревматоїдного артрити, псоріазу, атеросклерозу, хронічного запалювання, інших пов'язаних з хронічними запалюван-

нями захворювань та розладів, ожиріння та ексудативної дегенерації жовтої плями, використовуючи описані тут сполуки.

В одному варіанті здійснення цей винахід спрямований на способи інгібування виробництва судинного ендотеліального фактора росту (VEGF), які включають введення інгібуючої VEGF-експресію кількості принаймні однієї сполуки цього винаходу суб'єкту, який потребує цього.

В іншому варіанті здійснення пропонуються способи інгібування розвитку кровоносних судин, які включають введення антиангіогенної кількості принаймні однієї сполуки цього винаходу суб'єкту, який потребує цього.

У ще одному варіанті здійснення пропонуються способи лікування раку, діабетичної ретинопатії, ревматоїдного артриту, псоріазу, атеросклерозу, хронічного запалювання, інших пов'язаних з хронічними запалюваннями захворювань та розладів, ожиріння та ексудативної дегенерації жовтої плями, які включають введення терапевтичної кількості принаймні однієї сполуки цього винаходу суб'єкту, який потребує цього.

Ці та інші аспекти цього винаходу будуть більш зрозумілими при посиланні на наступні переважні варіанти здійснення винаходу та докладний опис.

Стислий опис ілюстративних матеріалів.

Фіг.1. Фігура 1 ілюструє інгібування експресії VEGF певною сполукою цього винаходу.

Фіг.2. Фігура 2 ілюструє, що певні сполуки цього винаходу не впливають на активність фосфодіестерази 5 (PDE-5).

Аномальна підвищувальна регуляція судинного ендотеліального фактора росту (VEGF), ключового фактора розвитку кровоносних судин, є важливою складовою у патогенезі захворювань, таких як рак, діабетична ретинопатія, ревматоїдний артрит, псоріаз, атеросклероз, хронічне запалювання, інші пов'язані з хронічними запалюваннями захворювання та розлади, ожиріння та ексудативна дегенерація жовтої плями. Згідно з цим винаходом ідентифіковано сполуки, що посттранскрипційно інгібують експресію VEGF, та пропонуються способи їх використання. Сполуки цього винаходу мають наномолярну та субнаномолярну активність інгібування експресії VEGF.

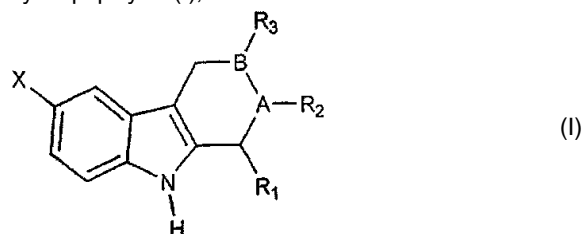
А. Сполуки винаходу

Згідно з одним аспектом винаходу пропонуються сполуки, які корисні в інгібуванні виробництва VEGF, в інгібуванні розвитку кровоносних судин та/або в лікуванні раку, діабетичної ретинопатії або ексудативної дегенерації жовтої плями. В певних варіантах здійснення винаходу, сполуки винаходу специфічно інгібують виробництво VEGF, в той час як в інших варіантах здійснення сполуки винаходу інгібують експресію VEGF, а також інших факторів розвитку кровоносних судин, таких як FGF-2. В цьому відношенні загальні інгібітори розвитку кровоносних судин можуть бути переважними в способах інгібування зростання пухлин, тоді як специфічні інгібітори VEGF можуть бути переважними для лікування неоваскулярних розладів очей (Eyeteach Study Group, 22(2): 143-52 (2002)).

Сполуки винаходу взагалі містять один або декілька хіральних центрів, і як такі можуть існувати як рацемічні суміші (R/S) або як енантімерно чисті композиції. Сполуки можуть існувати як (R) або (S) ізомери (коли один хіральний центр є присутнім) в енантімерно чистих композиціях. В переважних варіантах здійснення, сполуки винаходу являють собою (S) ізомери та можуть існувати як енантімерно чисті композиції, що містять тільки (S) ізомер. Фахівець розуміє, що, коли більше ніж один хіральний центр є присутнім, сполуки винаходу можуть існувати як (R,R), (R,S), (S,R), (S,S) тощо ізомери. Переважні сполуки включають (S,S) та (S,R) ізомери.

Як вказано тут, термін "анантімерно чиста" відноситься до композицій, що складається практично з одного ізомеру, переважно складається з 90%, 92%, 95%, 98%, 99% або 100% одного ізомеру.

Переважні сполуки цього винаходу, корисні в інгібуванні виробництва VEGF, включають ті сполуки формули (I), які вказані нижче.



де X являє собою водень; C₁-C₆алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома галогенами; гідроксильну групу; галоген; C₁-C₅алкокси групу, необов'язково заміщену C₆-C₁₀арильною групою;

A являє собою C або N;

B являє собою C або N, за умови, що принаймні один з A або B являє собою N, та що, коли A являє собою N, B являє собою C;

R₁ являє собою гідроксильну групу; C₁-C₈алкілну групу, необов'язково заміщену алкілтіо групою, 5-10 членним гетероарилом, C₆-C₁₀арильною групою, необов'язково заміщеною принаймні однією незалежно вибраною R_o групою; C₂-C₈алкінільну групу; C₂-C₈алкінільну групу; 3-12 членну гетероциклічну групу, де гетероциклічна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, оксо, аміно, алкіламіно, ацетаміно, тіо або алкілтіо групи; 5-12 членну гетероарильну групу, де гетероарильна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, оксо, аміно, алкіламіно, ацетаміно, тіо або алкілтіо групи; або C₆-C₁₀арильну групу, необов'язково заміщену принаймні однією незалежно вибраною R_o групою;

R_o являє собою галоген; ціано; нітро; сульфоніл, де сульфоніл необов'язково заміщений C₁-C₆алкілом або 3-10 членним гетероциклом; аміно групу, де аміно група необов'язково заміщена C₁-C₆алкілом, -C(O)-R_b, -C(O)O-R_b, сульфонілом, алкілсульфонілом, 3-10 членною гетероциклічною групою, необов'язково заміщеною -C(O)O-R_n; -C(O)-NH-R_b; 5-6 членний гетероцикл; 5-6 членний

гетероарил; C_1 - C_6 алкільну групу, де алкільна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з гідроксилу, галогену, аміно або 3-12 членної гетероциклічної групи, де аміно група та гетероциклічна група необов'язково заміщені принаймні однією групою, незалежно вибраною з C_1 - C_4 алкільної групи, де C_1 - C_4 алкільна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з C_1 - C_4 алкокси групи, аміно групи, алкіламіно групи або 5-10 членної гетероциклічної групи; $-C(O)-R_n$ групу або $-OR_a$ групу;

R_a являє собою водень; C_2 - C_8 алкілен; $-C(O)O-R_b$ групу; $-C(O)-NH-R_b$; C_1 - C_8 алкіл, де алкільна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з гідроксилу, галогену, C_1 - C_4 алкокси, аміно, алкіламіно, ацетаміду, $-C(O)-R_b$, $-C(O)O-R_b$, C_6 - C_{10} арилу, 3-12 членного гетероциклу або 5-12 гетероарильної групи, де алкіламіно необов'язково заміщена гідроксильною, C_1 - C_4 алкокси або 5-12 членним гетероарилем, необов'язково заміщеним C_1 - C_4 алкілом, де ацетамід необов'язково заміщений C_1 - C_4 алкокси, сульфонілом або алкілсульфонілом, а також де гетероциклічна група необов'язково заміщена C_1 - C_4 алкілом, необов'язково заміщеним гідроксильною групою, $-C(O)-R_n$, $-C(O)O-R_n$ або оксо групою;

R_b являє собою гідроксил; аміно; алкіламіно, де алкіламіно необов'язково заміщений гідроксильною, аміно, алкіламіно, C_1 - C_4 алкокси, 3-12 членним гетероциклом, необов'язково заміщеним принаймні однією групою, незалежно вибраною з C_1 - C_6 алкілу, оксо, $-C(O)O-R_n$ або 5-12 членного гетероарилу, необов'язково заміщеного C_1 - C_4 алкілом; C_1 - C_4 алкокси; C_2 - C_8 алкеніл; C_2 - C_8 алкініл; C_6 - C_{10} арил, де арил необов'язково заміщений принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену або C_1 - C_4 алкокси; 5-12 членний гетероарил; 3-12 членну гетероциклічну групу, де гетероцикл необов'язково заміщений принаймні однією групою, незалежно вибраною з ацетаміду, $-C(O)O-R_n$, 5-6 членного гетероциклу або C_1 - C_6 алкілу, необов'язково заміщеного гідроксильною, C_1 - C_4 алкокси, аміно групою або алкіламіно групою; або C_1 - C_8 алкіл, де алкіл необов'язково заміщений принаймні однією групою, незалежно вибраною з C_1 - C_4 алкокси, C_6 - C_{10} арилу, аміно або 3-12 членної гетероциклічної групи, де аміно та гетероциклічні групи необов'язково заміщені принаймні однією групою, незалежно вибраною з C_1 - C_6 алкілу, оксо або $-C(O)O-R_n$ групи;

R_2 являє собою водень; гідроксил; 5-10 членну гетероарильну групу; C_1 - C_6 алкільну групу, де алкільна група необов'язково заміщена гідроксильною, C_1 - C_4 алкокси, 3-10 членним гетероциклом, 5-10 членним гетероарилем або C_6 - C_{10} арильною групою; $-C(O)-R_c$ групу; $-C(O)O-R_d$ групу; $-C(O)-N(R_dR_d)$ групу; $-C(S)-N(R_dR_d)$ групу; $-C(S)-O-R_e$ групу; $-S(O_2)-R_e$ групу; $-C(NR_e)-S-R_e$ групу або $-C(S)-S-R_f$ групу;

R_c являє собою водень; аміно, де аміно група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з C_1 - C_6 алкільної або C_6 - C_{10} арильної групи; C_6 - C_{10} арил, де арил необов'язково заміщений принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, галогеналкілу, гідрокси-

лу, C_1 - C_4 алкокси або C_1 - C_6 алкільної групи; $-C(O)-R_n$; 5-6 членний гетероцикл, де гетероцикл необов'язково заміщений $-C(O)-R_n$ групою; 5-6 членний гетероарил; тіазоламіно групу; C_1 - C_8 алкільну групу, де алкільна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, C_1 - C_4 алкокси, фенілокси, C_6 - C_{10} арилу, $-C(O)-R_n$, $-O-C(O)-R_n$, гідроксилу або аміно групи, необов'язково заміщеної $-C(O)O-R_n$ групою;

R_d являє собою незалежно водень; C_2 - C_8 алкенільну групу; C_2 - C_8 алкінільну групу; C_6 - C_{10} арильну групу, де арил необов'язково заміщений принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, нітро, C_1 - C_6 алкілу, $-C(O)O-R_e$ або $-OR_e$; або C_1 - C_8 алкільну групу, де алкільна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, C_1 - C_4 алкілу, C_1 - C_4 алкокси, фенілокси, C_6 - C_{10} арилу, 5-6 членного гетероарилу, $-C(O)-R_n$, $-O-C(O)-R_n$ або гідроксильної групи, де C_6 - C_{10} арильна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену або галогеналкільної групи;

R_e являє собою водень; C_1 - C_6 алкільну групу, де алкільна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену або алкокси групи; або C_6 - C_{10} арильну групу, де арильна група необов'язково заміщена принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену або алкокси групи;

R_f являє собою C_1 - C_6 алкільну групу, необов'язково заміщену принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, гідроксилу, C_1 - C_4 алкокси, ціано, C_6 - C_{10} арилу або $-C(O)-R_n$ групи, де алкокси група може бути необов'язково заміщеною принаймні однією з C_1 - C_4 алкокси груп та арильна група може бути необов'язково заміщеною принаймні однією групою, незалежно вибраною з галогену, гідроксилу, C_1 - C_4 алкокси, ціано або C_1 - C_6 алкільної групи;

R_n являє собою гідроксил, C_1 - C_4 алкокси, аміно або C_1 - C_6 алкільну групу;

R_3 являє собою водень або $-C(O)-R_g$;

R_g являє собою гідроксильну групу; аміно групу, де аміно група необов'язково заміщена C_6 - C_{10} циклоалкільною групою або 5-10 членною гетероарильною групою; або 5-10 членну гетероциклічну групу, де гетероциклічна група необов'язково заміщена $-C(O)-R_n$ групою; та η являє собою 0, 1, 2 або 3.

Як це буде очевидним фахівцю у цій галузі, сполуки формули (I) мають принаймні один стереоцентр (наприклад, при заміснику R_1) та можуть існувати як рацемічні суміші або як енантіомерно чисті композиції. В переважних варіантах здійснення сполуки формули (I) являють собою (S) ізомер в енантіомерно чистій композиції, і в найбільш переважному варіанті здійснення сполука являє собою (S) ізомер сполуки формули (I-b) у місці приєднання $-(CH_2)_p$ -феніл(R_o)_m.

Як використано тут, термін "алкіл" головним чином відноситься до насичених воднекарболових радикалів прямої, розгалуженої або циклічної конфігурації, включаючи метил, етил, n-пропіл, ізопропіл, n-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, n-пентил, n-гексил, циклогексил, n-гептил,

октил, п-октил і подібні. В певних варіантах здійснення алкільні замісники можуть бути C_1-C_8 , C_1-C_6 або C_1-C_4 алкільними групами. Алкільна група може бути необов'язково заміщеною однією або декількома галогеновими або алкокси групами. Наприклад, алкільна група може бути галогеналкілом, дигалогеналкілом або тригалогеналкілом.

Як використано тут, термін "алкеніл" головним чином відноситься до лінійних, розгалужених або циклічних алкенових радикалів, що мають один або декілька подвійних зв'язків вуглець-вуглець, таких як C_2-C_8 і C_2-C_6 алкенільні групи, включаючи 3-пропеніл. Як використано тут, термін "алкініл" головним чином відноситься до лінійних, розгалужених або циклічних алкінових радикалів, що мають один або декілька потрійних зв'язків вуглець-вуглець, таких як C_2-C_8 і C_2-C_6 алкінільні групи, включаючи гекс-3-ін.

Як використано тут, термін "арил" відноситься до карбоциклічних ароматичних кільцевих структур. Включеними в обсяг арильних груп є ароматичні кільця, що мають від п'яти до двадцяти атомів вуглецю. Арильні кільцеві структури включають сполуки, що мають одну або декілька кільцевих структур, такі як моно-, бі- або трициклічні сполуки. Прикладами арильних груп є такі, що включають феніл, толільну, антраценільну, фторенільну, інденільну, азуленільну, фенантренільну (наприклад, фенантрен) і нафтильну (наприклад, нафта-лен) кільцеві структури. В певних варіантах здійснення арильна група може бути необов'язково заміщеною.

Як використано тут, термін "гетероарил" відноситься до циклічних ароматичних кільцевих структур, в яких один або декілька атомів в кільці, гетероатом(и), є елементом, іншим ніж вуглець. Гетероатоми являють собою звичайно O, S або N атоми. Включеними в обсяг терміну "гетероарил" і незалежно вибраними є O, N і S гетероарильні кільцеві структури. Кільцеві структури можуть включати сполуки, що мають одну або декілька кільцевих структур, такі як моно-, бі- або трициклічні сполуки. В таких варіантах здійснення гетероарильні групи можуть бути вибрані з гетероарильних груп, що містять один або декілька гетероатомів, два або більше гетероатомів, три або більше гетероатомів або чотири або більше гетероатомів. Гетероарильні кільцеві структури можуть бути вибрані з тих, що містять п'ять або більше атомів, шість або більше атомів або вісім або більше атомів. Приклади гетероарильних кільцевих структур включають: акридин, бензімідазол, бензоксазол, бенздіоксол, бензофуран, дигідро-хромен-4-оніл, 1,3-діазин, 1,2-діазин, 1,2-діазол, 1,4-діазанафта-лен, фуран, фуразан, імідазол, індол, ізоксазол, ізохінолін, ізотіазол, ізоіндоліл, охазол, пурин, піридазин, піразол, піридин, піразин, піримідин, пірол, хінолін, хіноксалін, тіазол, тіофен, 1,3,5-триазин, 1,2,4-триазин, 1,2,3-триазин, тетразол і хіназолін. В певних варіантах здійснення гетероарил може бути необов'язково заміщеним.

Як використано тут, термін "гетероцикл" відноситься до циклічних кільцевих структур, в яких

один або декілька атомів в кільці, гетероатом(и), є елементом, іншим ніж вуглець. Гетероатоми являють собою звичайно O, S або N атоми. Включеними в обсяг терміну "гетероцикл" і незалежно вибраними є O, N і S гетероциклічні кільцеві структури. Кільцева структура може включати сполуки, що мають одну або декілька кільцевих структур, такі як моно-, бі- або трициклічні сполуки. В таких варіантах здійснення гетероциклічні групи можуть бути вибрані з гетероциклічних груп, що містять один або декілька гетероатомів, два або більше гетероатомів, три або більше гетероатомів або чотири або більше гетероатомів. Приклади гетероциклічних груп включають: морфолініл, піролідиноніл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, гідантоїніл, валеролактаміл, оксираніл, оксетаніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, тетрагідропіридиніл, тетрагідропримідиніл, тетрагідротіофеніл або тетрагідротіопіраніл і подібні. В певних варіантах здійснення гетероцикл може бути необов'язково заміщеним.

Як використано тут, термін "алканойл" головним чином відноситься до групи з структурою $-C(O)-R$. В певних варіантах здійснення R може бути воднем, алкілом, 4-морфолінільною групою або тіазоламіногрупою.

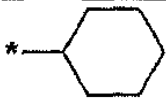
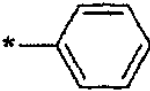

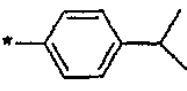
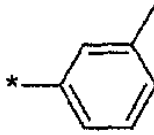
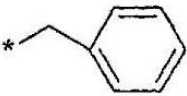
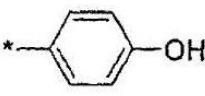
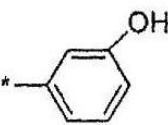
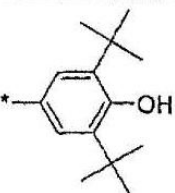
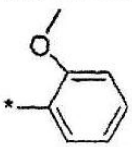
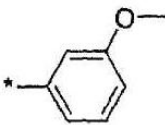
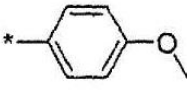
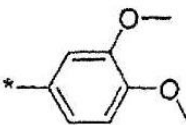
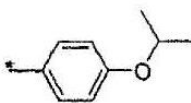
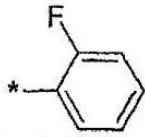
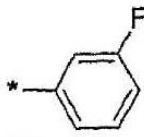
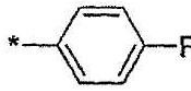
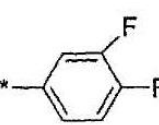
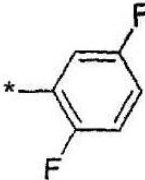
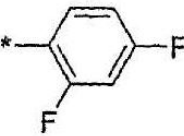
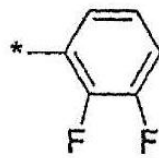
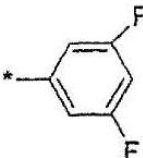
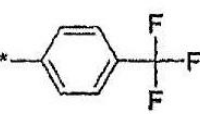
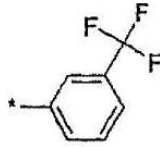
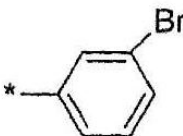
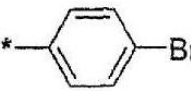
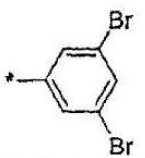
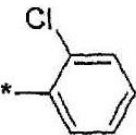
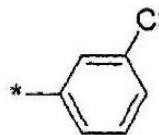
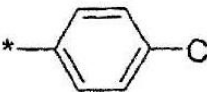
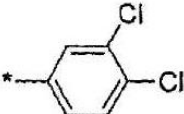
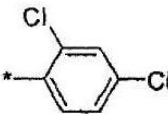
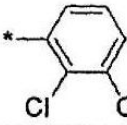
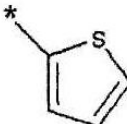
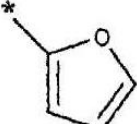
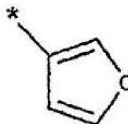
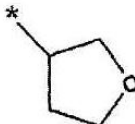
Як використано тут, термін "алкокси" головним чином відноситься до групи з структурою $-O-R$. В певних варіантах здійснення R може бути алкільною групою, такою як C_1-C_6 алкільна група. Для цілей цього винаходу галогенові замісники можуть бути незалежно вибрані з галогенів, таких як фтор, хлор, бром, йод і астат.

В певних переважних варіантах здійснення X може бути воднем, метокси, гідроксиллом, бензоксидом або галогеном, переважно бромом або хлором. В інших варіантах здійснення X може переважно бути C_1-C_4 алкілом або галогеналкілом.

R_1 може переважно бути C_6-C_8 арильною групою, необов'язково заміщеною принаймні однією R_0 групою. R_0 може потім переважно бути метокси, бензоксидом, C_1-C_6 алкілом, 5-6 членним гетероариллом (таким як фурил або імідазол), ціано, нітро, трифторметилом або галогеном, більш переважно метокси, бензоксидом, ізо-бутилом або галогеном, і більш переважно метокси, ізо-бутилом, бромом або хлором. Альтернативно, R_1 може бути 5-10 членним гетероариллом або 3-12 членним гетероциклом, таким як піридинільна група, тіофенільна група, фурильна група, тетрагідрофурильна група та тіазольна група, дигідро-хромен-4-онільна група, 1H-ізоіндолільна група або бенздіоксольна група.

R_0 може переважно бути $-CH_2$ -фурильною групою, піримідильною групою або $-C(O)O-R_d$ групою. R_d може переважно потім бути C_1-C_6 алкілом, необов'язково заміщеним принаймні одним галогеном; або C_5-C_6 арилом, необов'язково заміщеним принаймні одним метилом, метокси або галогеном.

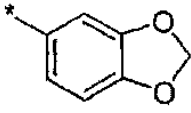
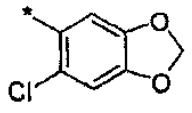
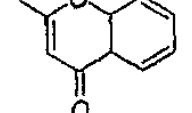
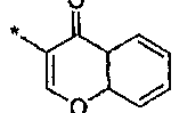
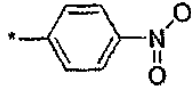
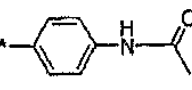
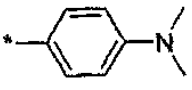
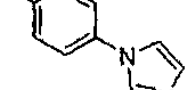
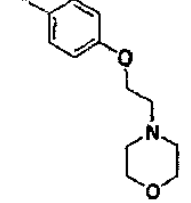
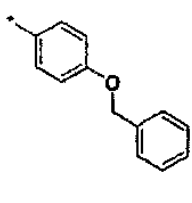
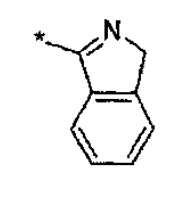
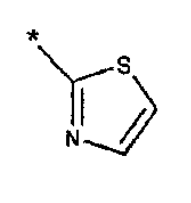
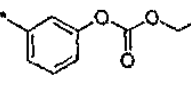
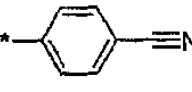
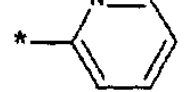
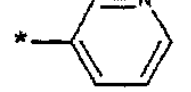
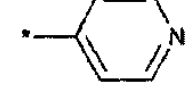
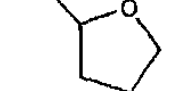
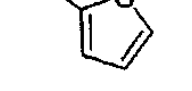
Переважні замісники R_1 також включають наступні, де * позначає зв'язок приєднання до карбон-підтримуючої молекули.

-OH	етил	-пентил	
			
			
			
			
			
			
			
			
			











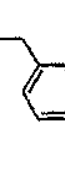

261




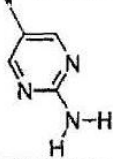
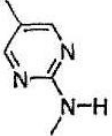
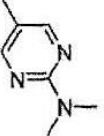
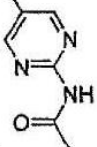
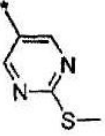
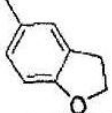


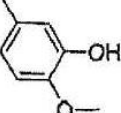
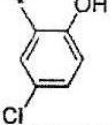
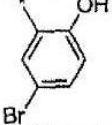
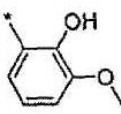
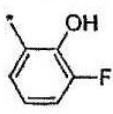

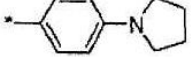

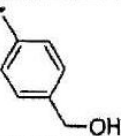
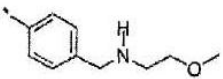
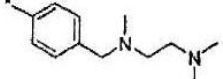
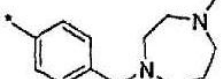
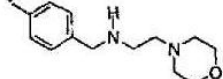
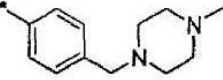
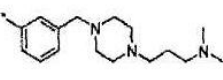
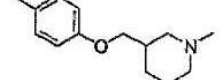
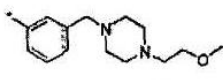
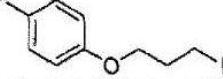
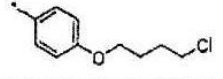
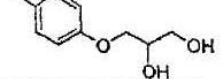
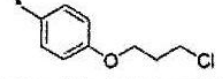
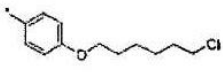
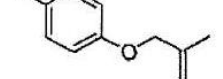
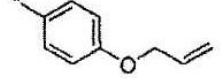
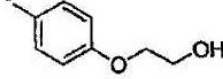
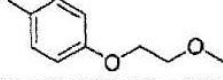
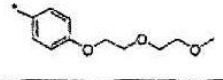
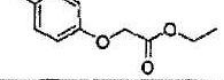
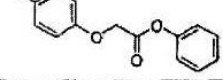
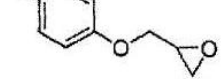
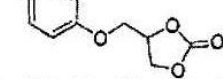
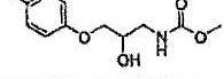
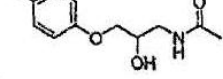
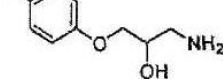
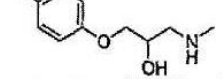
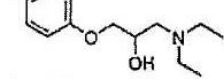
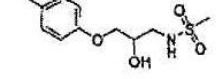
92317

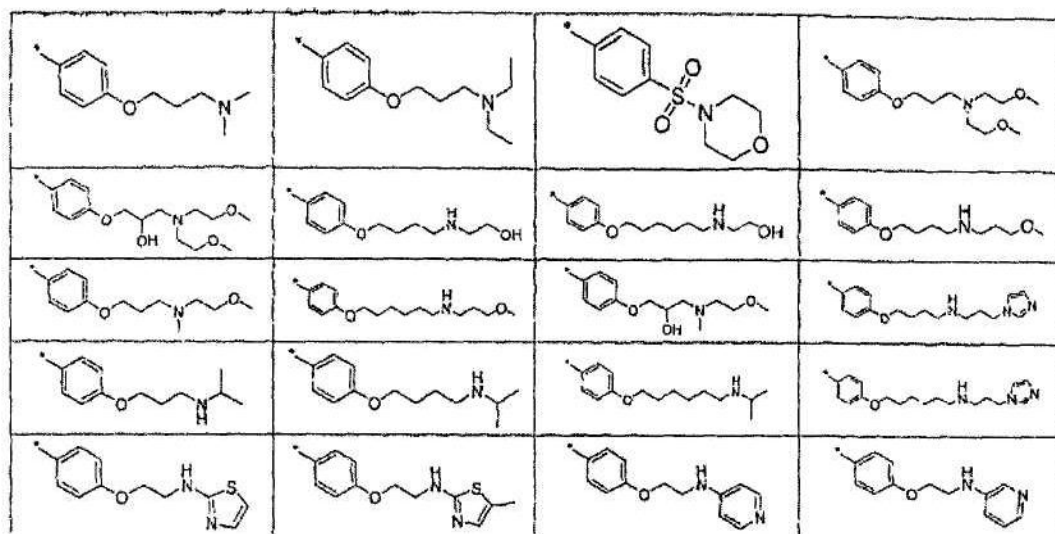
262

Інші переважні замісники R₁ також включають наступні, де * позначає зв'язок приєднання до карболін-підтримуючої молекули.

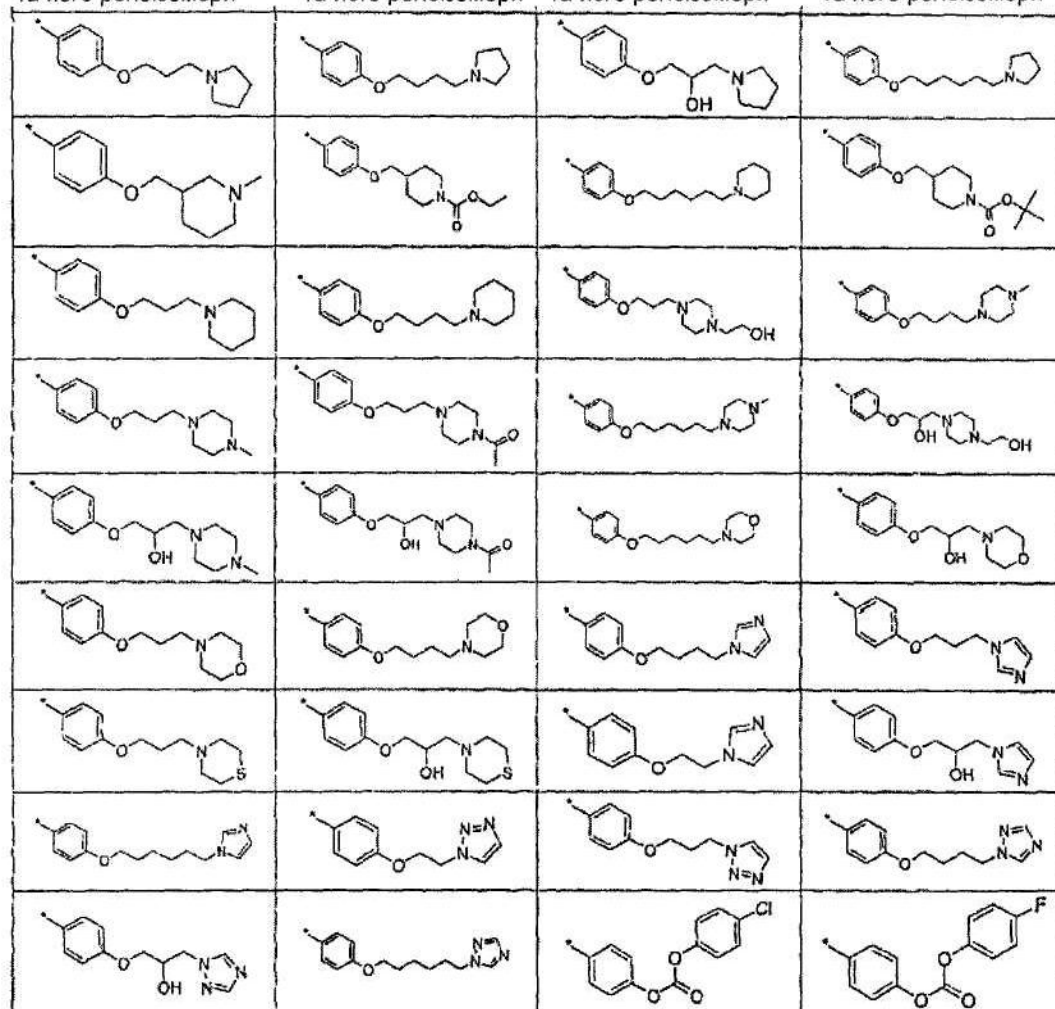


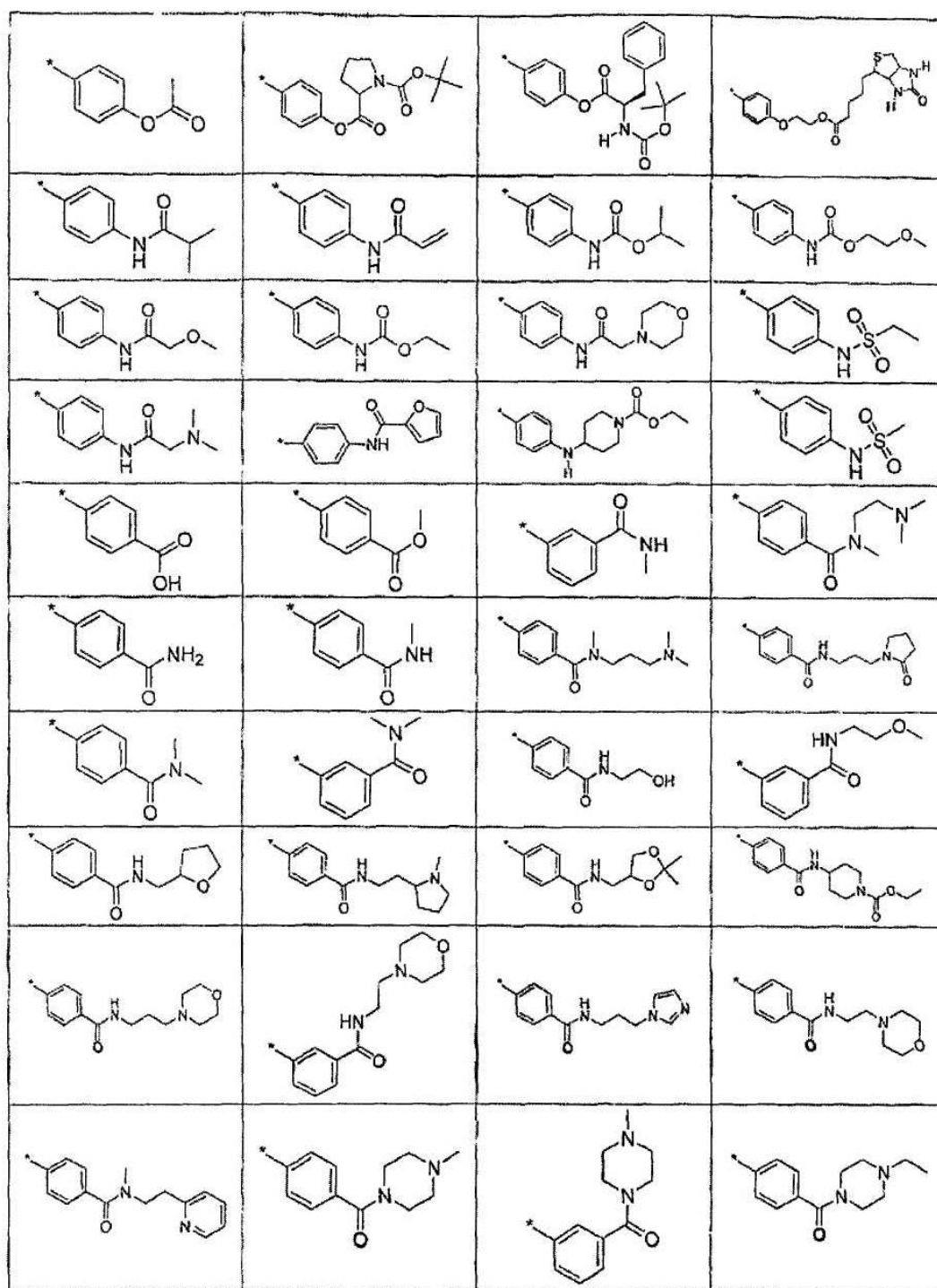
та його регіоізомери

та його регіоізомери

та його регіоізомери

та його регіоізомери

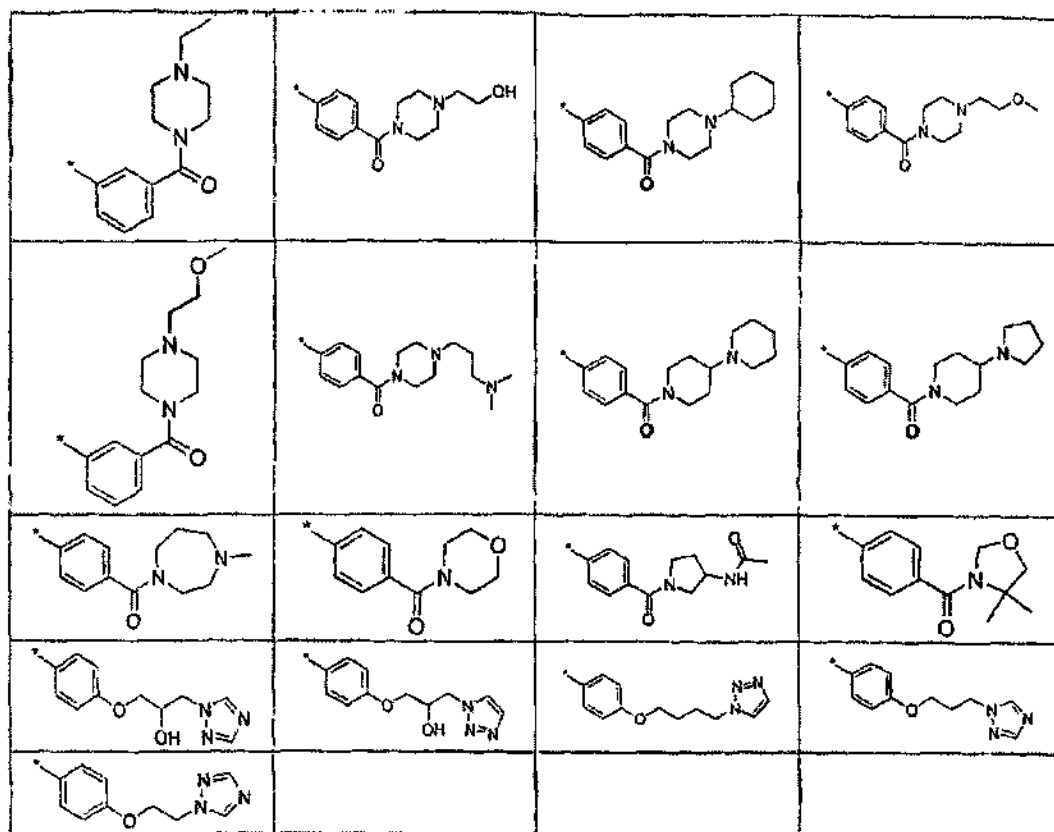




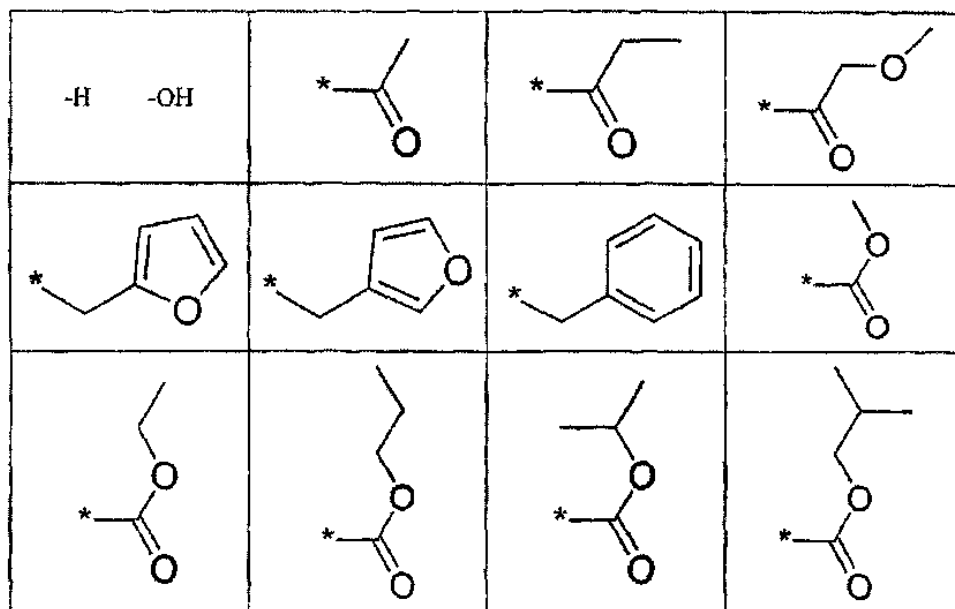
269

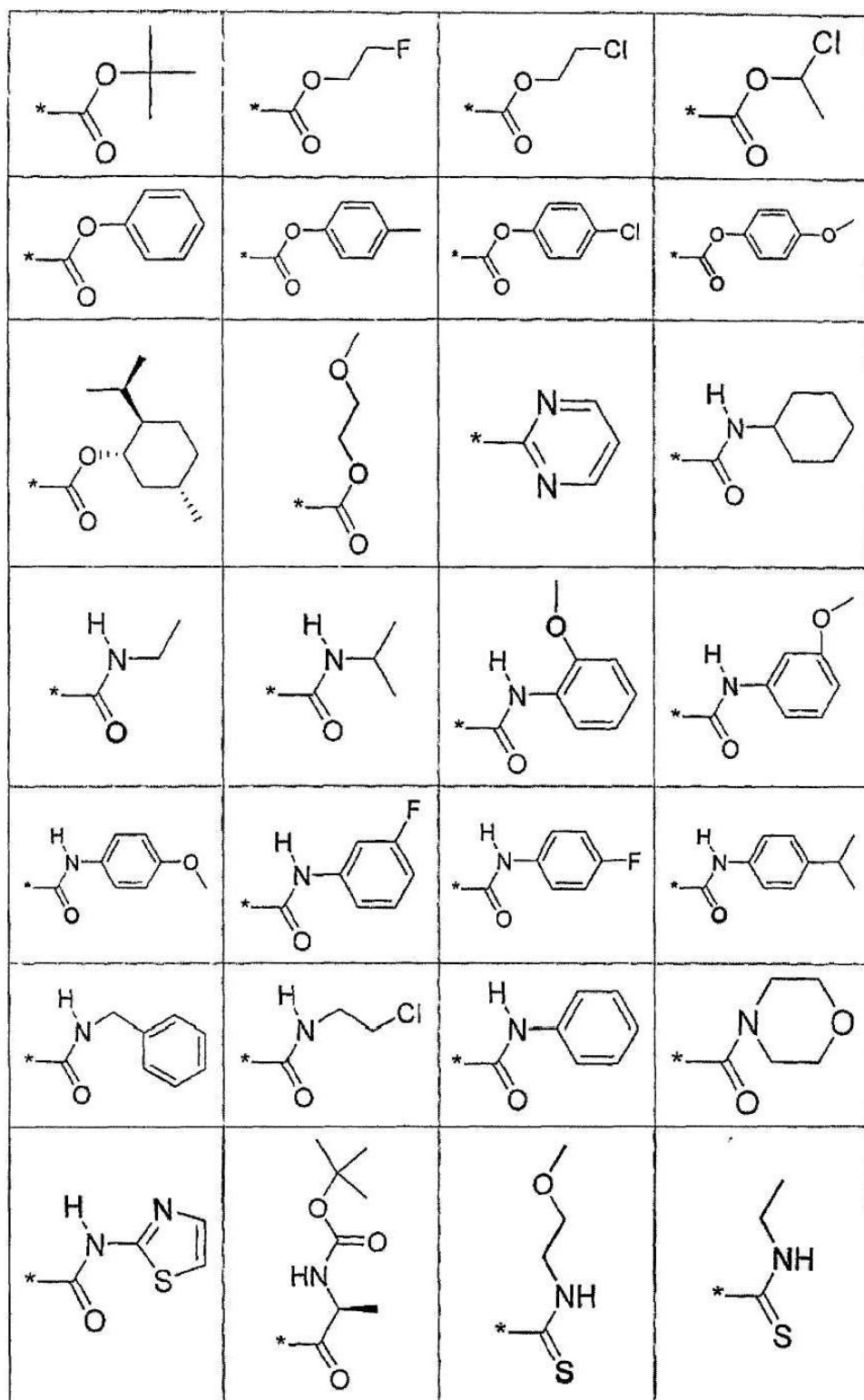
92317

270



Переважні замісники R₂ також включають наступні, де * позначає зв'язок приєднання до карбон-підтримуючої молекули.

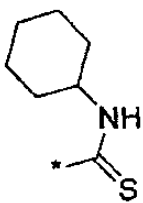
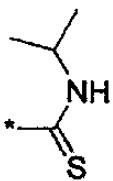
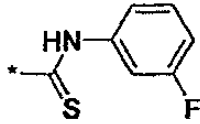
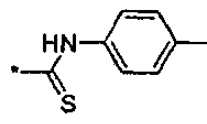
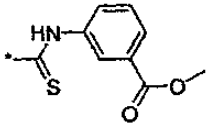




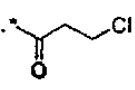
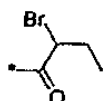
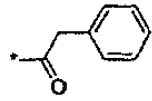
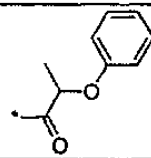
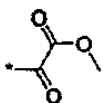
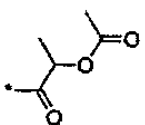
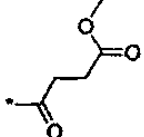
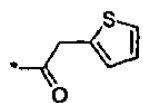
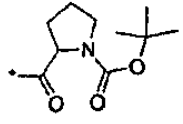
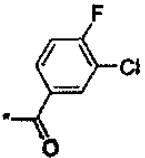
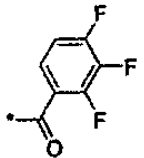
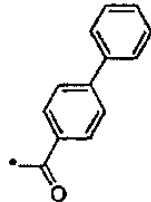
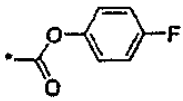
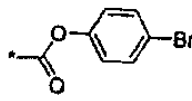
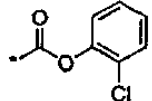
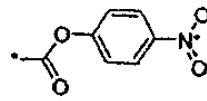
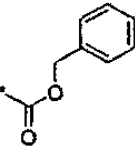
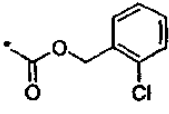
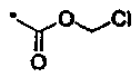
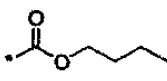
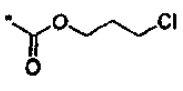
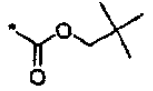
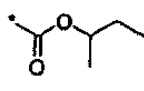
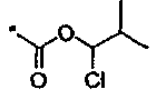
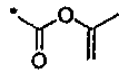
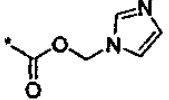
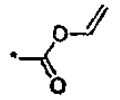
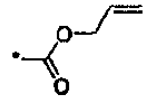
273

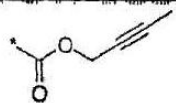
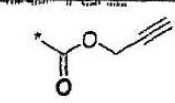
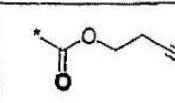
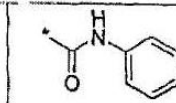
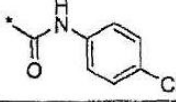
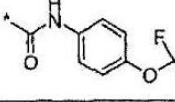
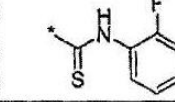
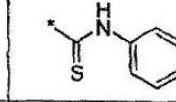
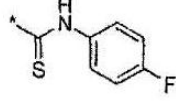
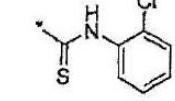
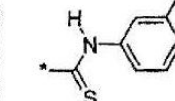
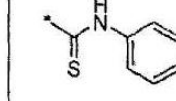
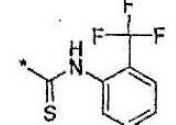
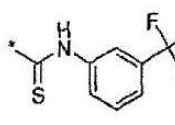
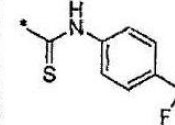
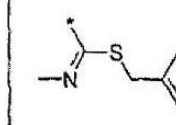
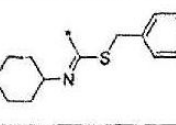
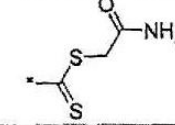
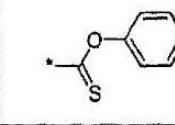
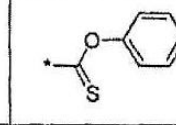
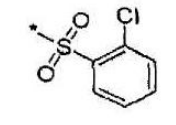
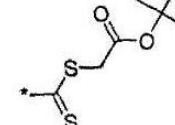
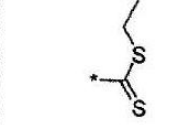
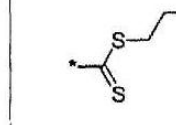
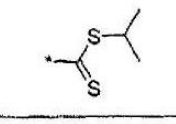
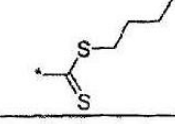
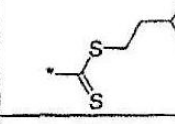
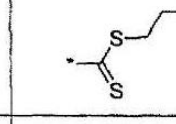
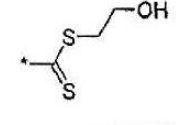
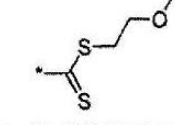
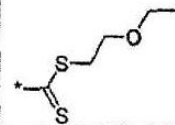
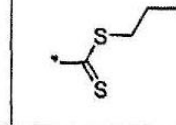
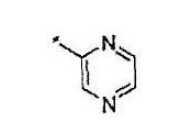
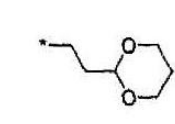
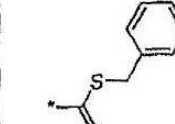

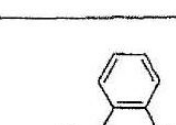
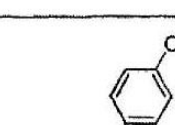
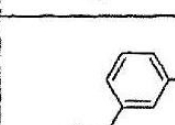
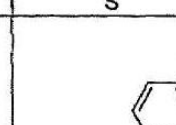
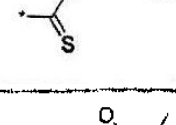
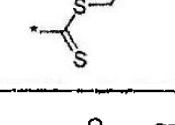
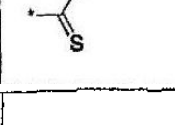
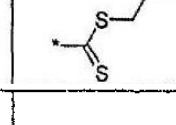
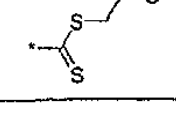
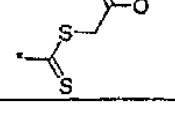
92317

274

Інші переважні замісники R₂ включають наступні, де * позначає зв'язок приєднання до карболін-підтримуючої молекули.

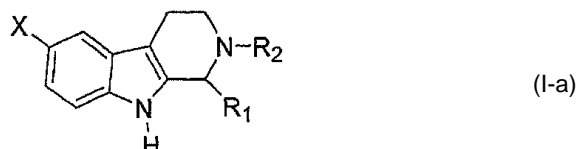
			
			
			
			
			
			
			

Переважні замісники R₃ включають наступні,
де * позначає зв'язок приєднання до карболін-
підтримуючої молекули.

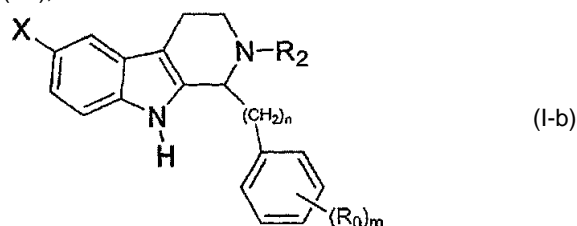
$*-\text{OH}$	$*-\text{N}$ (in a 6-membered ring with an oxygen atom)	$*-\text{N}$ (in a 6-membered ring with a carbonyl group)
H (in a 6-membered ring with an amino group)	H (in a 5-membered ring with an amino group and a sulfur atom)	

Переважаючий клас сполук, що охоплюються формулою (I), включає ті сполуки формули (I-a), які показані нижче.



де X, R₁ і R₂ є такими, як визначено у відношенні формули (I), а переважні варіанти здійснення описані вище.

Інший переважний клас сполук, що охоплюються формулою (I), включає ті сполуки формули (I-b), які показані нижче.



де:

X являє собою галоген;

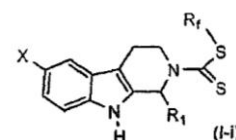
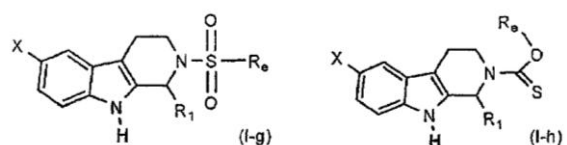
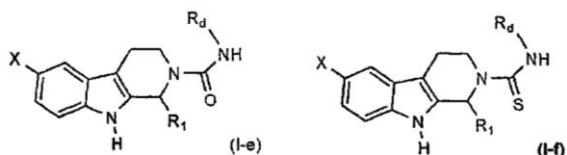
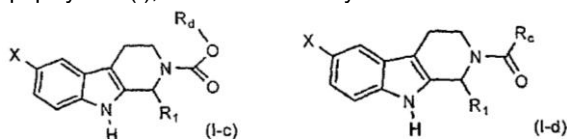
R₂ є таким, як описано вище у відношенні формули (I);

R₀ є таким, як описано вище у відношенні формули (I);

m являє собою 0, 1, 2 або 3; і

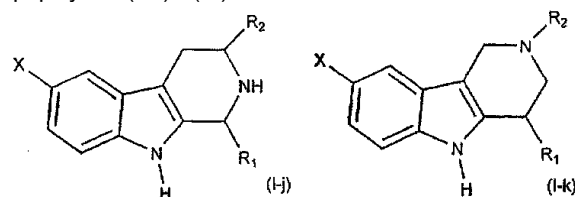
n являє собою 0, 1, 2 або 3.

Інші переважні класи сполук, які охоплюються формулою (I), включають наступні.



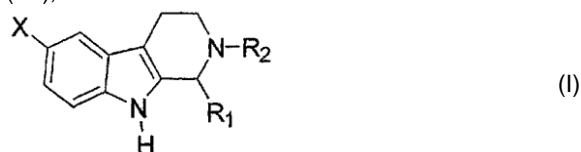
Зрозуміло, що замісники X і R₁, R_c, R_d і R_e сполук формул (I-c)-(I-i) є такими, як визначено у формулі (I).

В інших варіантах здійснення, переважні сполуки цього винаходу, корисні в інгібуванні виробництва VEGF, включають ті сполуки формул (I-i) - (I-l), які показані нижче. У варіантах здійснення формул (I-j) - (I-l), замісники X, R₁, R₂, R₃ тощо є такими як визначено у формулі (I), а також як у формулах (I-a) - (I-i).



Також до обсягу цього винаходу включені фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати, калтрати, поліморфи, рацемати і стереоізмери сполук, описаних тут.

В іншому аспекті цього винаходу, переважні сполуки цього винаходу, корисні в інгібуванні виробництва VEGF, включають ті сполуки формули (I-1), які показано нижче.



де

X являє собою водень; гідроксильну групу; галоген; C₁-C₄алкіл; C₁-C₅алкокси, необов'язково заміщений C₆-C₈арильною групою;

R₁ являє собою гідроксильну групу; C₁-C₈алкілну групу, необов'язково заміщену C₆-C₈арильною групою, де C₆-C₈арильна група необов'язково заміщена принаймні однією R₀ групою; гетероциклічну групу; гетероарильну групу і C₆-C₈арильну групу, необов'язково заміщену принаймні однією R₀ групою;

R₀ являє собою галоген; C₁-C₆алкіл, необов'язково заміщений однією або декількома галогеновими групами; ціано групу; нітро групу; аміногрупу; аміноалкілну групу; ацетамідну групу; імідазольну групу; або OR_a;

R_a являє собою водень; C₁-C₆алкіл, необов'язково заміщений гетероциклічною групою або C₆-C₈арильною групою; або -C(O)O-R_b;

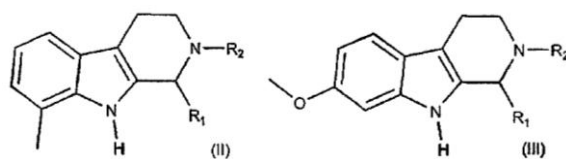
R_b являє собою C_1 - C_4 алкілну групу;
 R_2 являє собою водень; гідроксил; гетероарильну групу; C_1 - C_8 алкілну групу, необов'язково заміщену алкокси, гідроксилом, гетероарильною або C_6 - C_8 арильною групою; $-C(O)-R_c$ групу; $-C(O)O-R_d$ групу; $-C(O)NH-R_d$ групу; $-C(S)NH-R_d$ групу; $-S(O_2)-R_e$ групу або трет-бутиловий естер (1S)-ізопропіл-карбамінової кислоти;

R_c являє собою водень; 4-морфолінілну групу; тіазоаміно групу; піперазинілну групу, необов'язково заміщену $-C(O)CH_3$ групою; C_1 - C_6 алкілну групу, необов'язково заміщену галогеном, алкокси або гідроксильною групою;

R_d являє собою водень; бензильну групу; C_1 - C_8 алкілну групу, необов'язково заміщену галогеном або алкокси групою; C_6 - C_8 арильну групу, необов'язково заміщену принаймні одним галогеном, C_1 - C_5 алкілом, $-C(O)OR_e$ або OR_e ;

R_e являє собою водень; C_1 - C_6 алкілну групу, необов'язково заміщену принаймні одним галогеном або алкокси групою; або C_6 - C_8 арильну групу; і n являє собою 0, 1, 2 або 3.

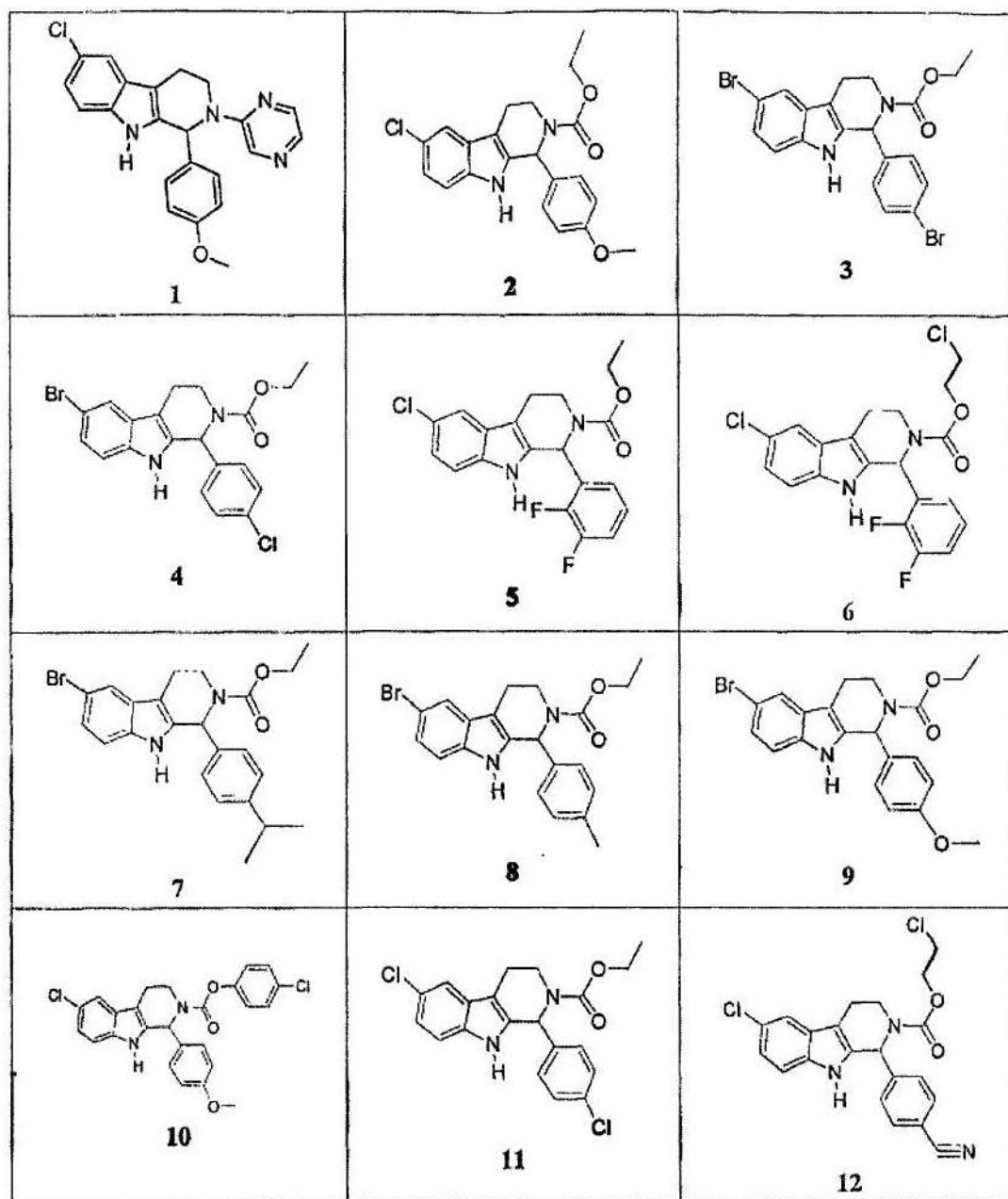
В інших варіантах здійснення пропонуються сполуки формули (II) і (III).

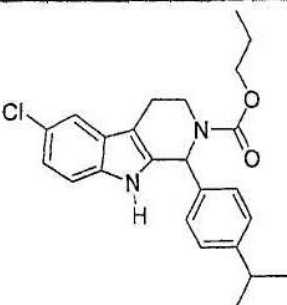
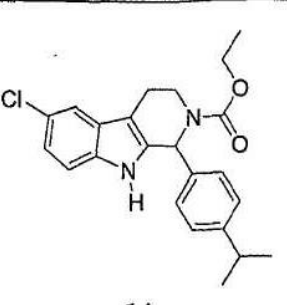
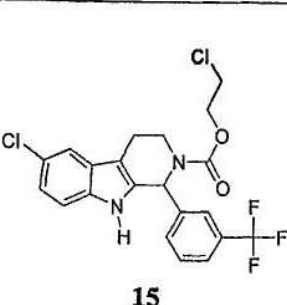
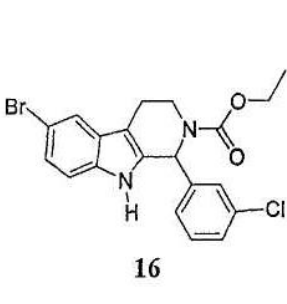
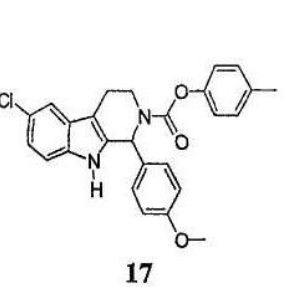
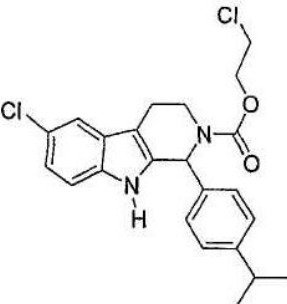
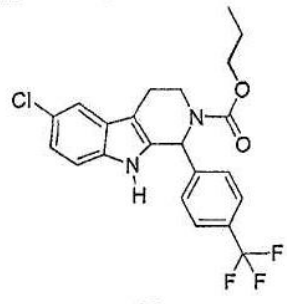
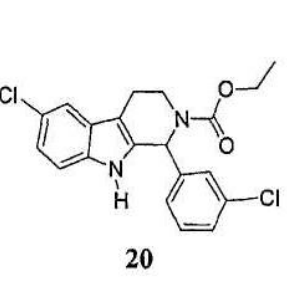
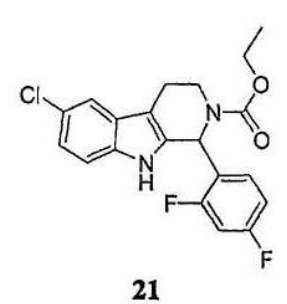
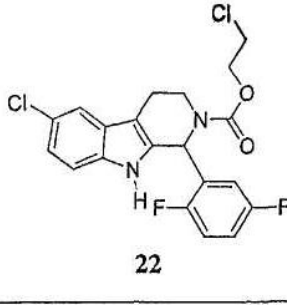

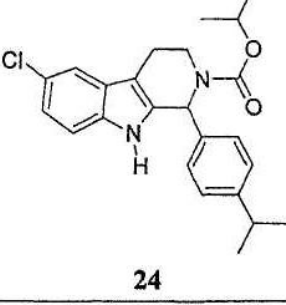


де R_1 і R_2 є такими, як визначено вище у відношенні формули (I).

Для цілей цього винаходу, де одна або декілька функціональних груп, що охоплюють X, R_1 , R_2 , R_0 , R_a , R_b , R_c , R_d і R_e , включені в молекули формул (I), (II) і (III), включаючи формули (I-a)-(I-k), при цьому кожна з цих функціональних груп, що знаходиться в будь-якому положенні в межах викладеного, може бути незалежно вибрана і, якщо це доречно, незалежно заміщена. Далі, там де родовий замісник розміщений далі для будь-якого положення в молекулах цього винаходу, зрозуміло, що цей родовий замісник може бути заміщений одним або декількома специфічними замісниками, і одержані молекули входять до обсягу молекул цього винаходу.

Переважні сполуки винаходу включають наступні.

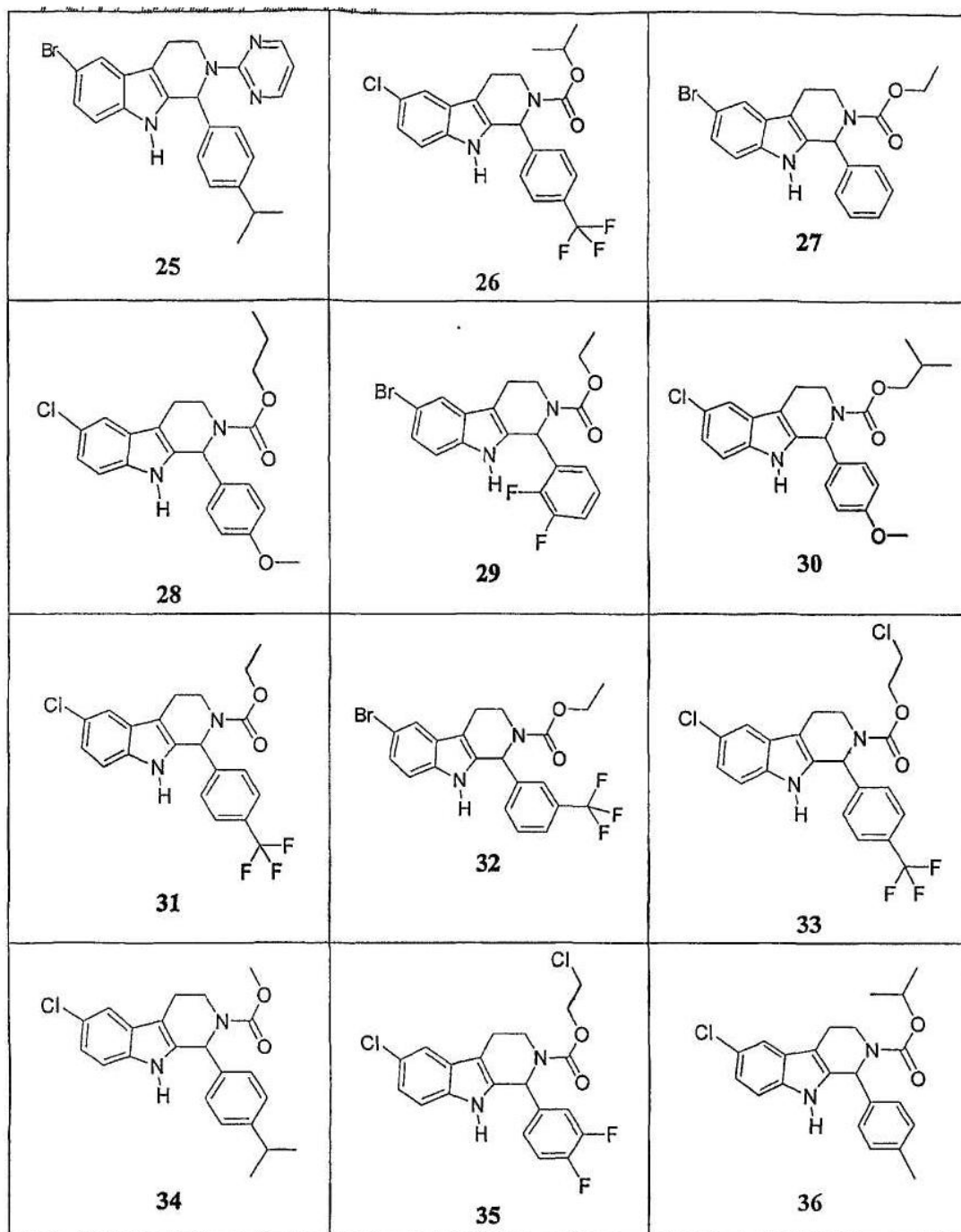


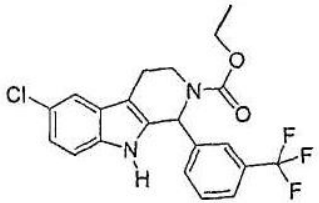
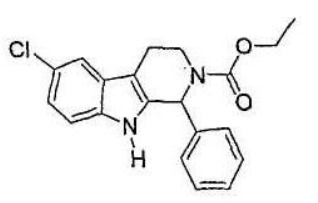
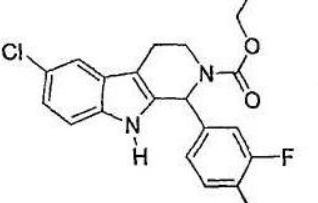
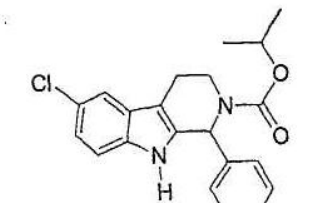
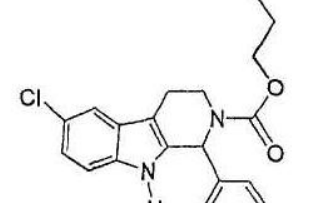
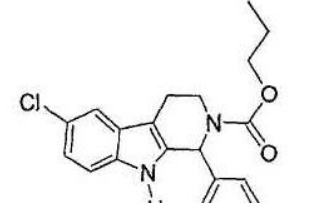
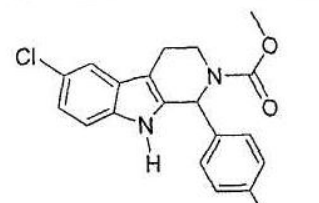
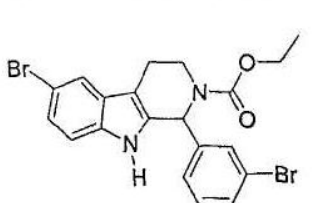
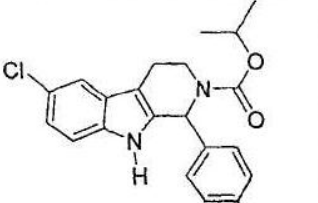
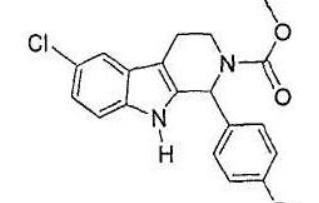
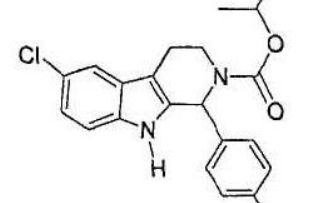
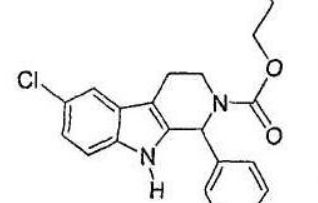
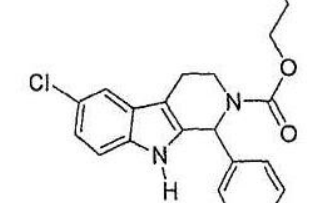
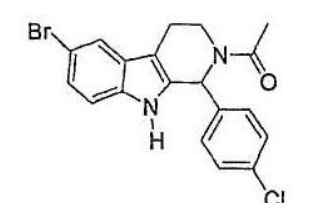
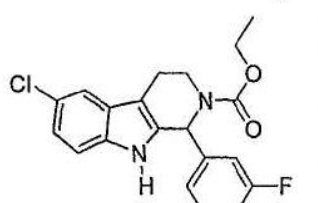
 13	 14	 15
 16	 17	 18
 19	 20	 21
 22	 23	 24

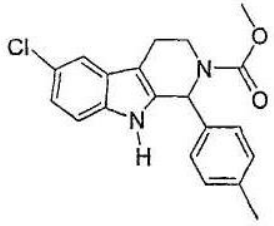
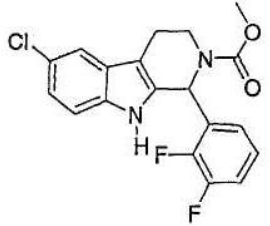
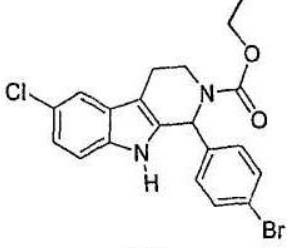
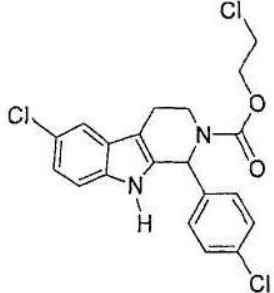
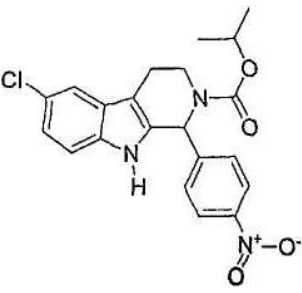
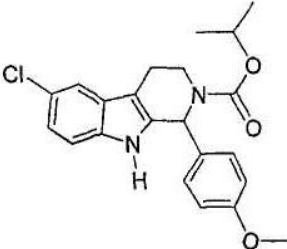
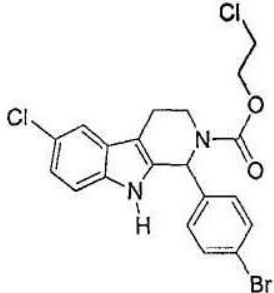
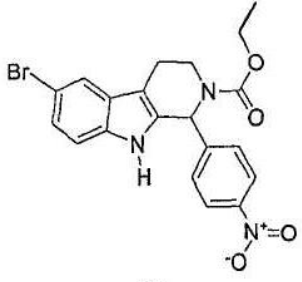
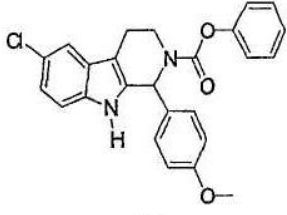
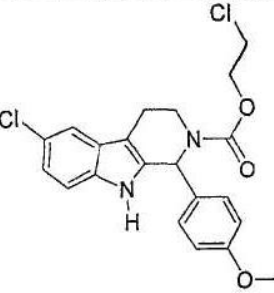


285

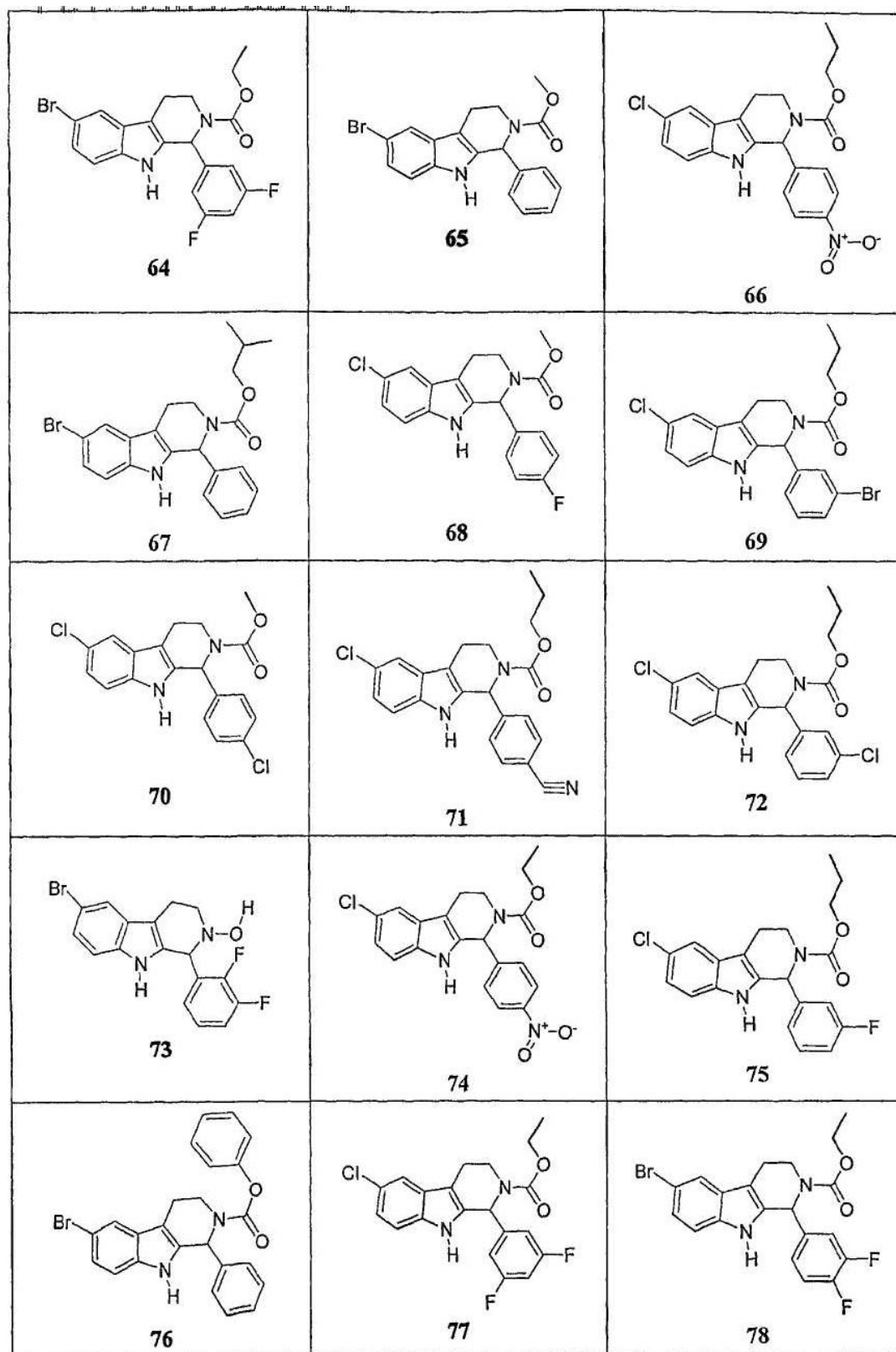
92317

286



 37	 38	 39
 40	 41	 42
 43	 44	 45
 46	 47	 48
 49	 50	 51

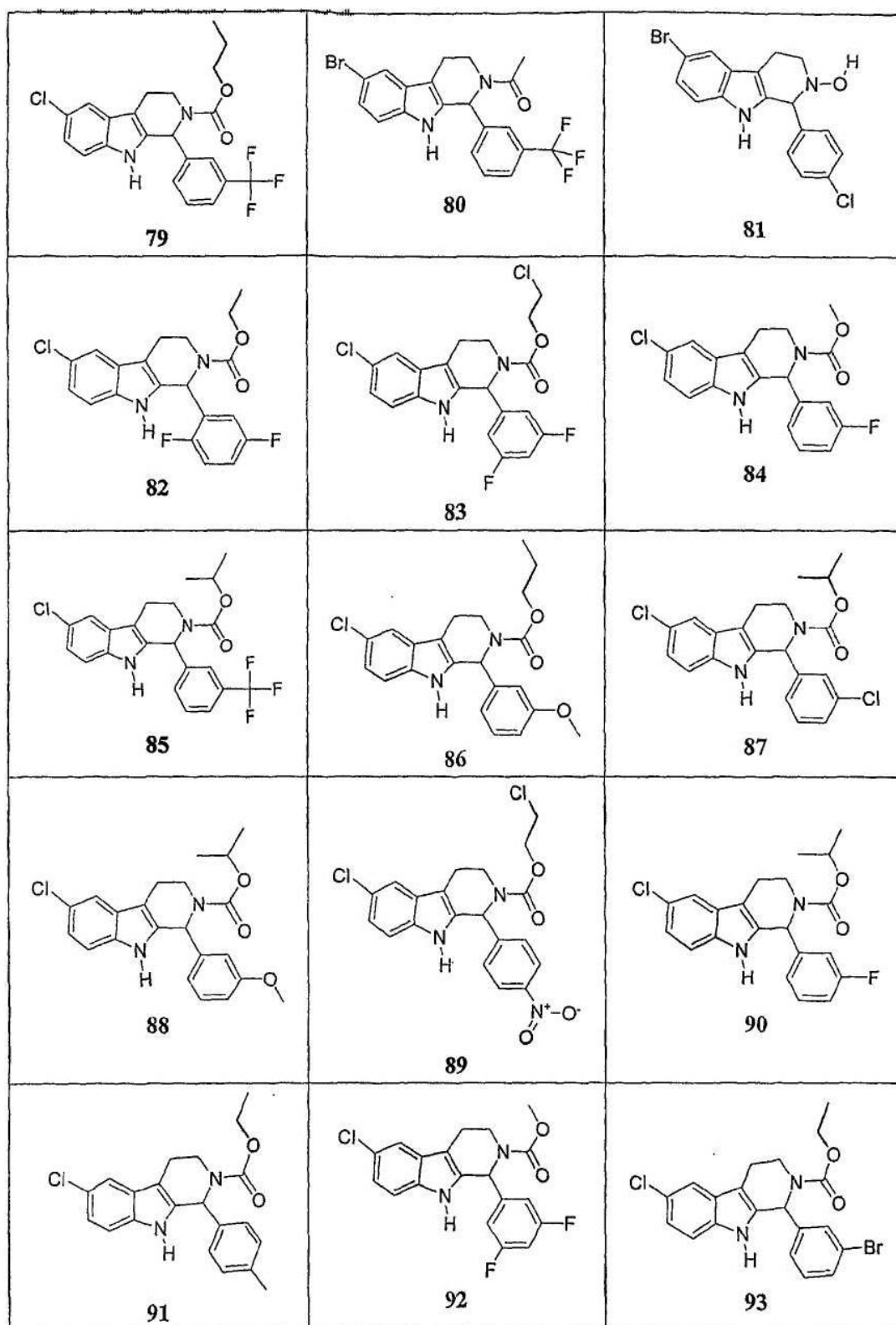
 52	 53	 54
 55	 56	 57
 58	 59	 60
 61	 62	 63



293

92317

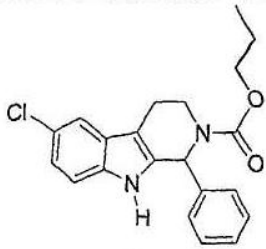
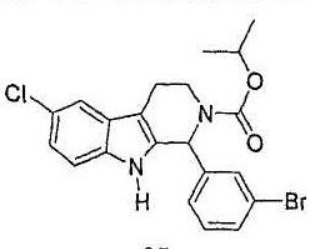
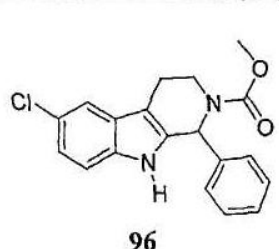
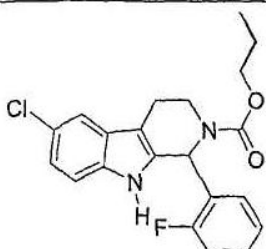
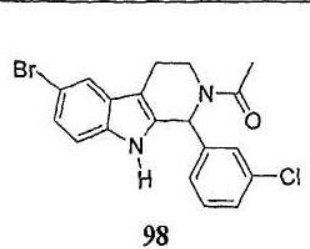
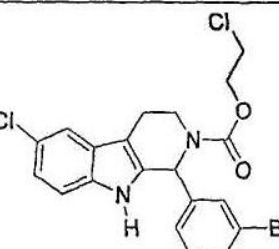
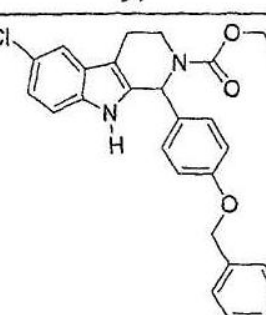
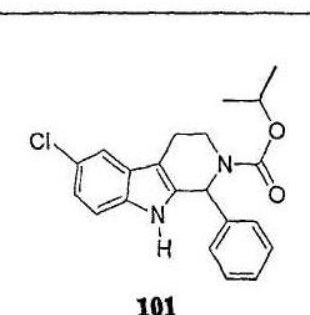
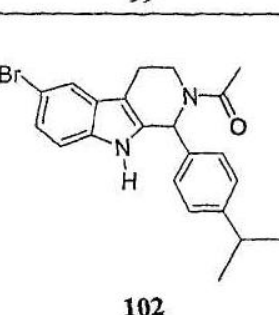
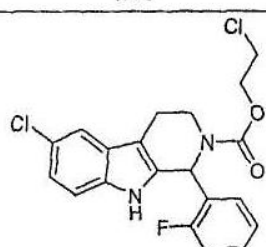
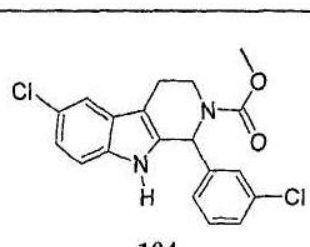
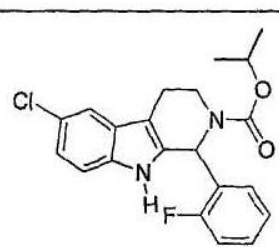
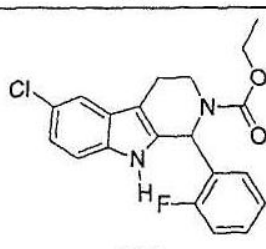
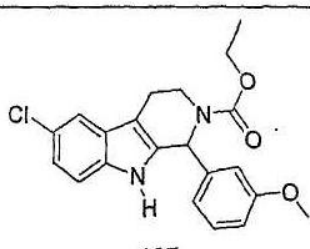
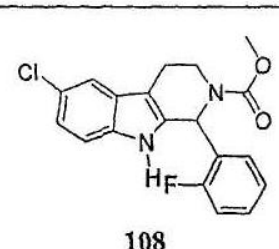
294

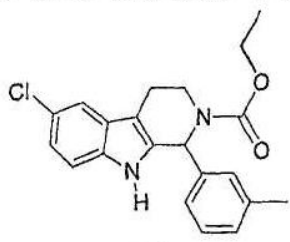
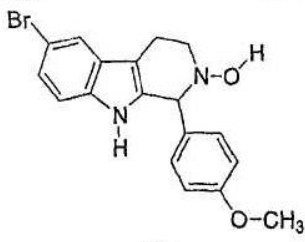
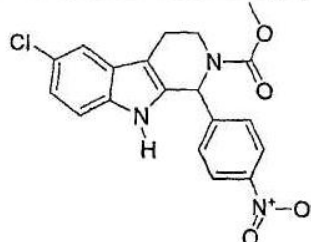
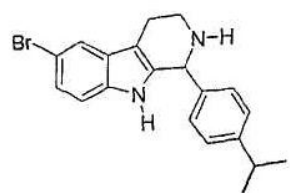
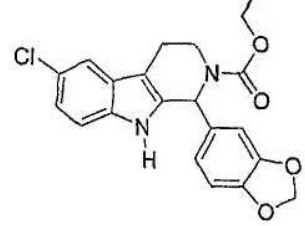
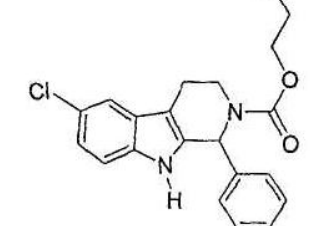
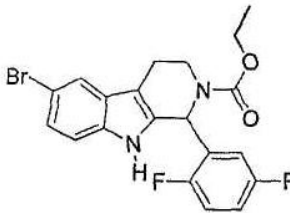
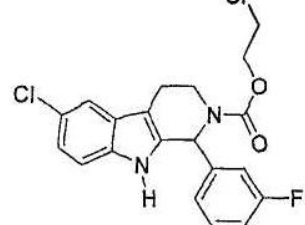
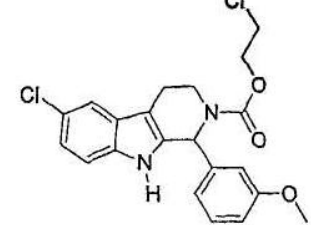
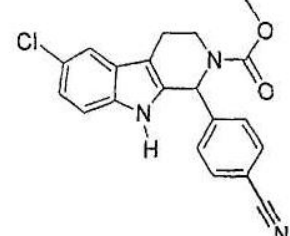
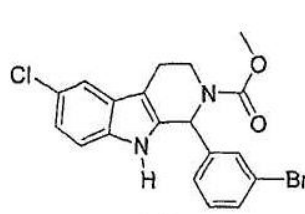
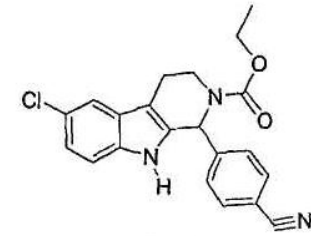
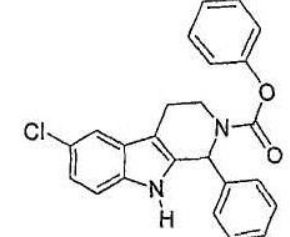
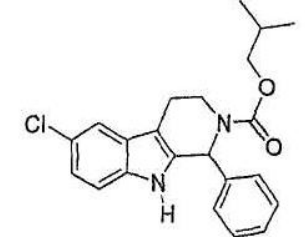
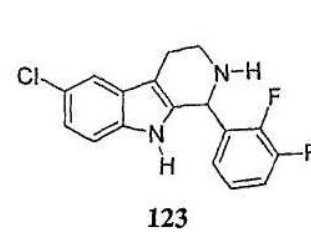


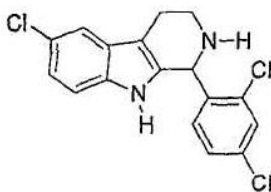
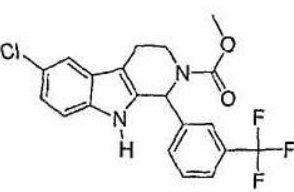
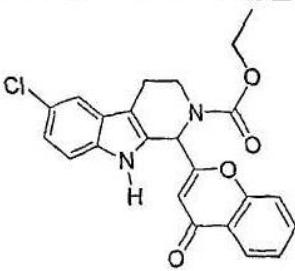
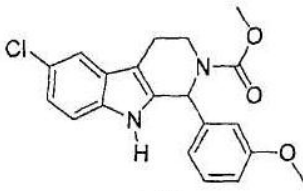
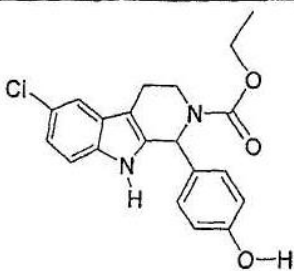
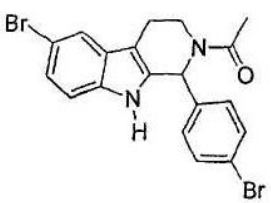
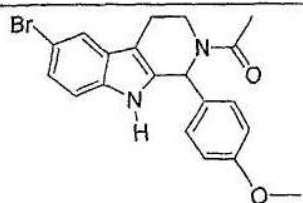
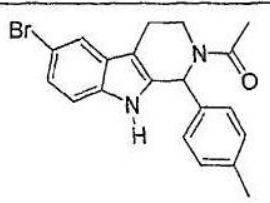
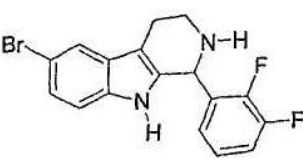
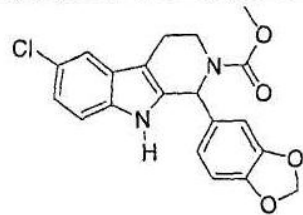
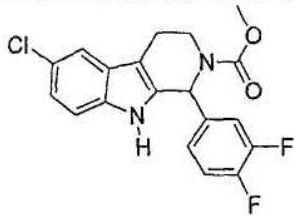
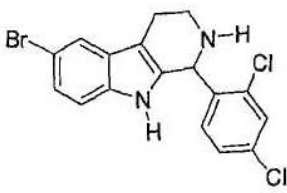
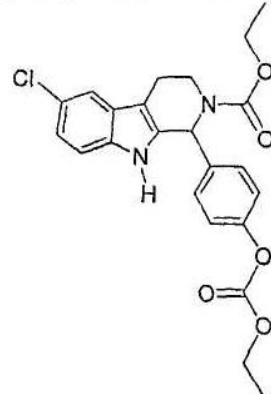
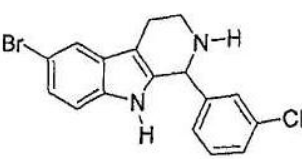
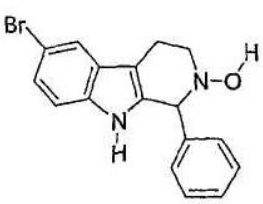
295

92317

296

 94	 95	 96
 97	 98	 99
 100	 101	 102
 103	 104	 105
 106	 107	 108

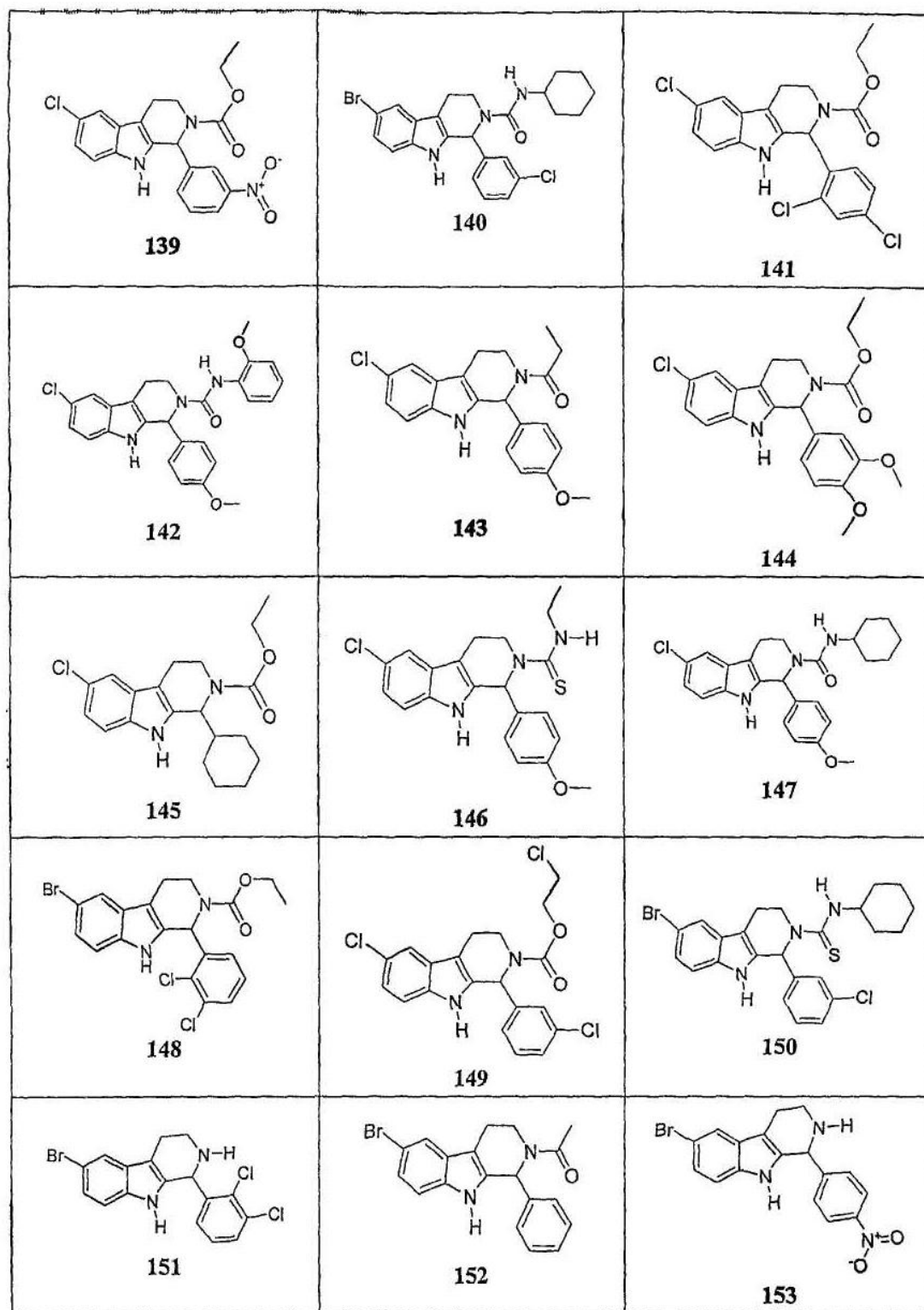
 109	 110	 111
 112	 113	 114
 115	 116	 117
 118	 119	 120
 121	 122	 123

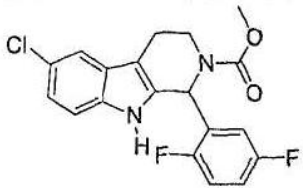

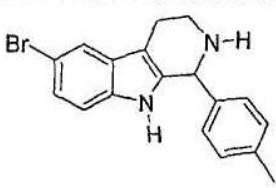
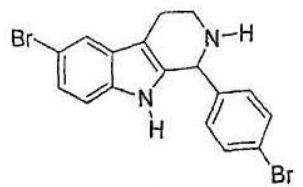
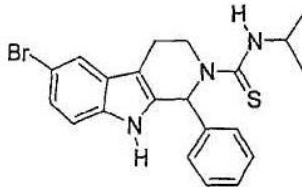
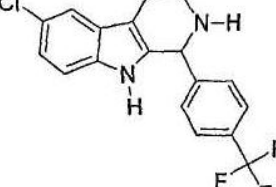
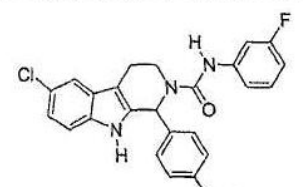
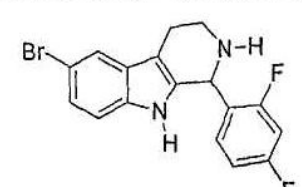
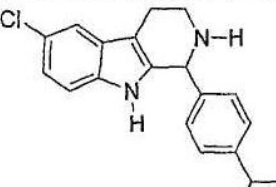
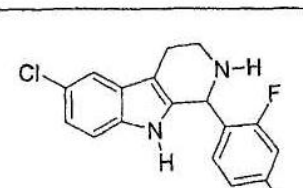
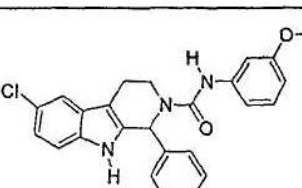
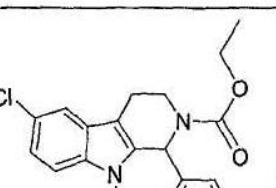
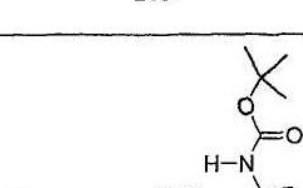
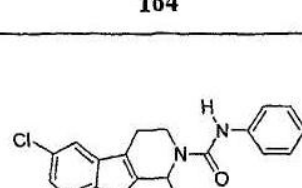
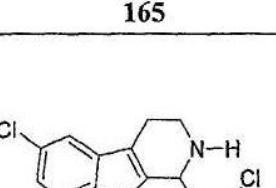
 124	 125	 126
 127	 128	 129
 130	 131	 132
 133	 134	 135
 136	 137	 138

301

92317

302



 154	 155	 156
 157	 158	 159
 160	 161	 162
 163	 164	 165
 166	 167	 168

305

92317

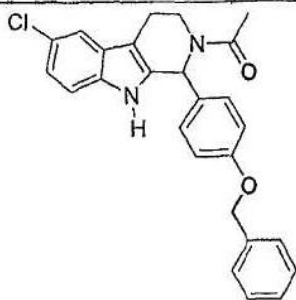
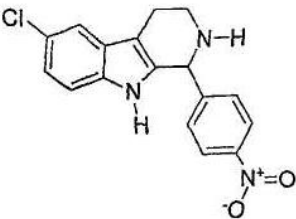
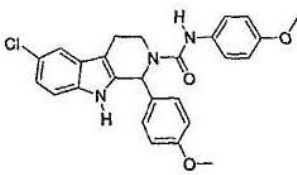
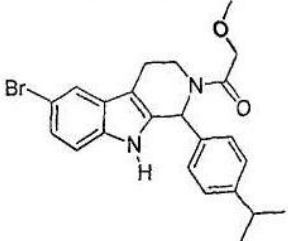
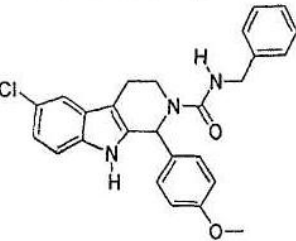
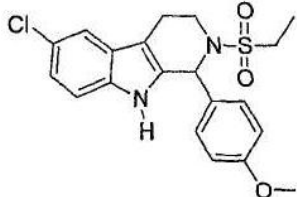
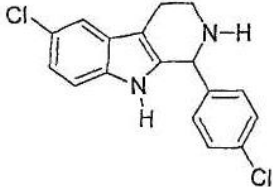
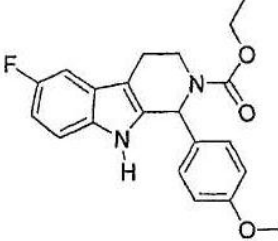
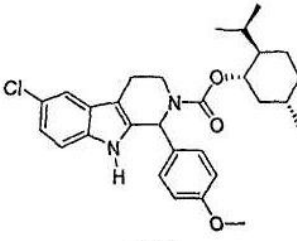
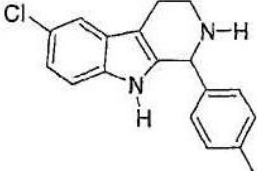
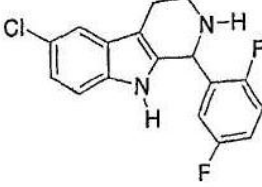
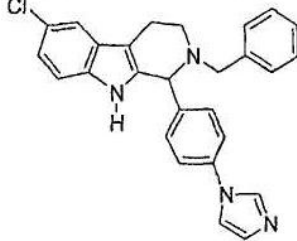
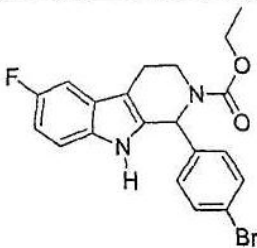
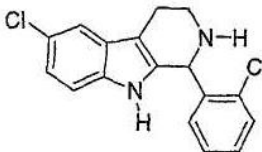
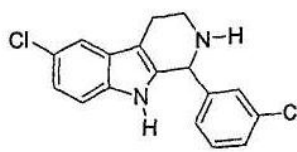
306

 169	 170	 171
 172	 173	 174
 175	 176	 177
 178	 179	 180
 181	 182	 183

307

92317

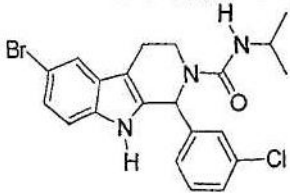
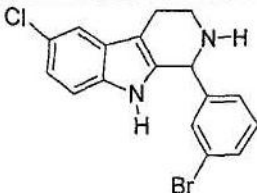
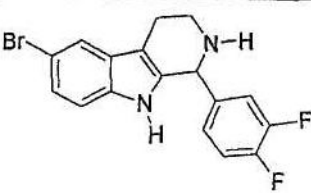
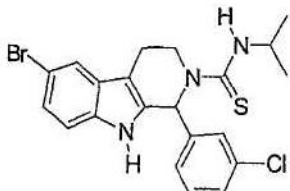
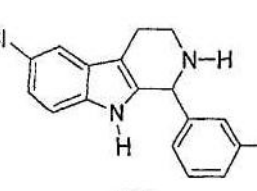
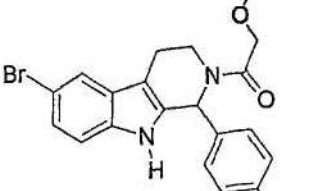
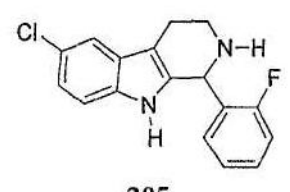
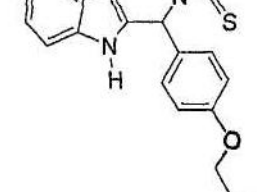
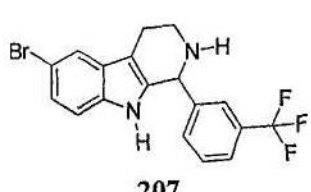
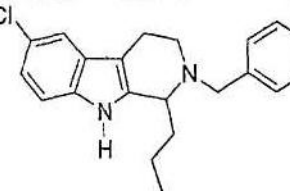
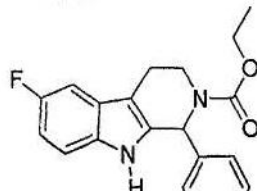
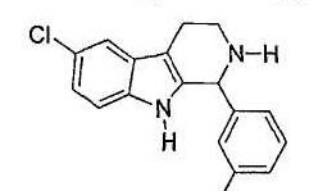
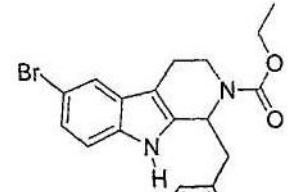
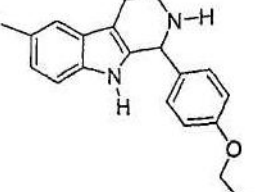
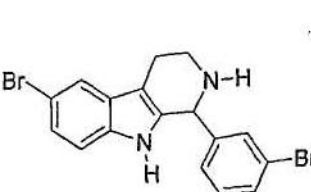
308

 184	 185	 186
 187	 188	 189
 190	 191	 192
 193	 194	 195
 196	 197	 198

309

92317


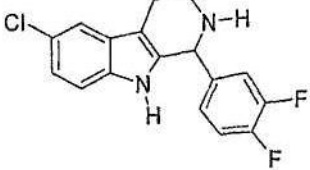
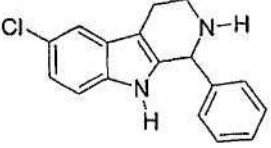
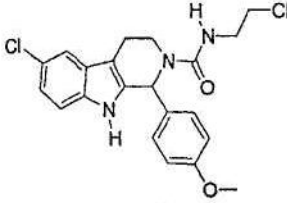
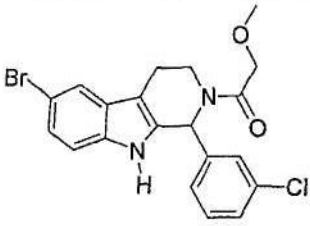
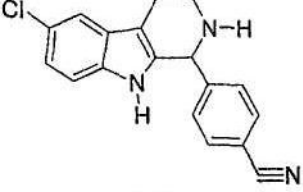
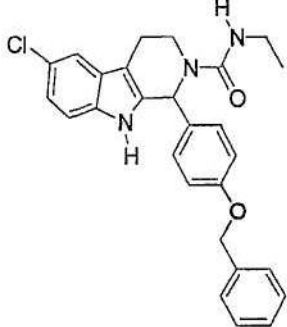
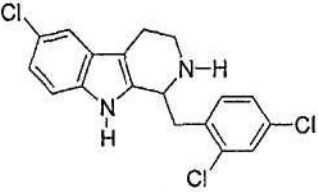
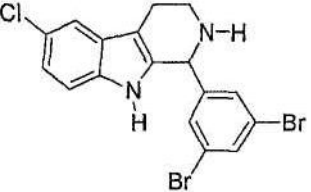
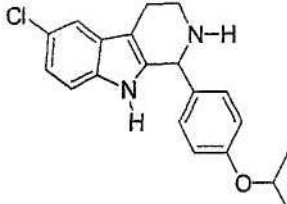
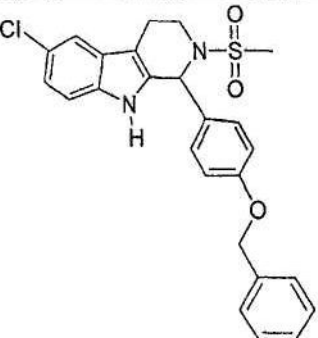
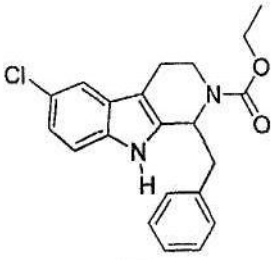
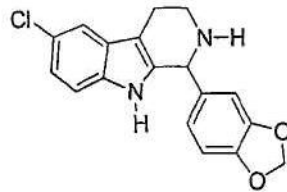
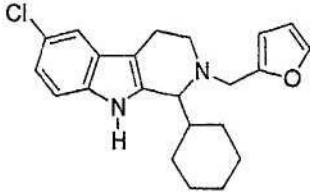
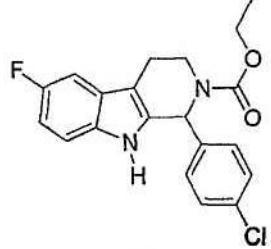
310

 <p>199</p>	 <p>200</p>	 <p>201</p>
 <p>202</p>	 <p>203</p>	 <p>204</p>
 <p>205</p>	 <p>206</p>	 <p>207</p>
 <p>208</p>	 <p>209</p>	 <p>210</p>
 <p>211</p>	 <p>212</p>	 <p>213</p>

311

92317

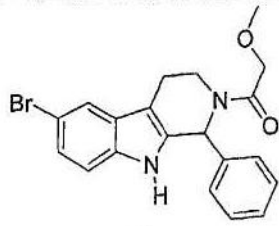
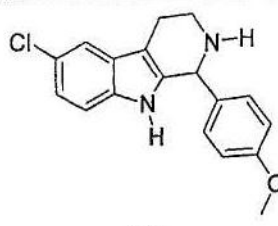
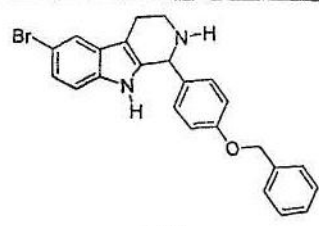
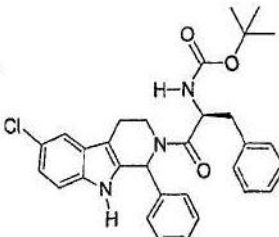
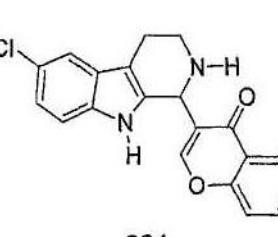
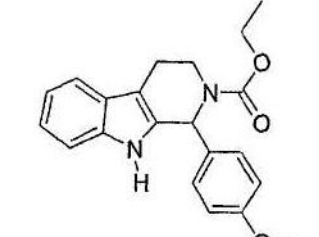
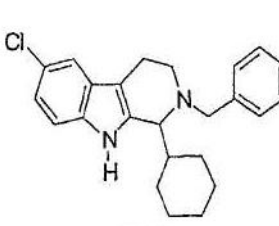
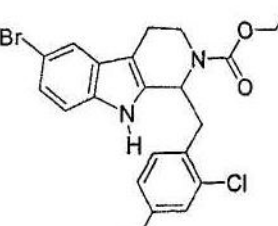
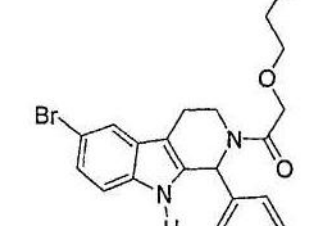
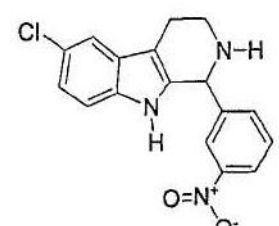
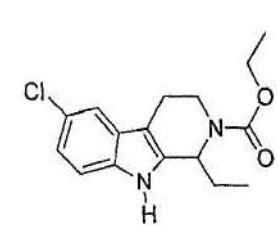
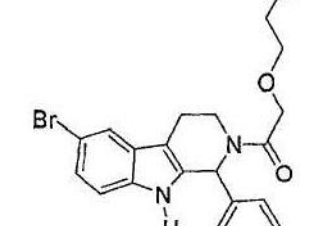
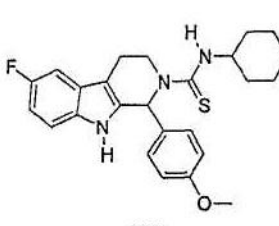

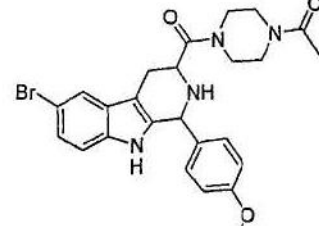
312

 214	 215	 216
 217	 218	 220
 221	 222	 223
 224	 225	 226
 227	 228	 229

313

92317

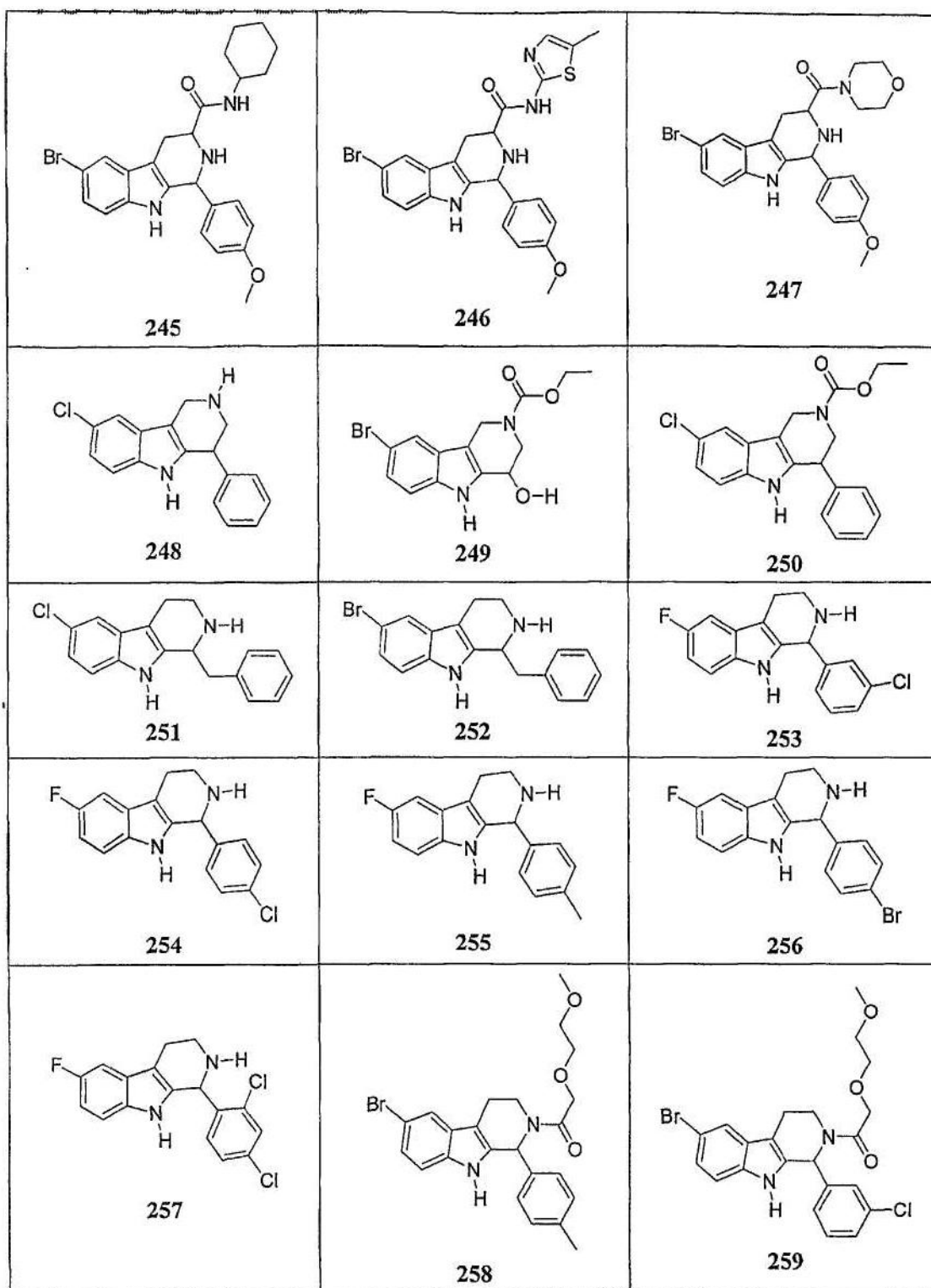
314

 230	 231	 232
 233	 234	 235
 236	 237	 238
 239	 240	 241
 242	 243	 244

315

92317

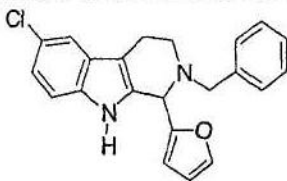
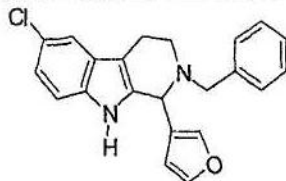
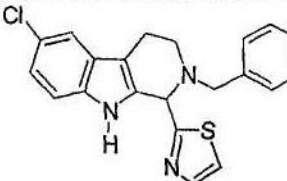
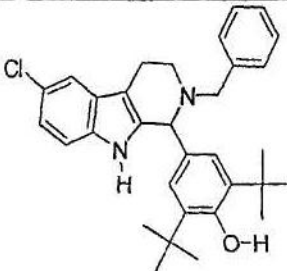
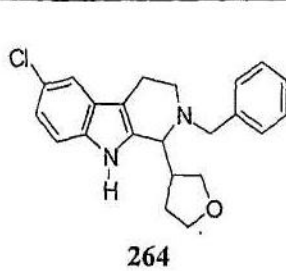
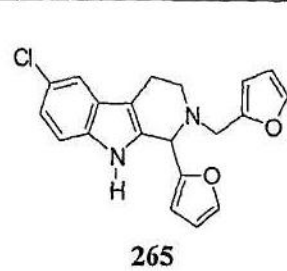
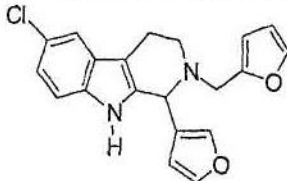

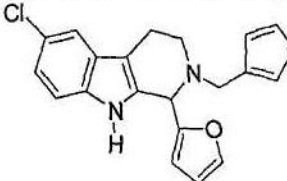
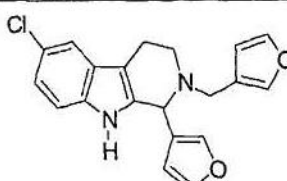
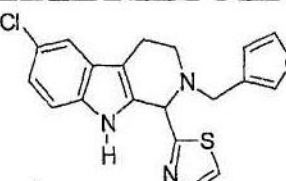
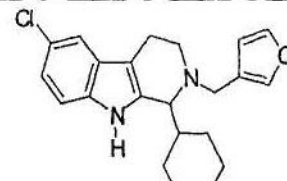
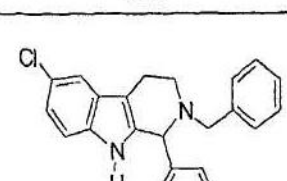
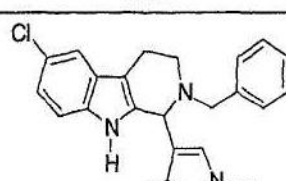
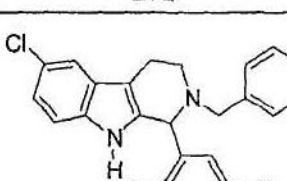
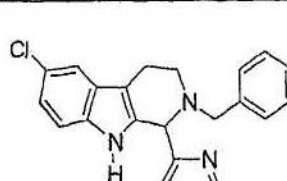
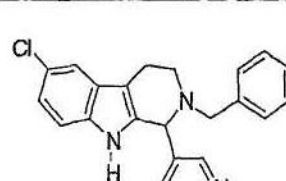
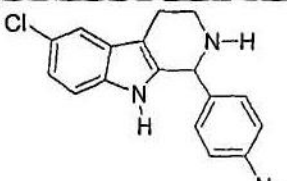
316



317

92317

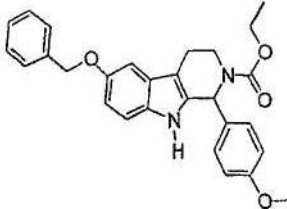
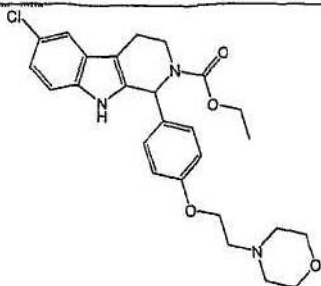
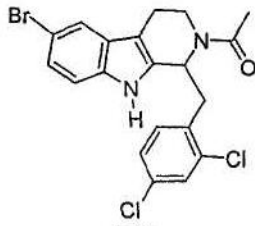
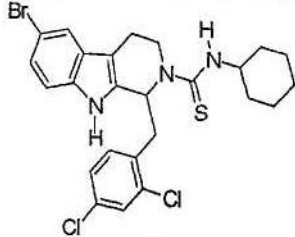
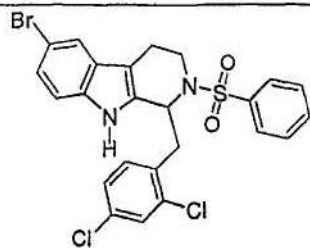
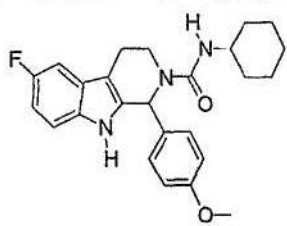
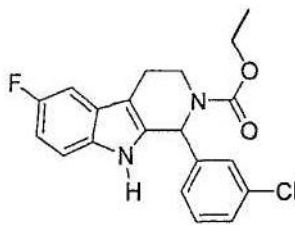
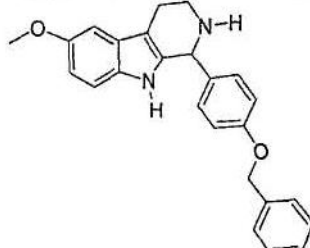
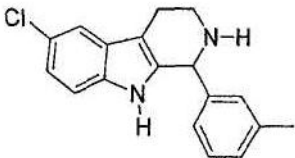
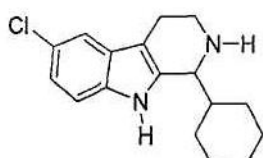
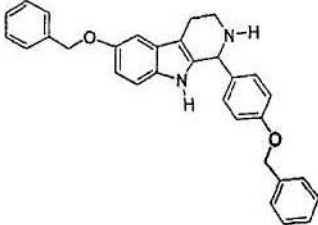
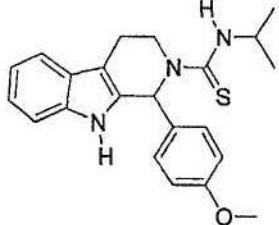
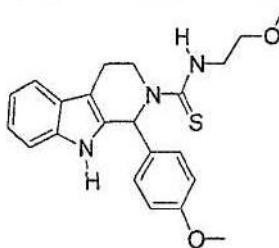
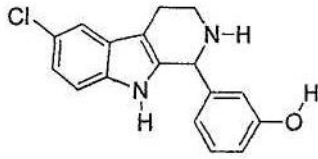
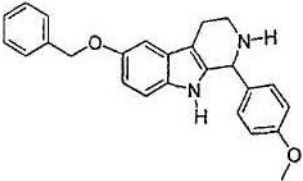
318

 260	 261	 262
 263	 264	 265
 266	 267	 268
 269	 270	 271
 272	 273	 274
 275	 276	 277

319

92317

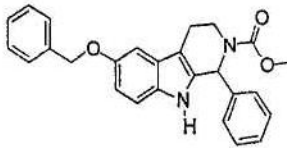
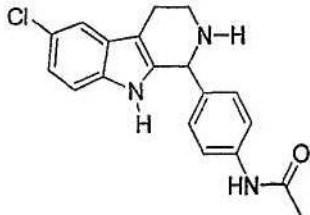
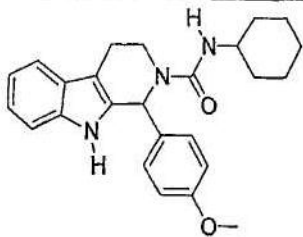
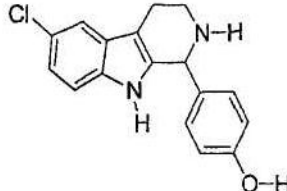

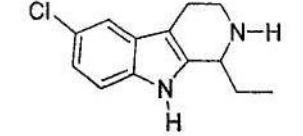
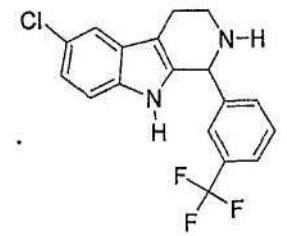
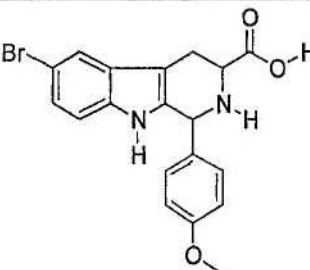
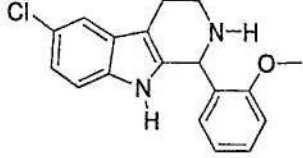
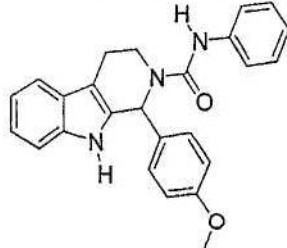
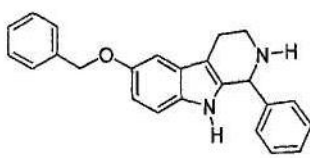
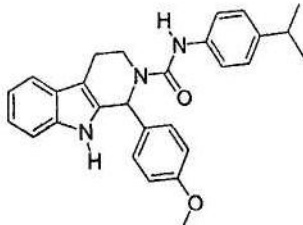
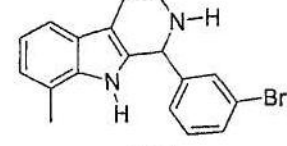
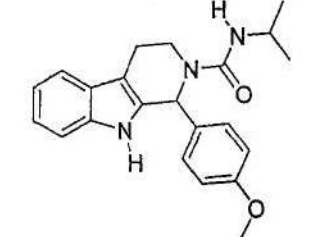
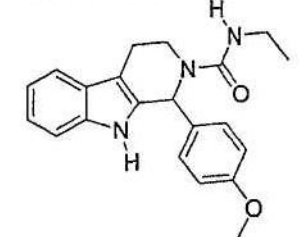
320

 278	 279	 280
 281	 282	 283
 284	 285	 286
 287	 288	 289
 290	 291	 292

321

92317

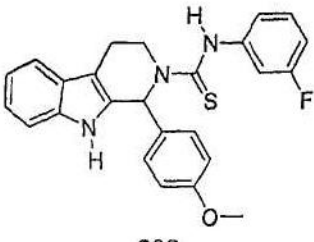
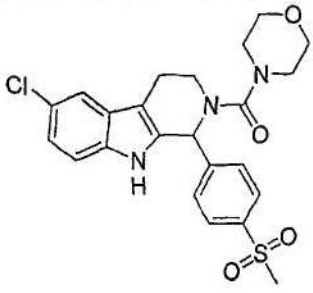
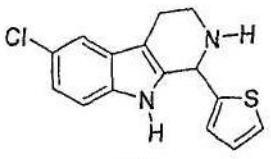
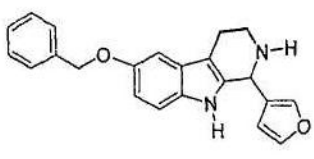
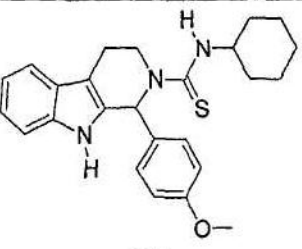
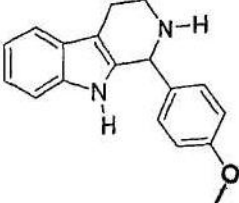


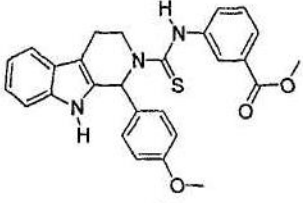
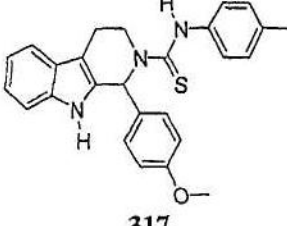
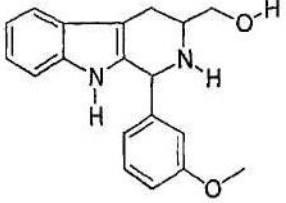

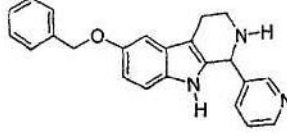
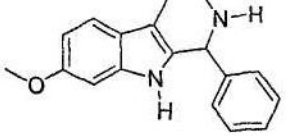
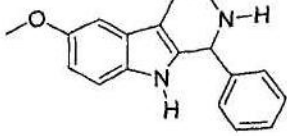
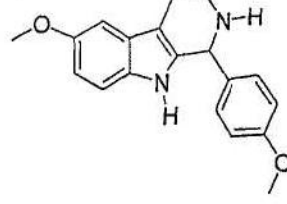
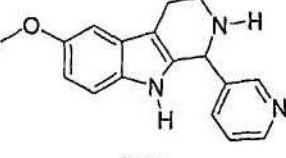
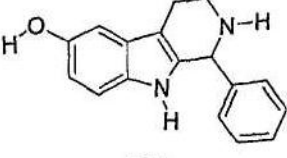
322

 293	 294	 295
 296	 297	 298
 299	 300	 301
 302	 303	 304
 305	 306	 307

323

92317

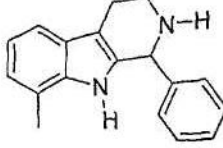
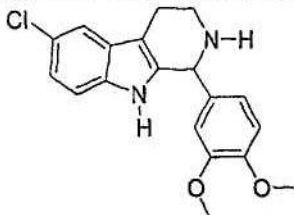
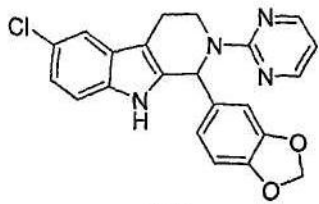
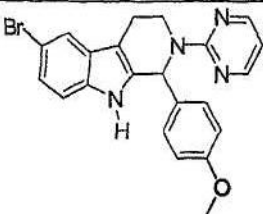
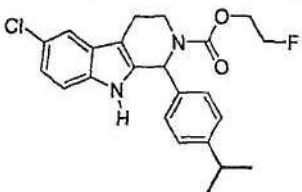
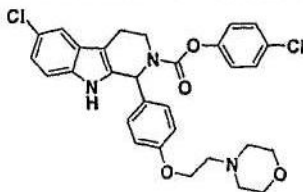
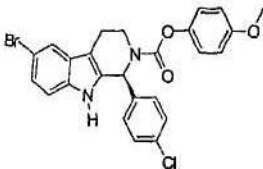
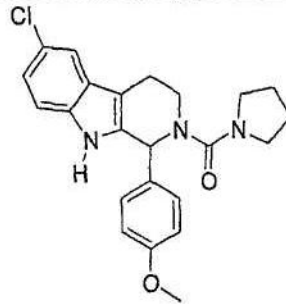
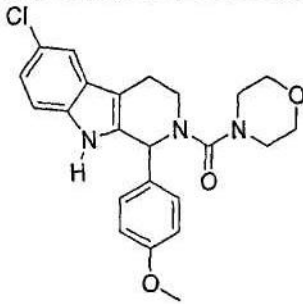
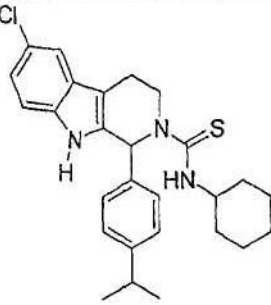
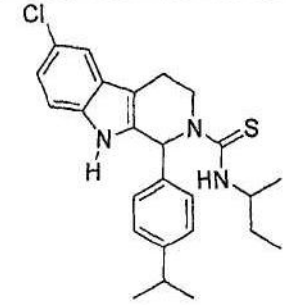
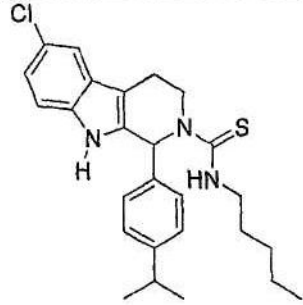
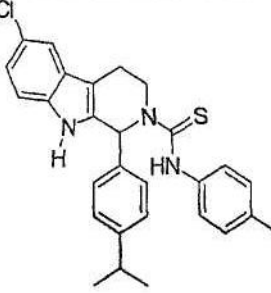
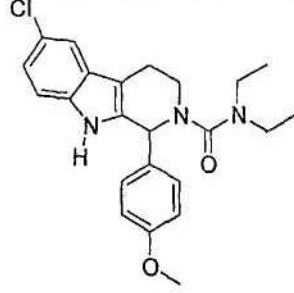
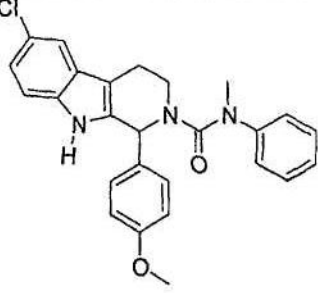
324

 308	 309	 310
 311	 312	 313
 314	 315	 316
 317	 318	 319
 320	 321	 322
 323	 324	 325

325

92317

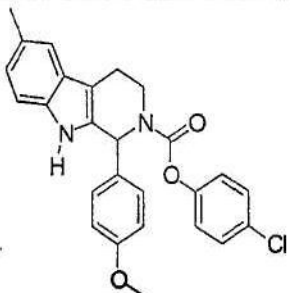
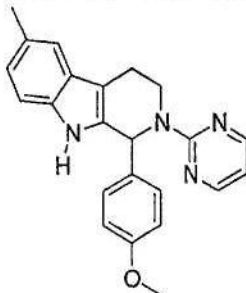
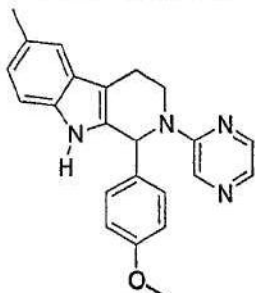
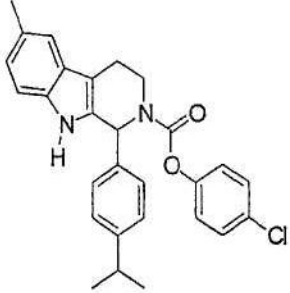
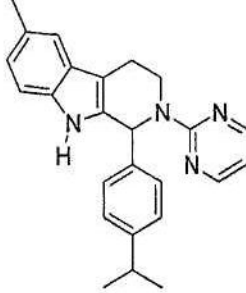
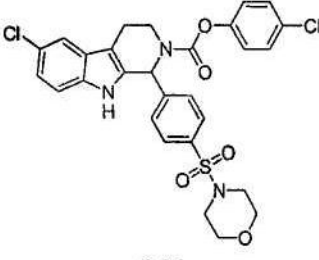
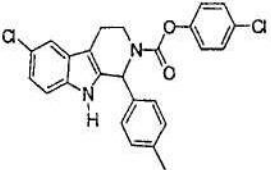
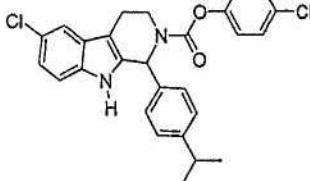
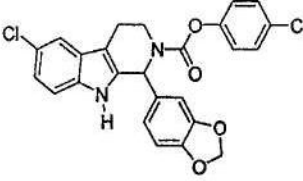
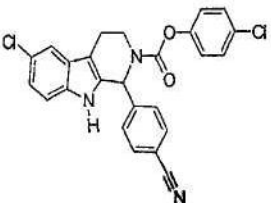
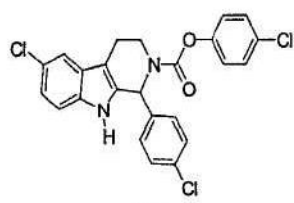
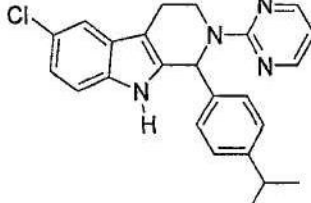
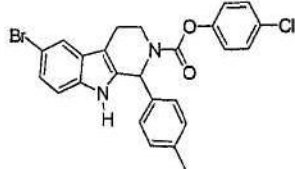
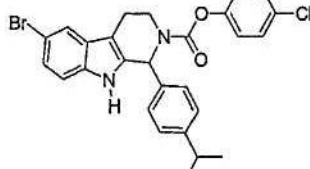
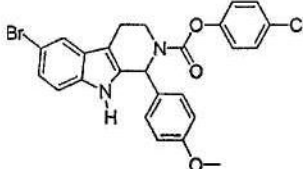
326

 326	 327	 328
 329	 330	 331
 332	 333	 334
 335	 336	 337
 338	 339	 340

327

92317

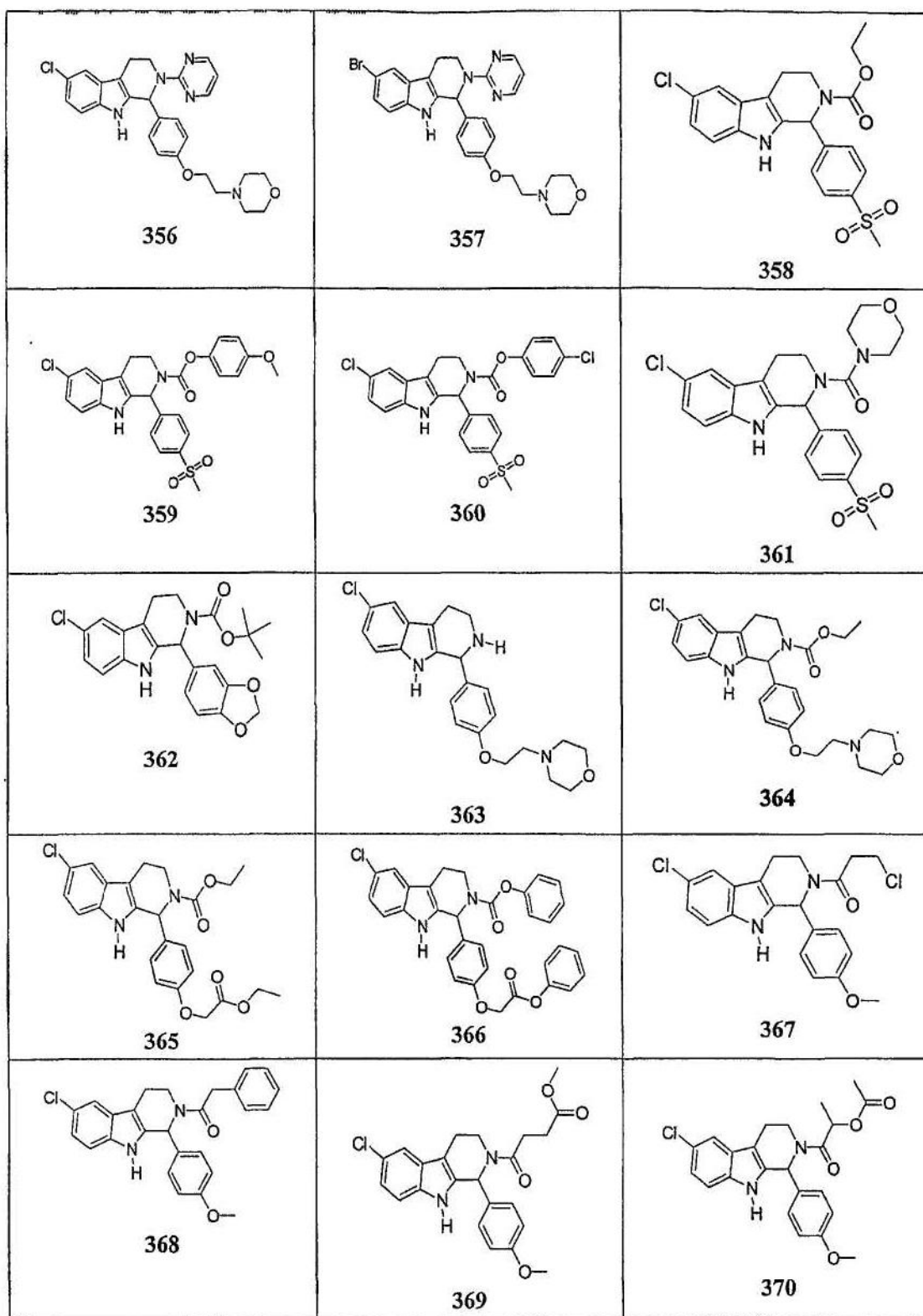
328

 341	 342	 343
 344	 345	 346
 347	 348	 349
 350	 351	 352
 353	 354	 355

329

92317

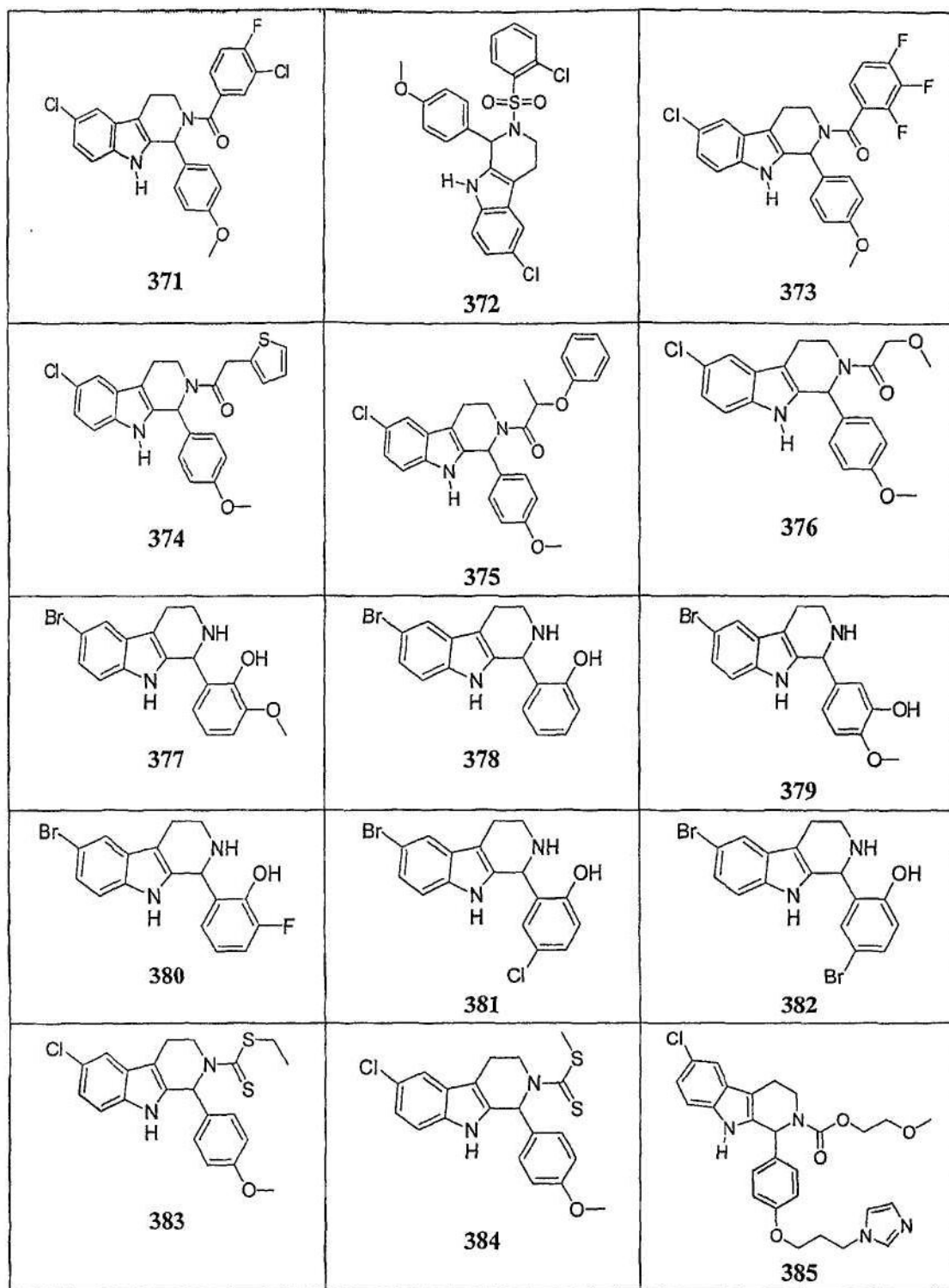
330



331

92317

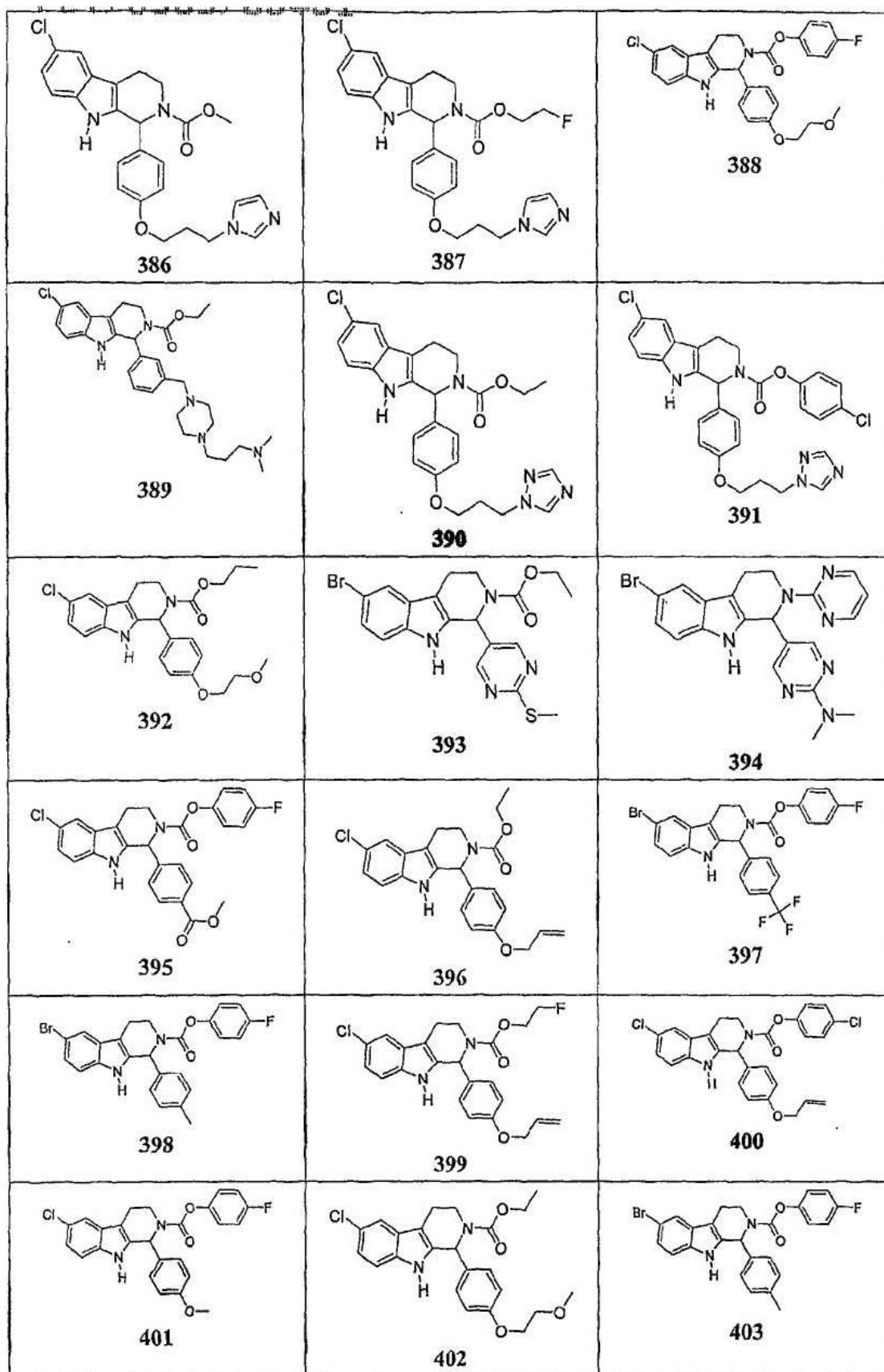
332



333

92317

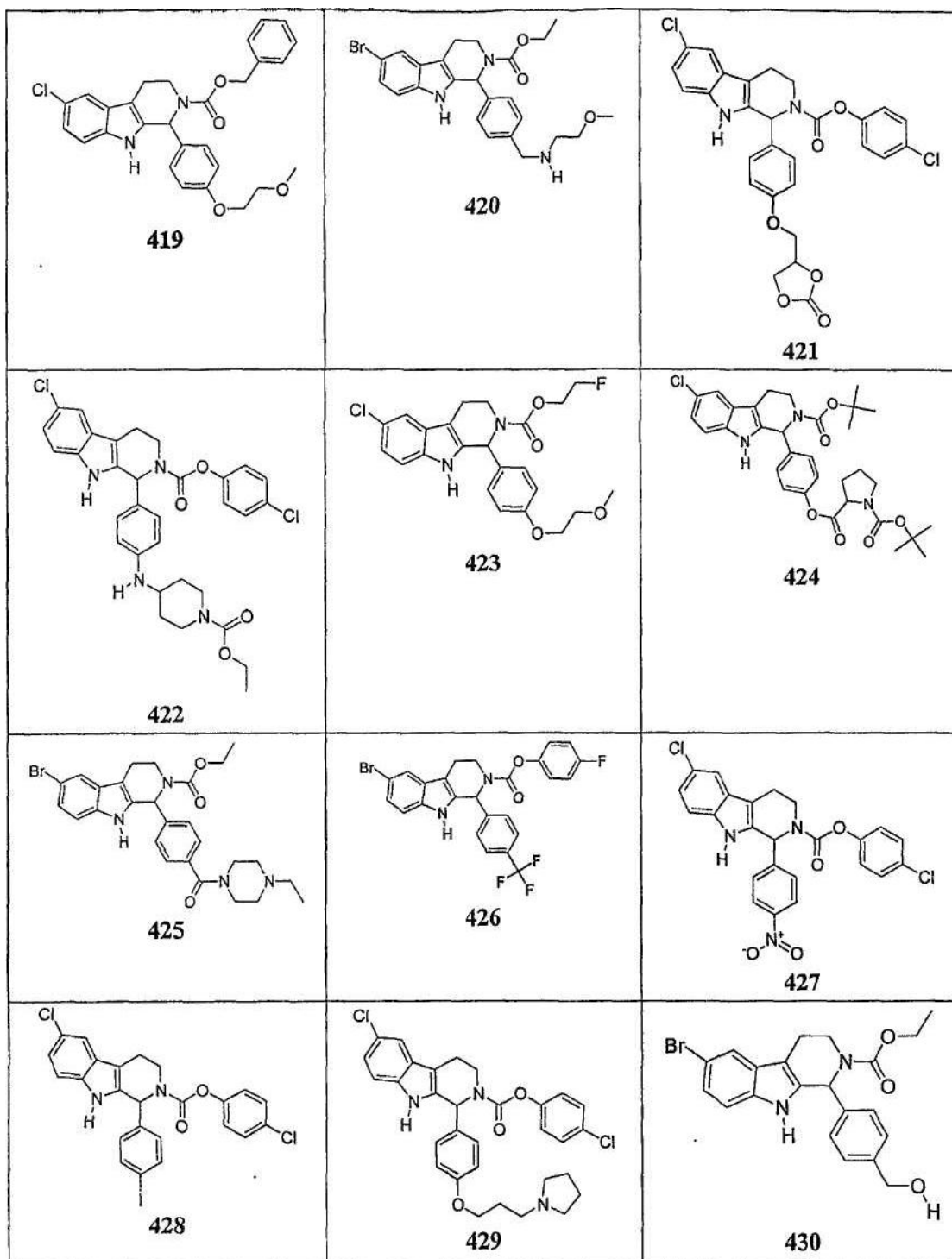
334



335

92317

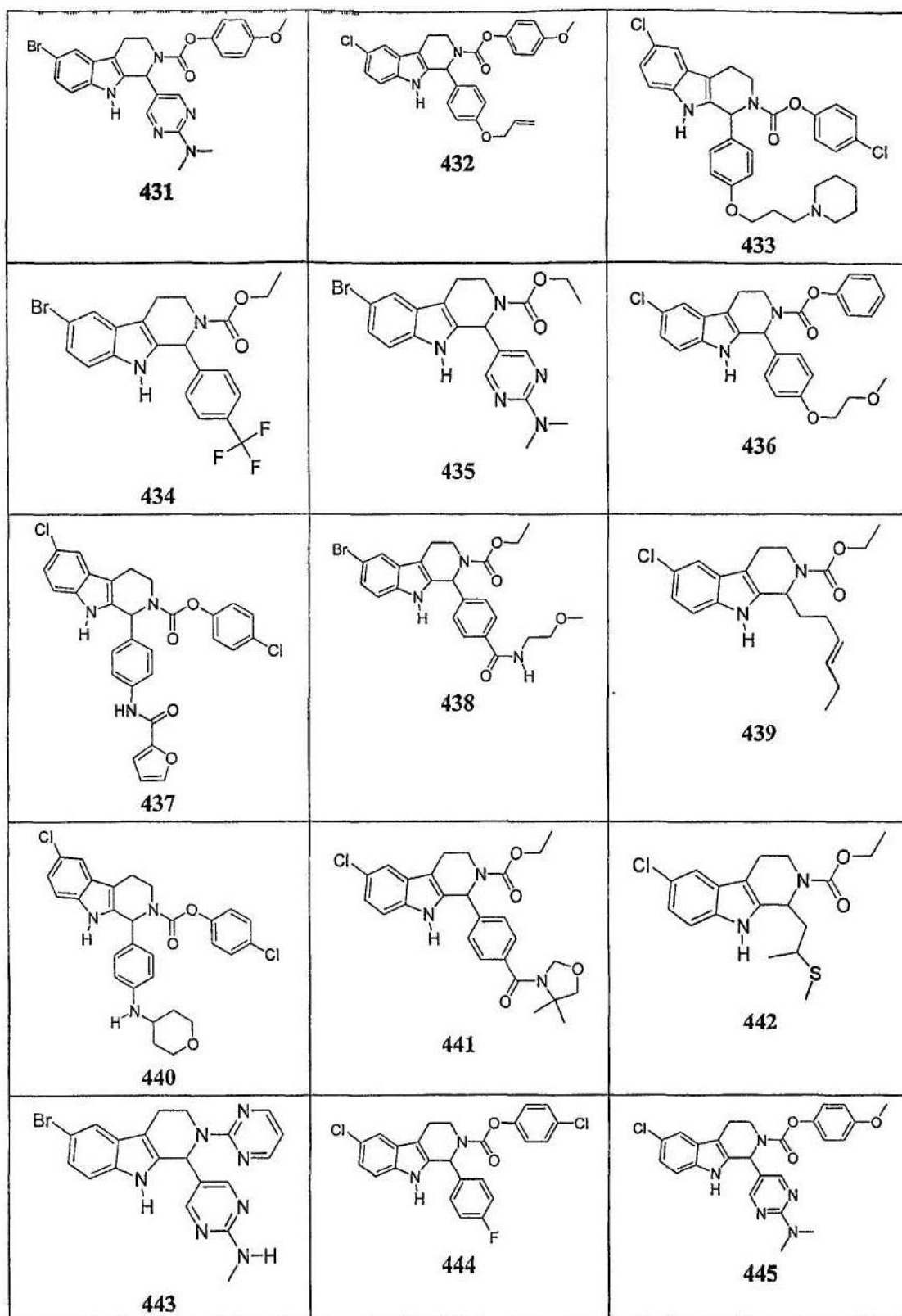
336



337

92317

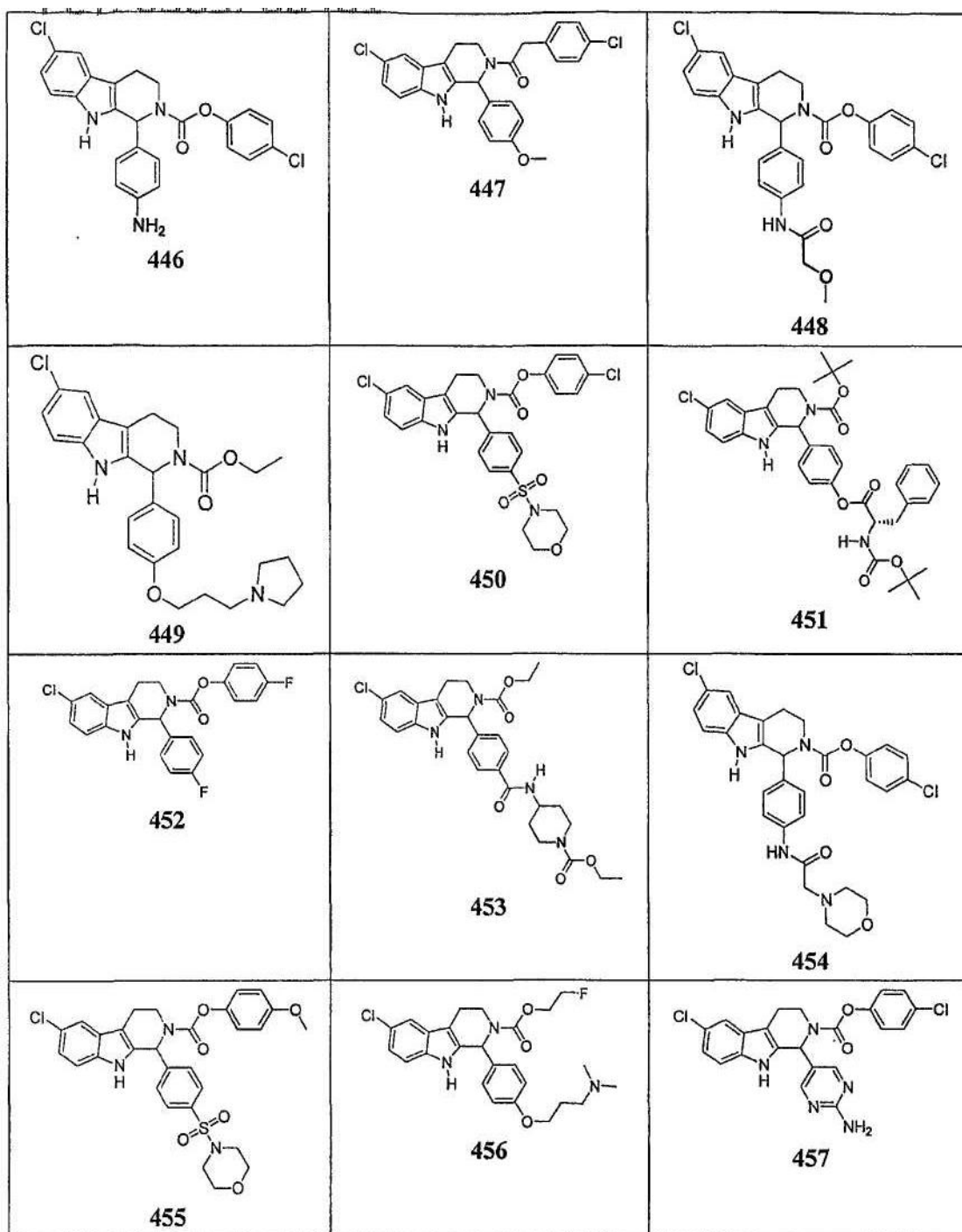
338



339

92317

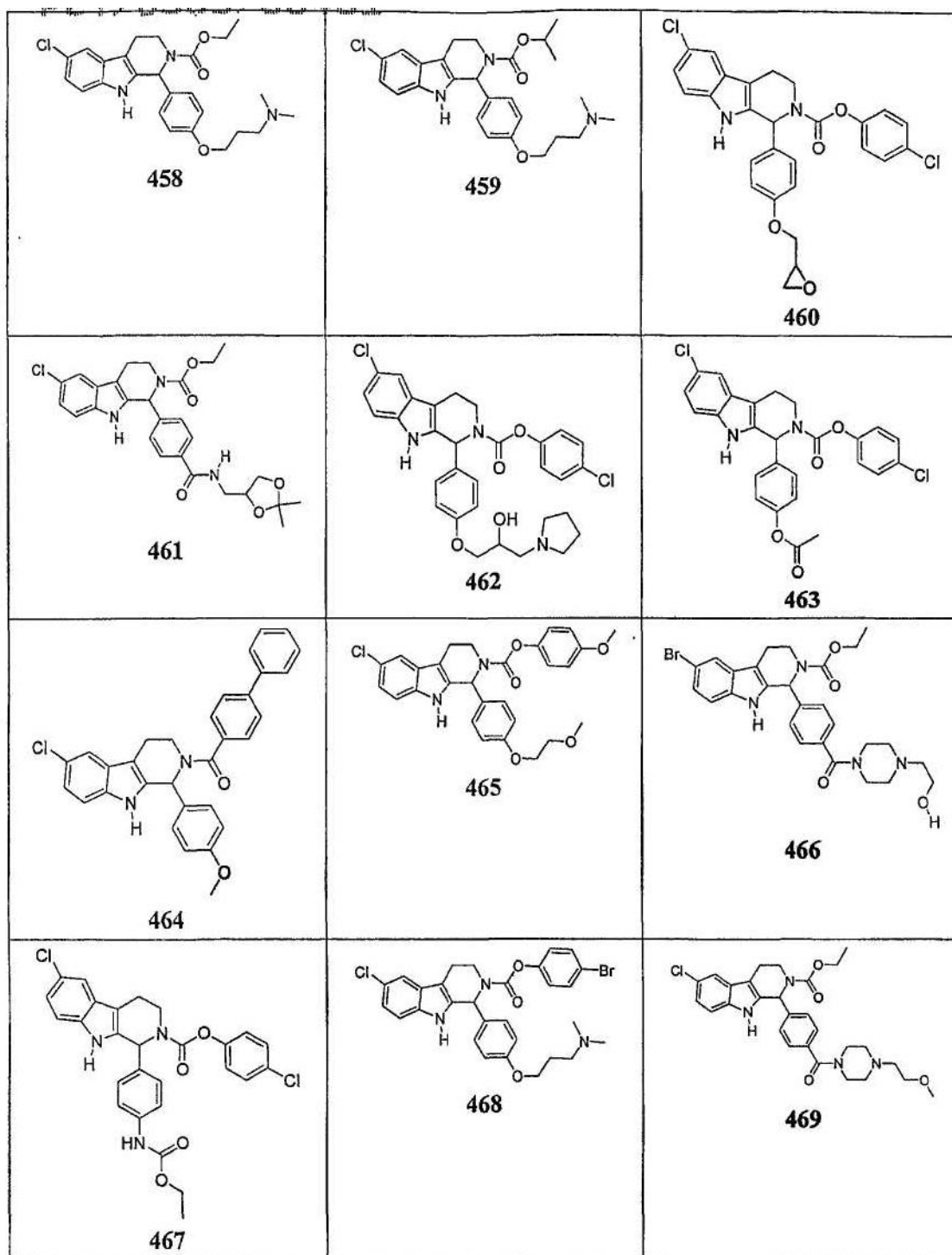
340



341

92317

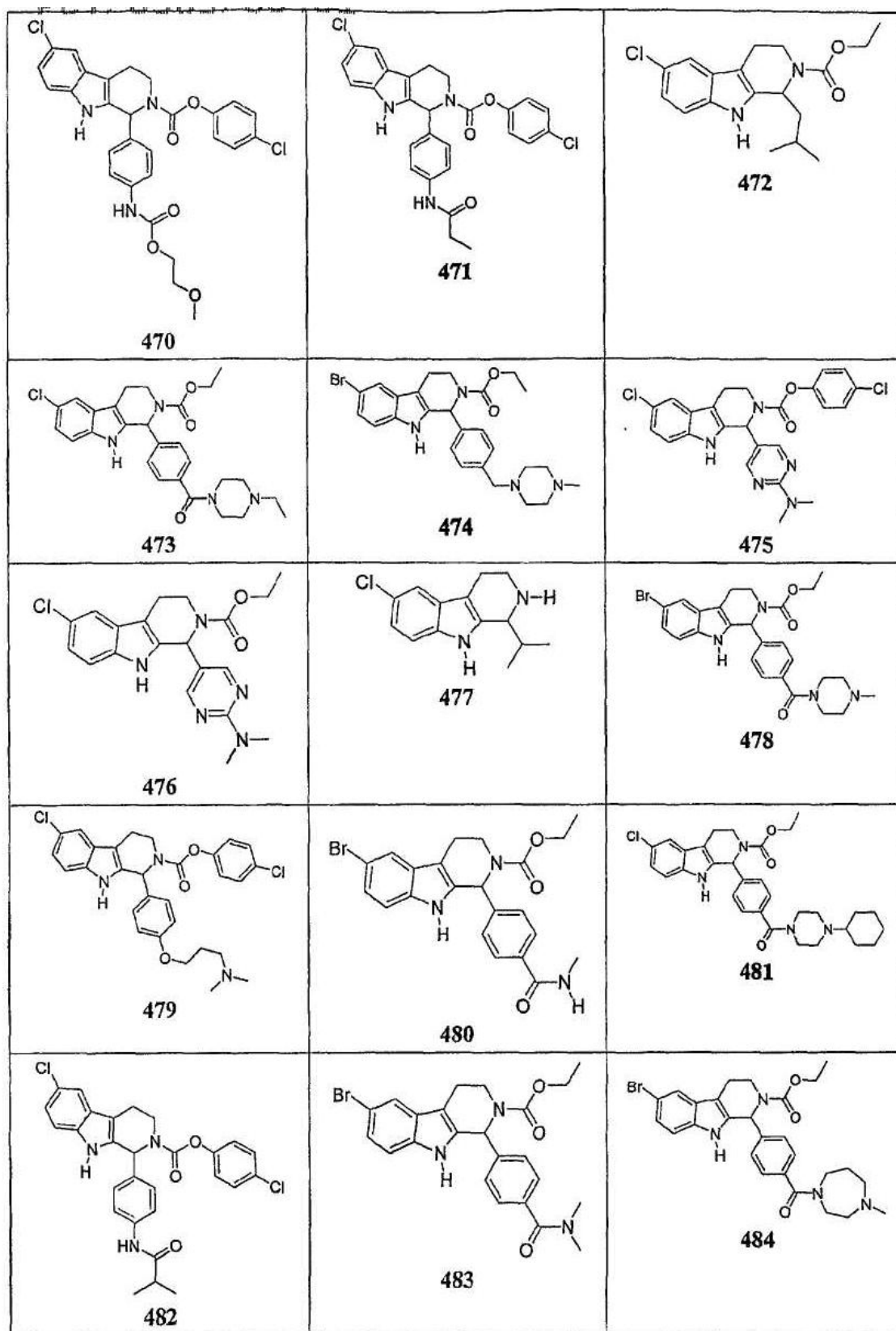
342



343

92317

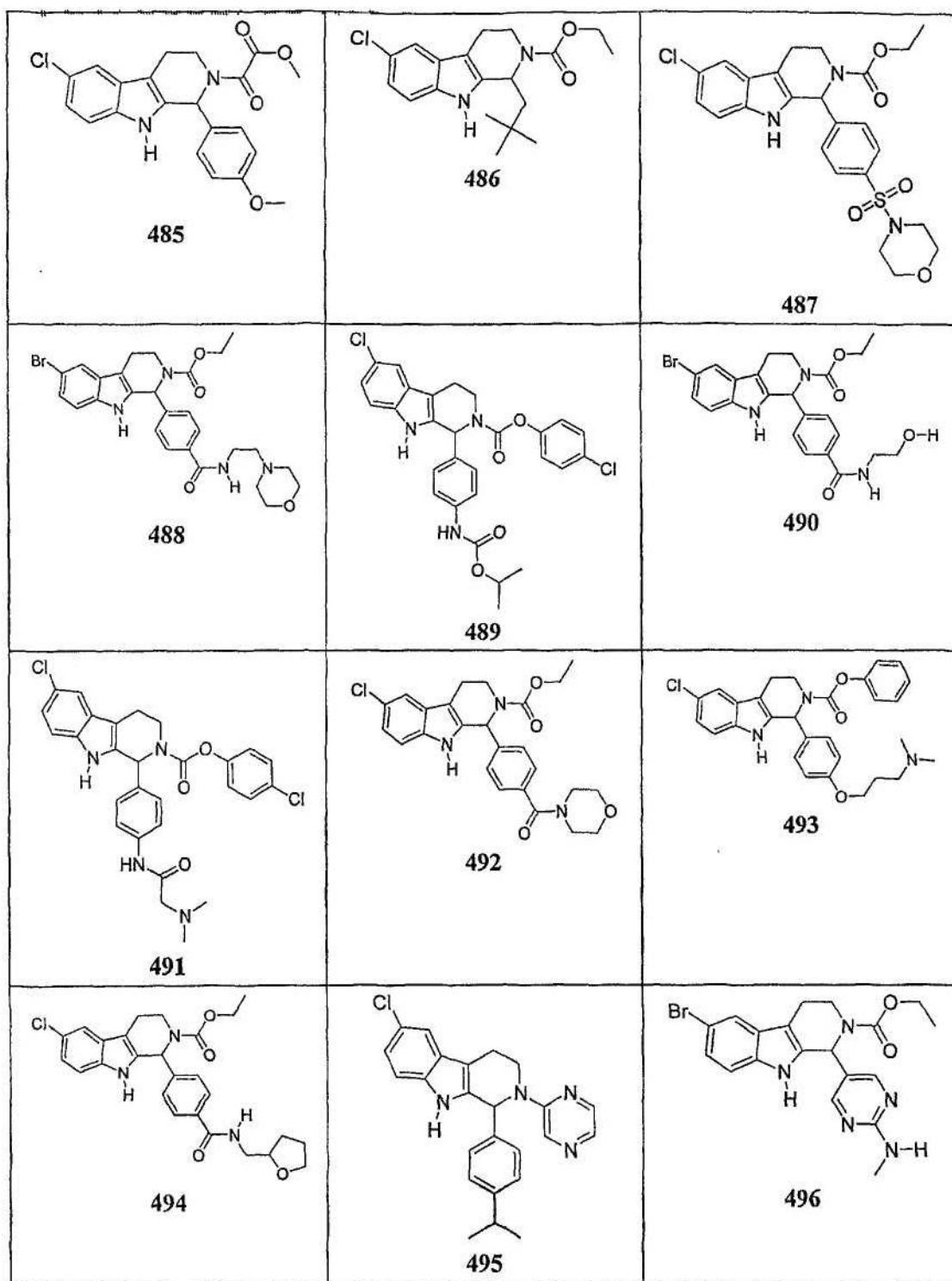
344



345

92317

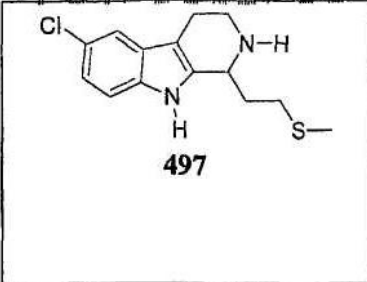
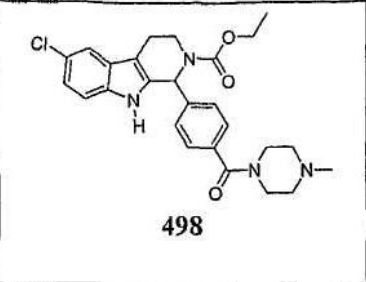
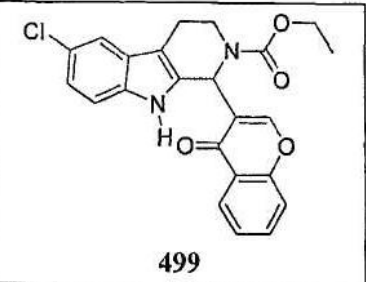
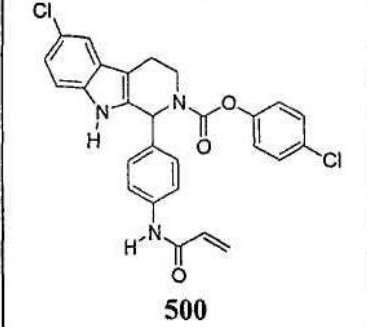
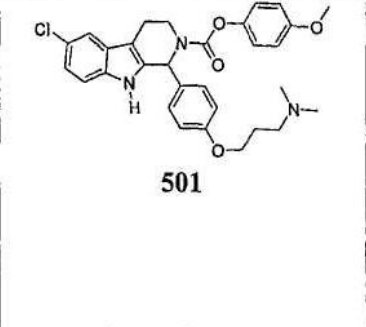
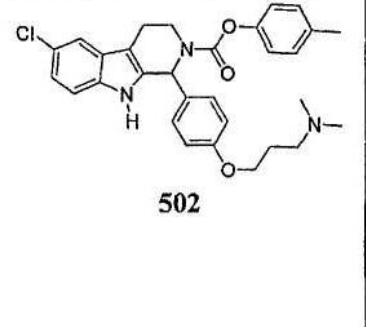
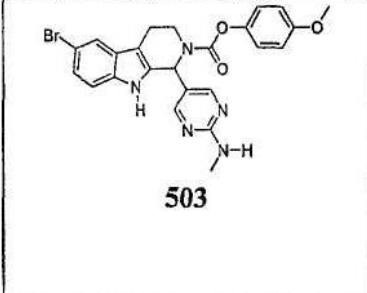
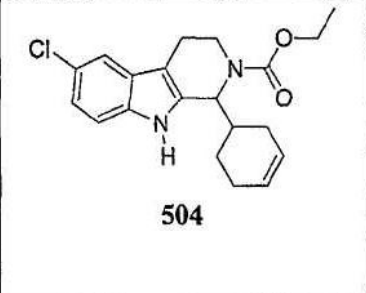
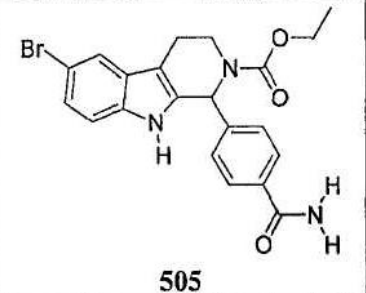
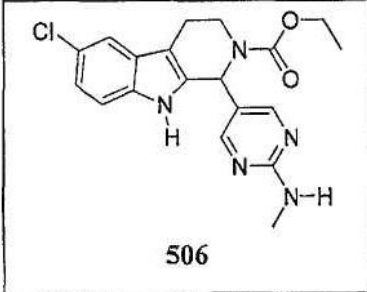
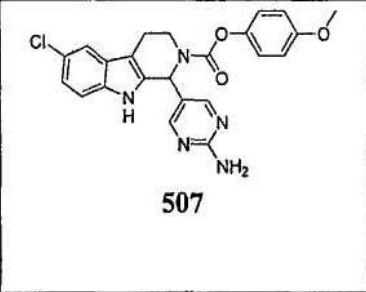
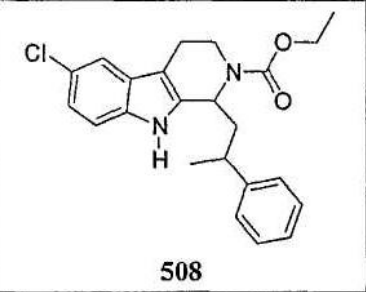
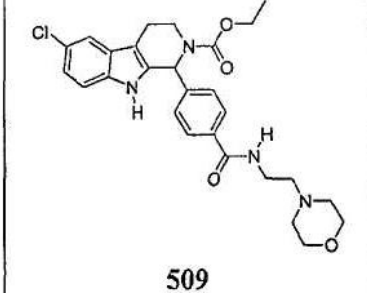
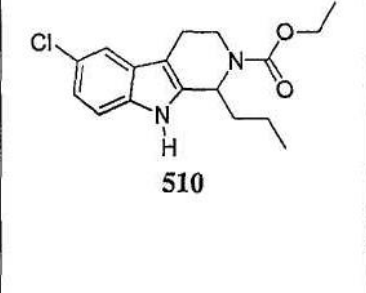
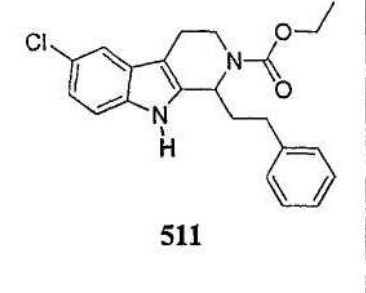
346



347

92317

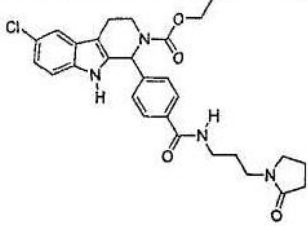
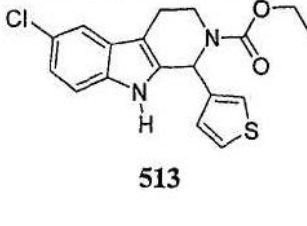
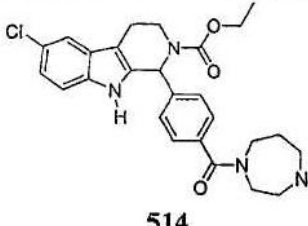
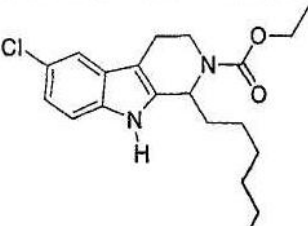
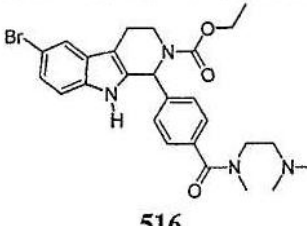
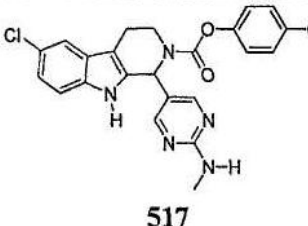
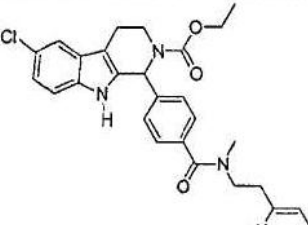
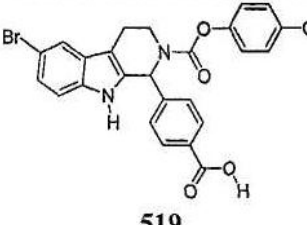
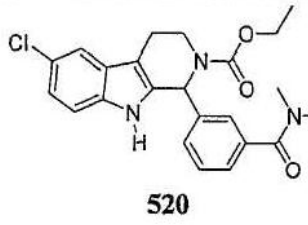
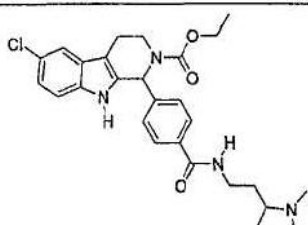
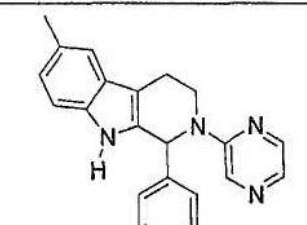
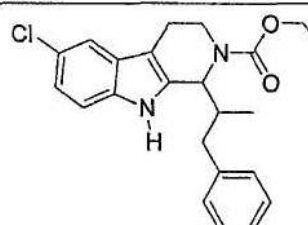
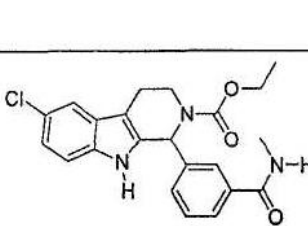
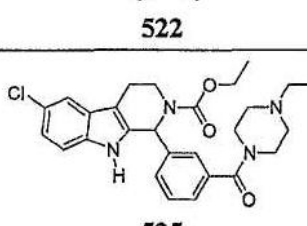
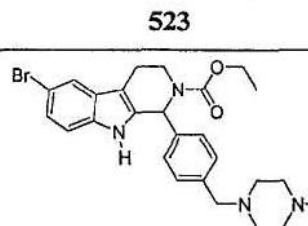
348

 <p>497</p>	 <p>498</p>	 <p>499</p>
 <p>500</p>	 <p>501</p>	 <p>502</p>
 <p>503</p>	 <p>504</p>	 <p>505</p>
 <p>506</p>	 <p>507</p>	 <p>508</p>
 <p>509</p>	 <p>510</p>	 <p>511</p>

349

92317

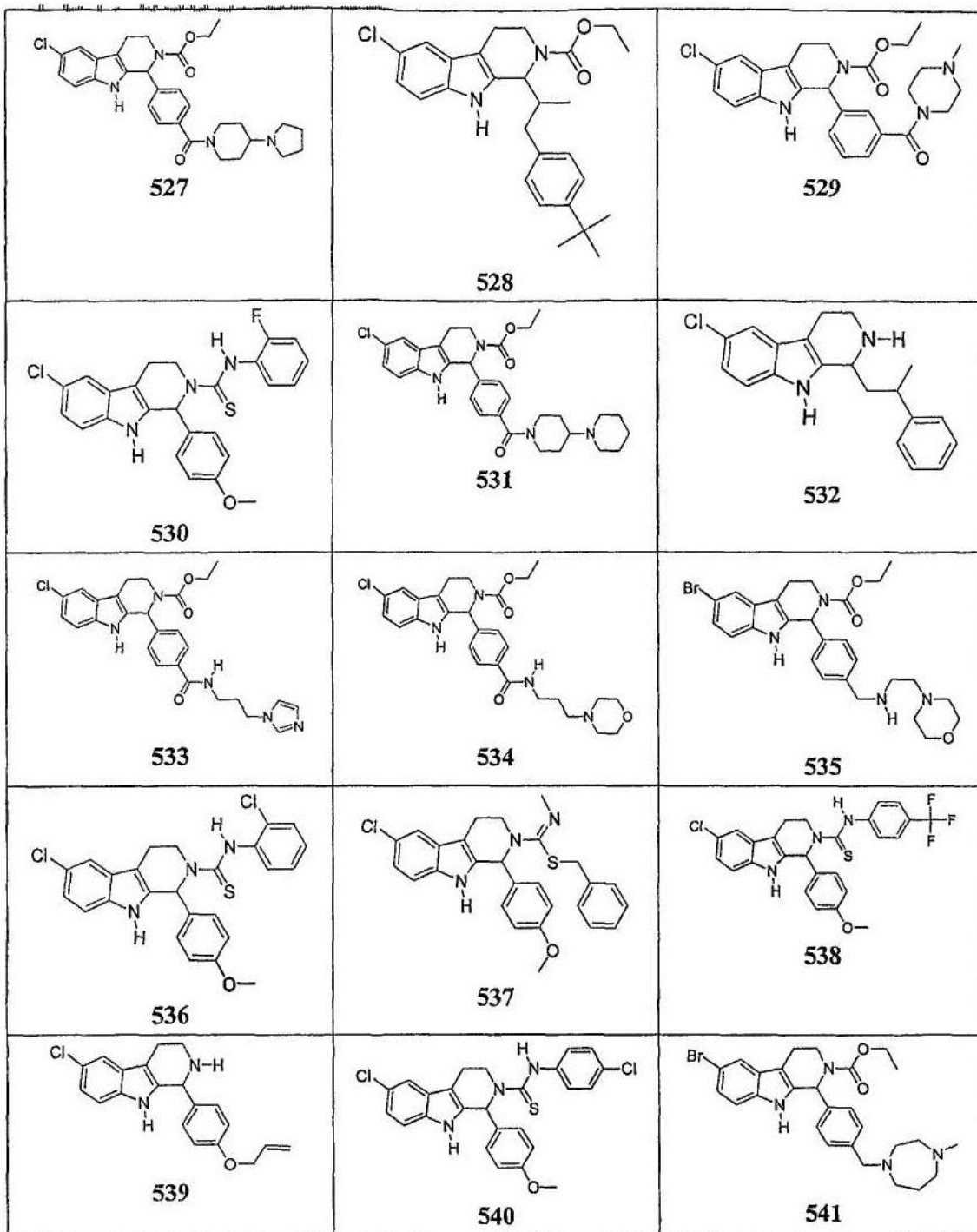
350

 512	 513	 514
 515	 516	 517
 518	 519	 520
 521	 522	 523
 524	 525	 526

351

92317

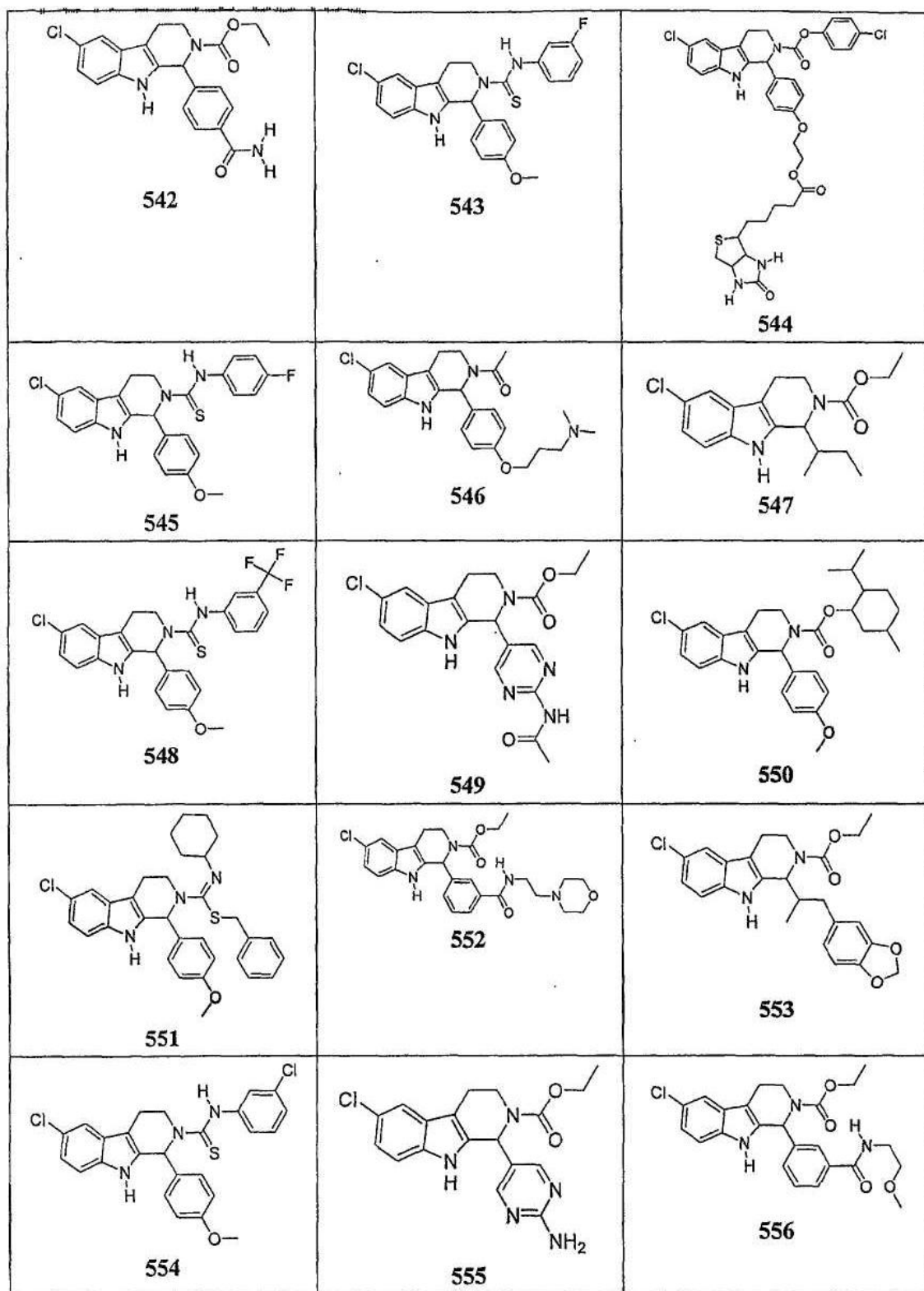
352



353

92317

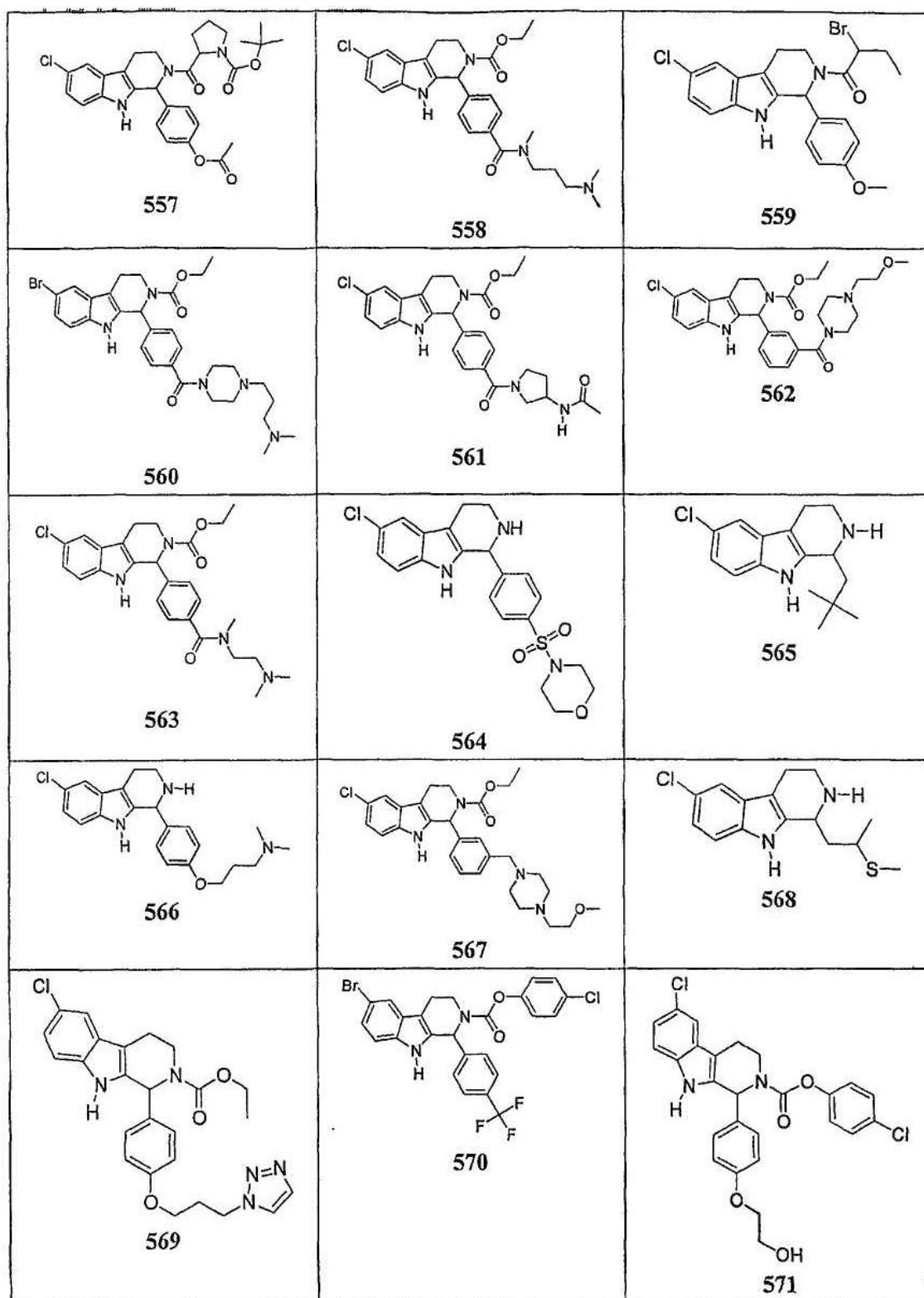
354



355

92317

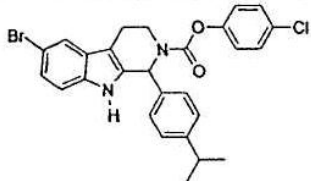
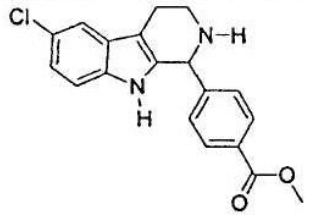
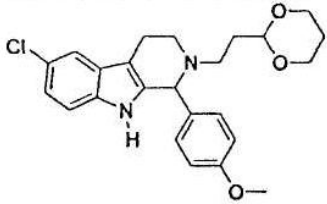
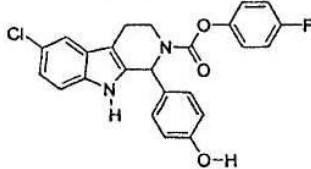
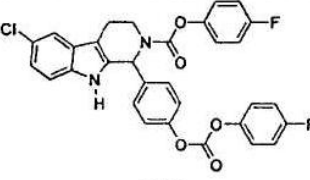
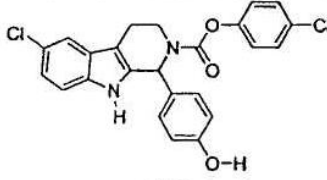
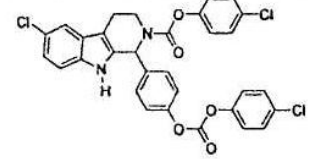
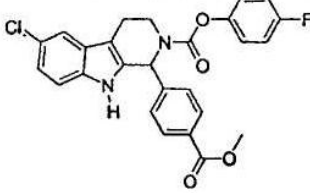
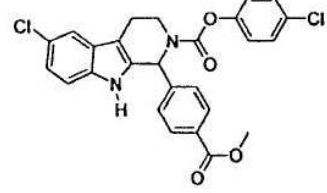
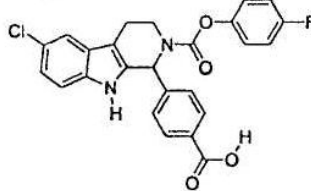
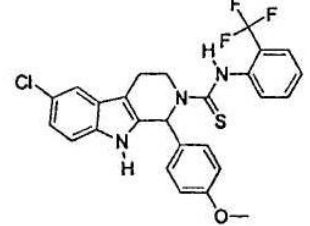
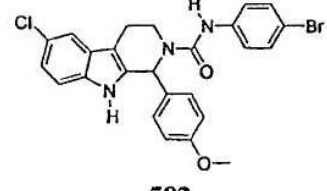
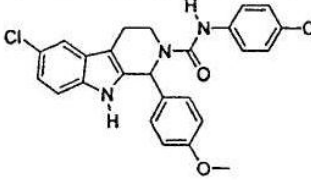
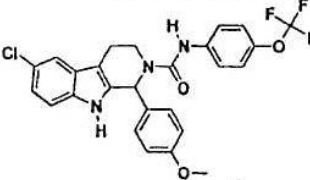
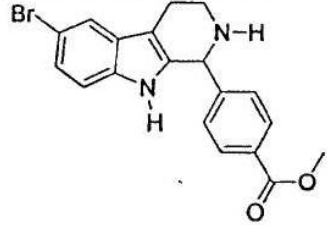
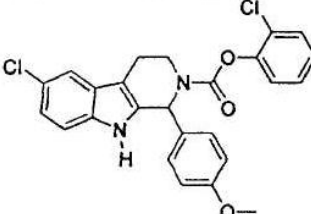
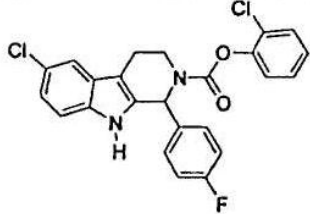
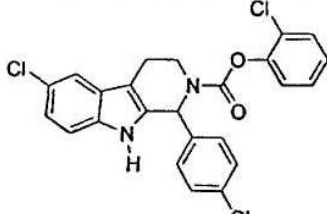
356



357

92317

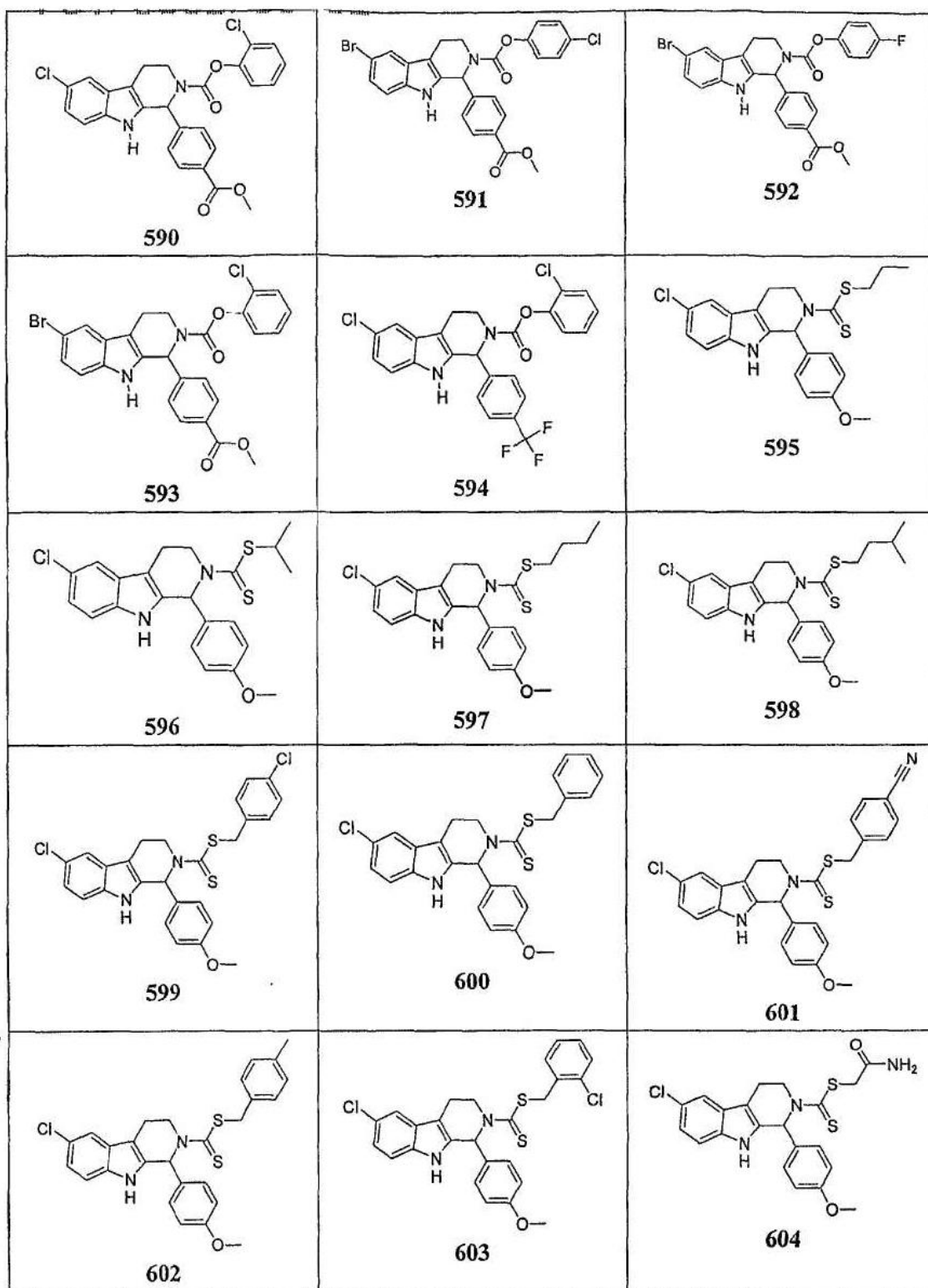
358

 572	 573	 574
 575	 576	 577
 578	 579	 580
 581	 582	 583
 584	 585	 586
 587	 588	 589

359

92317

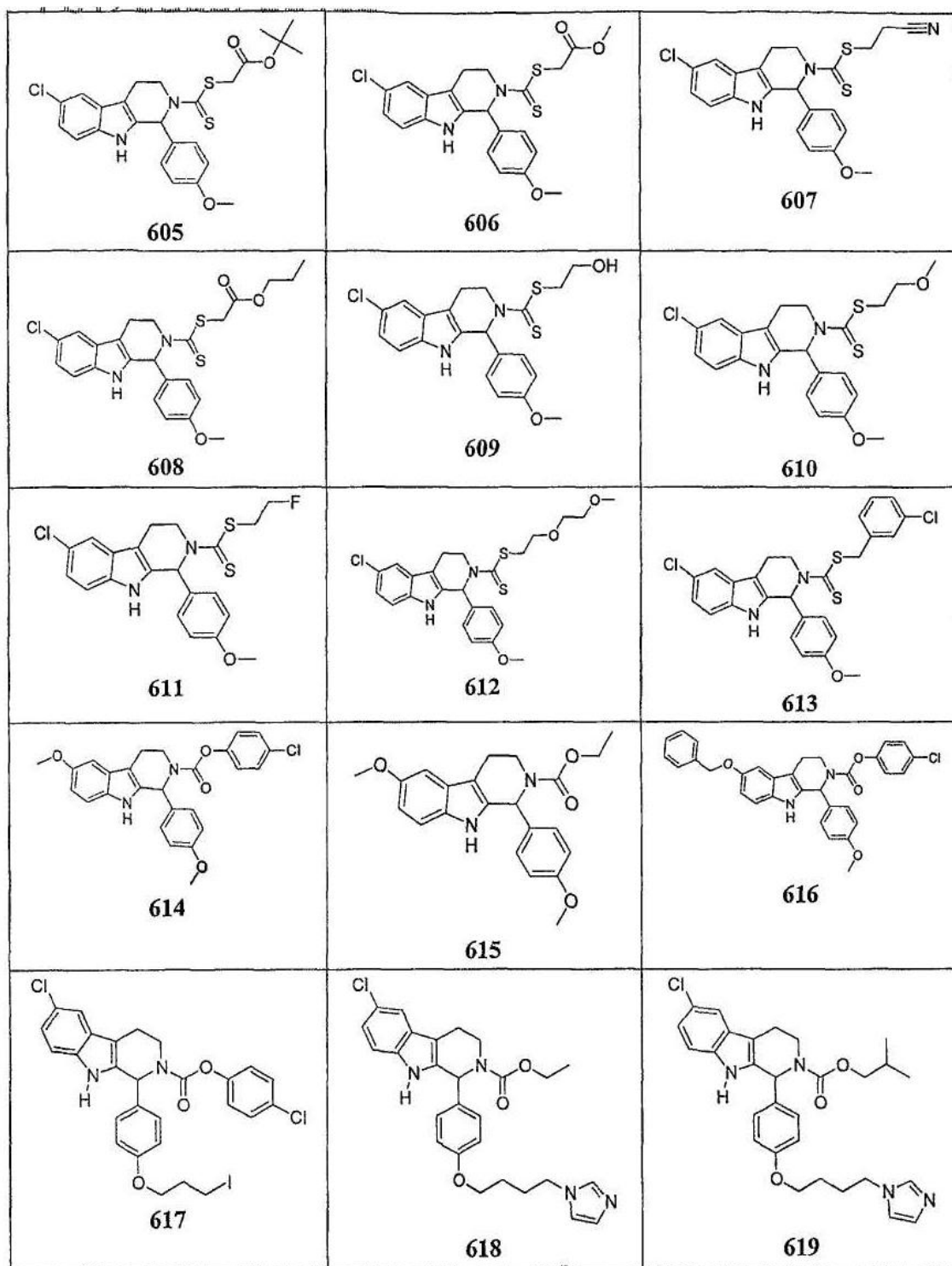
360



361

92317

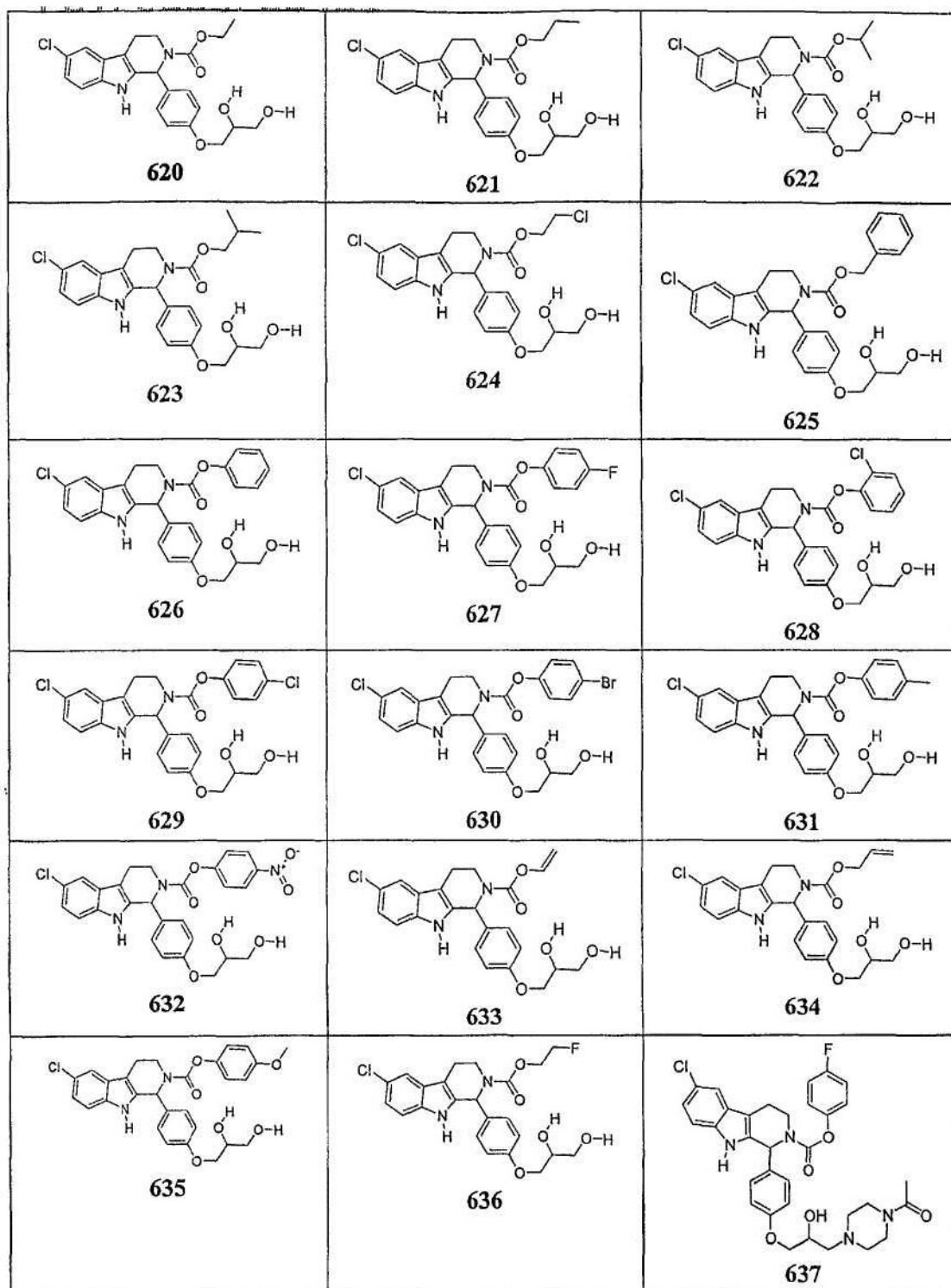
362



363

92317

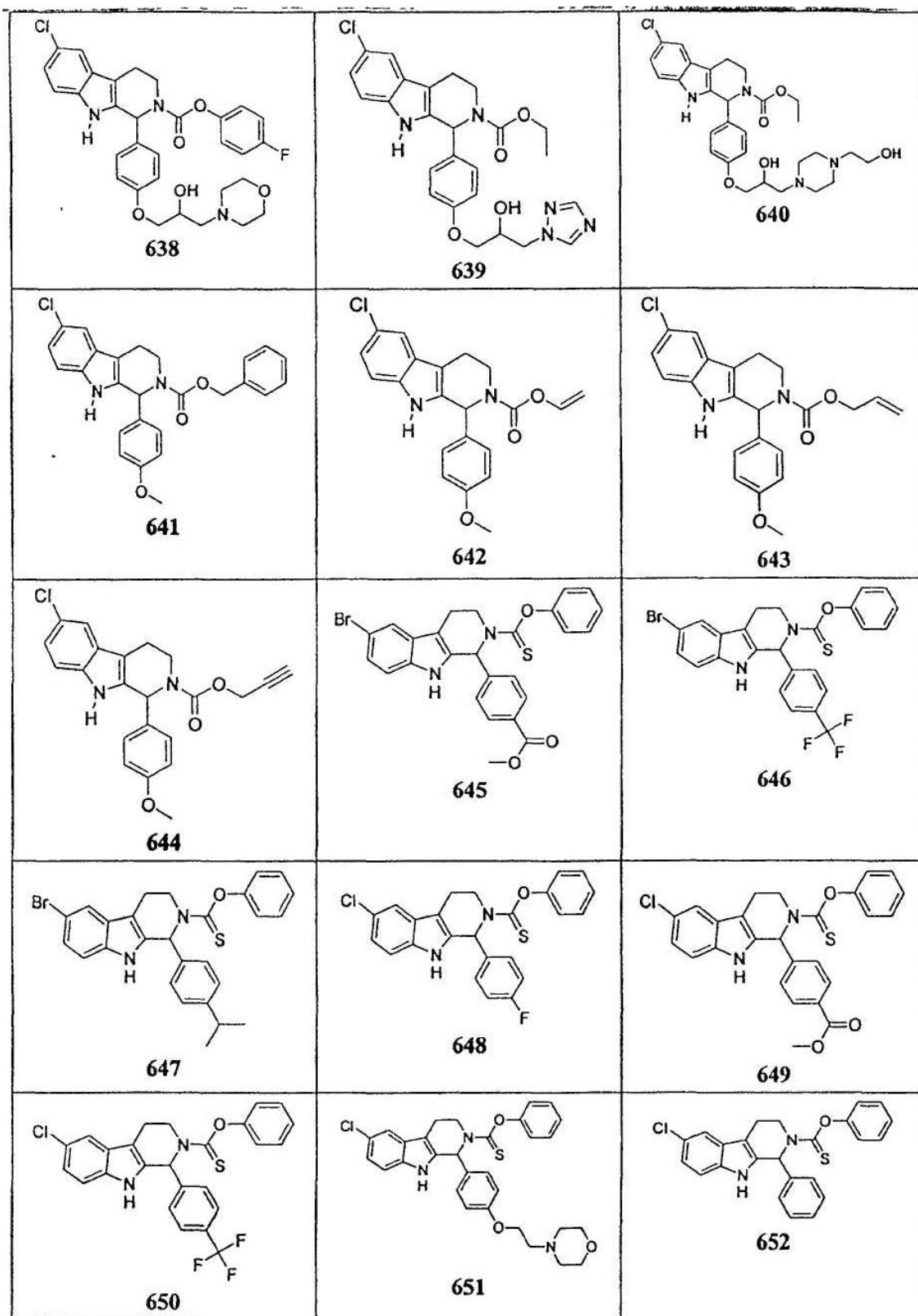
364



365

92317

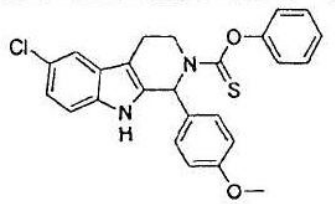
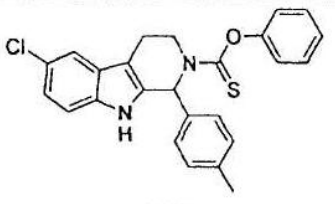
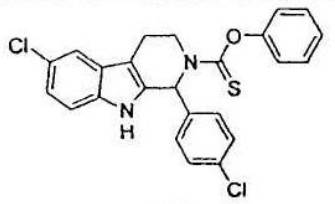
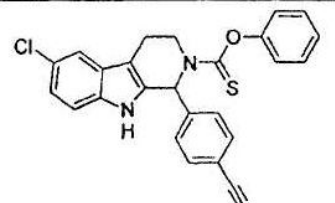
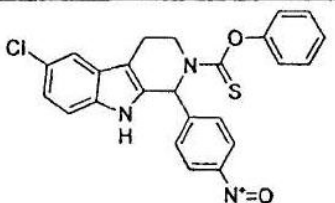
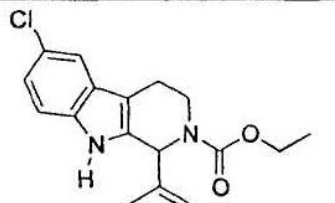
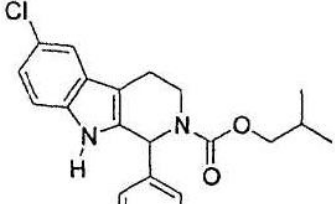
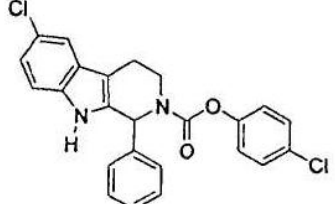
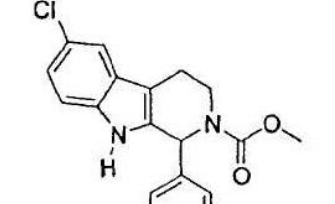

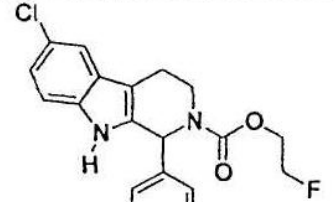
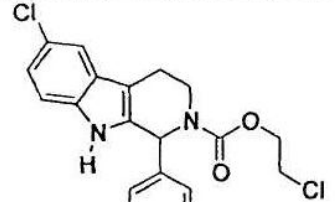
366



367

92317

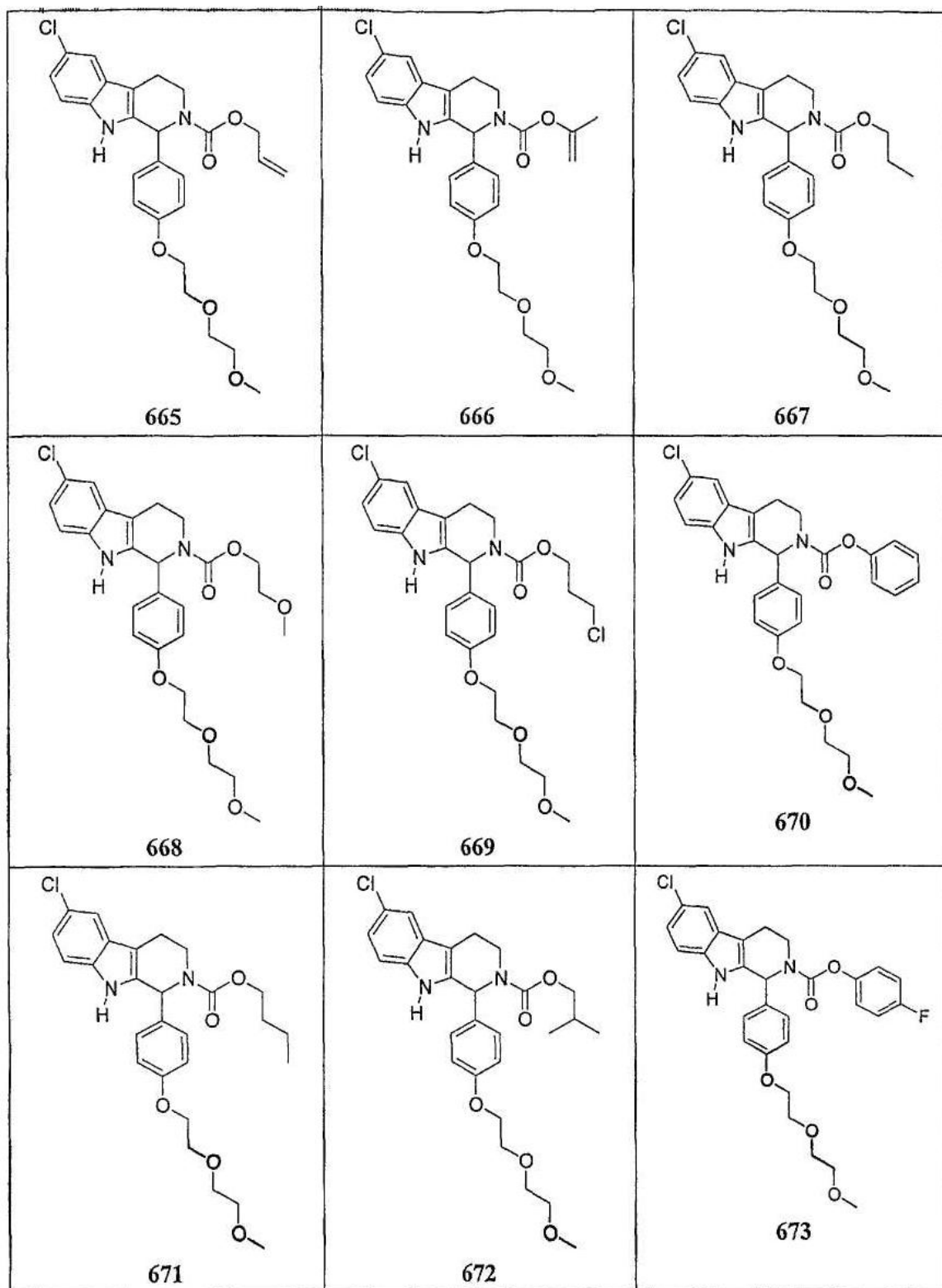
368

 653	 654	 655
 656	 657	 658
 659	 660	 661
 662	 663	 664

369

92317

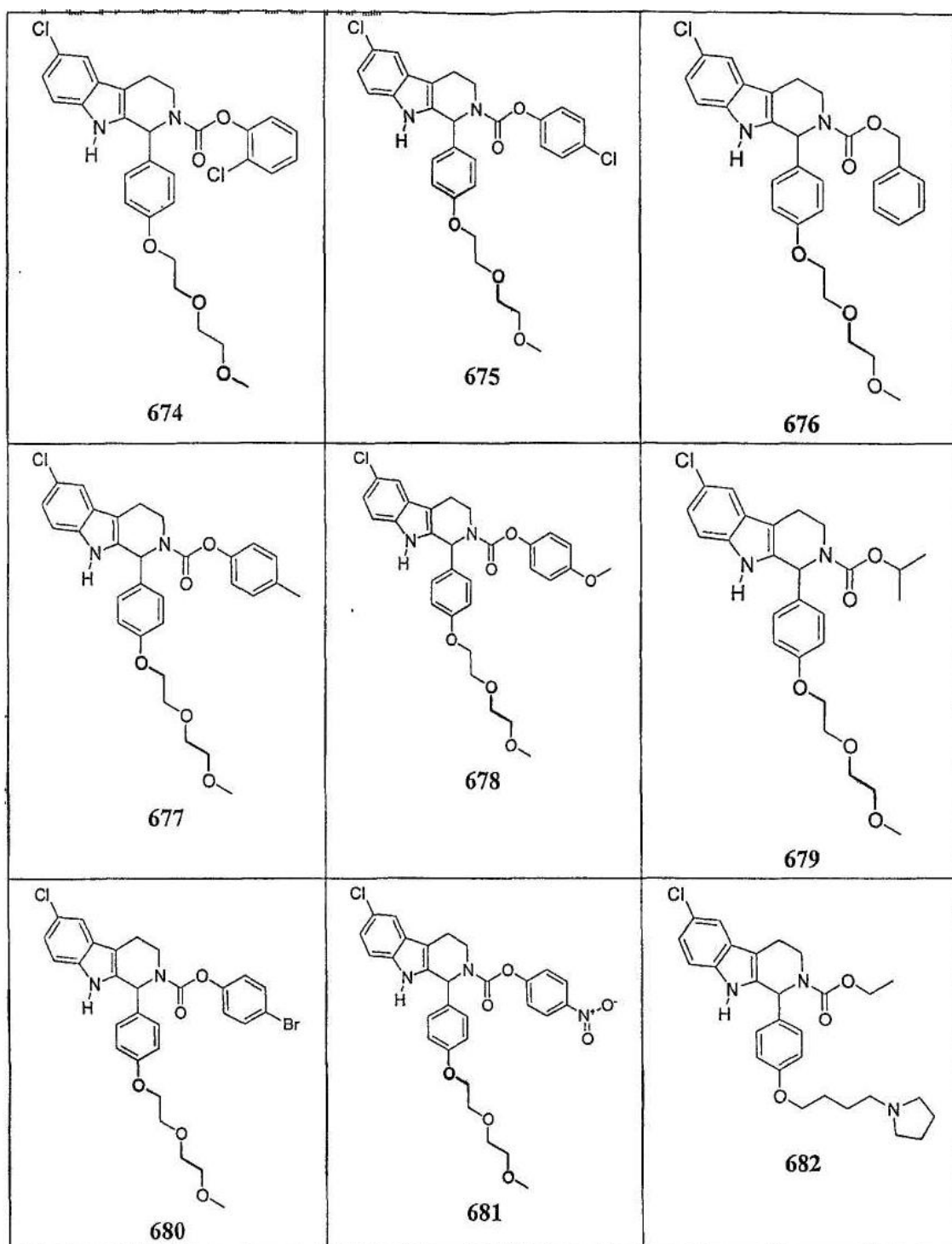
370



371

92317

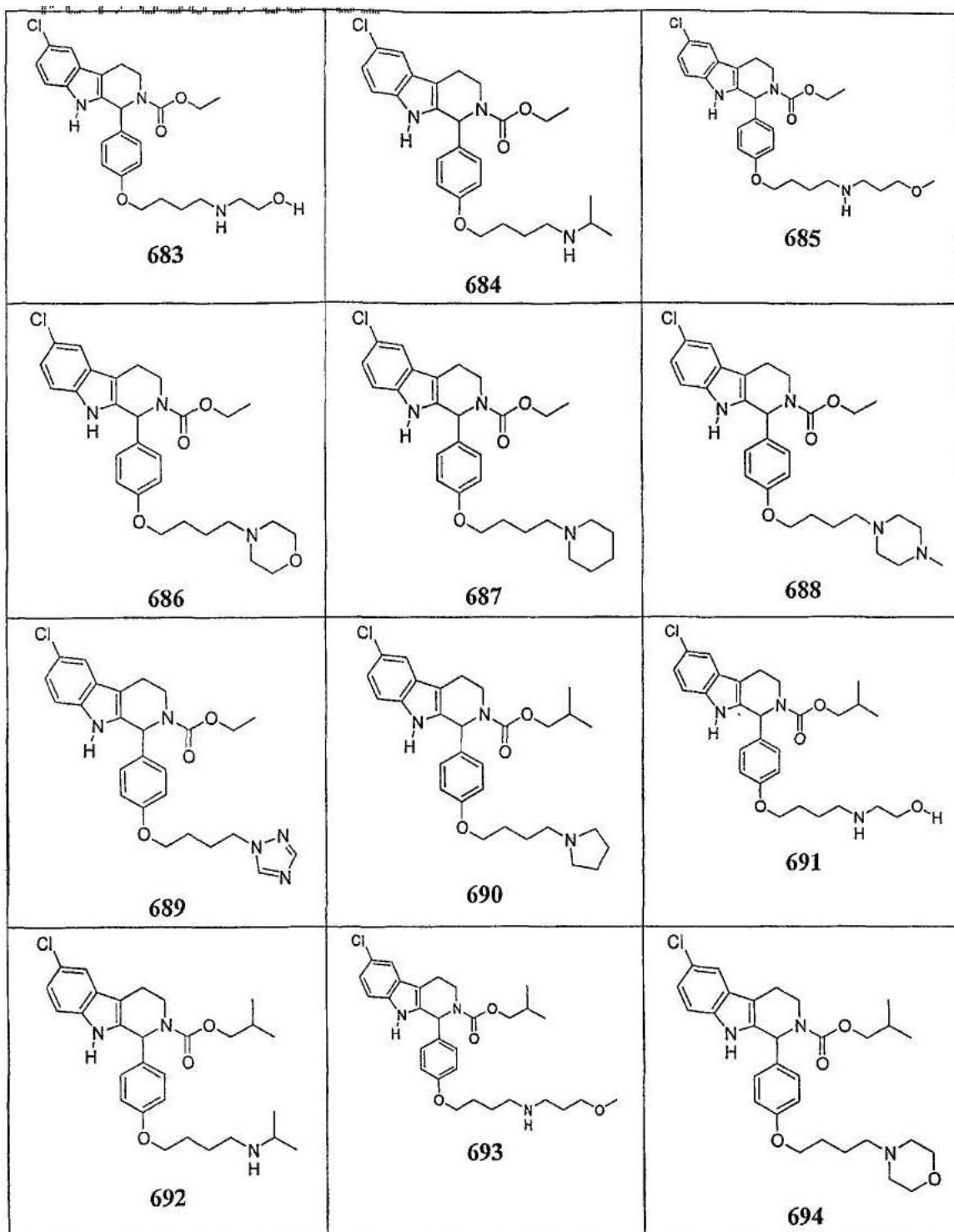
372



373

92317

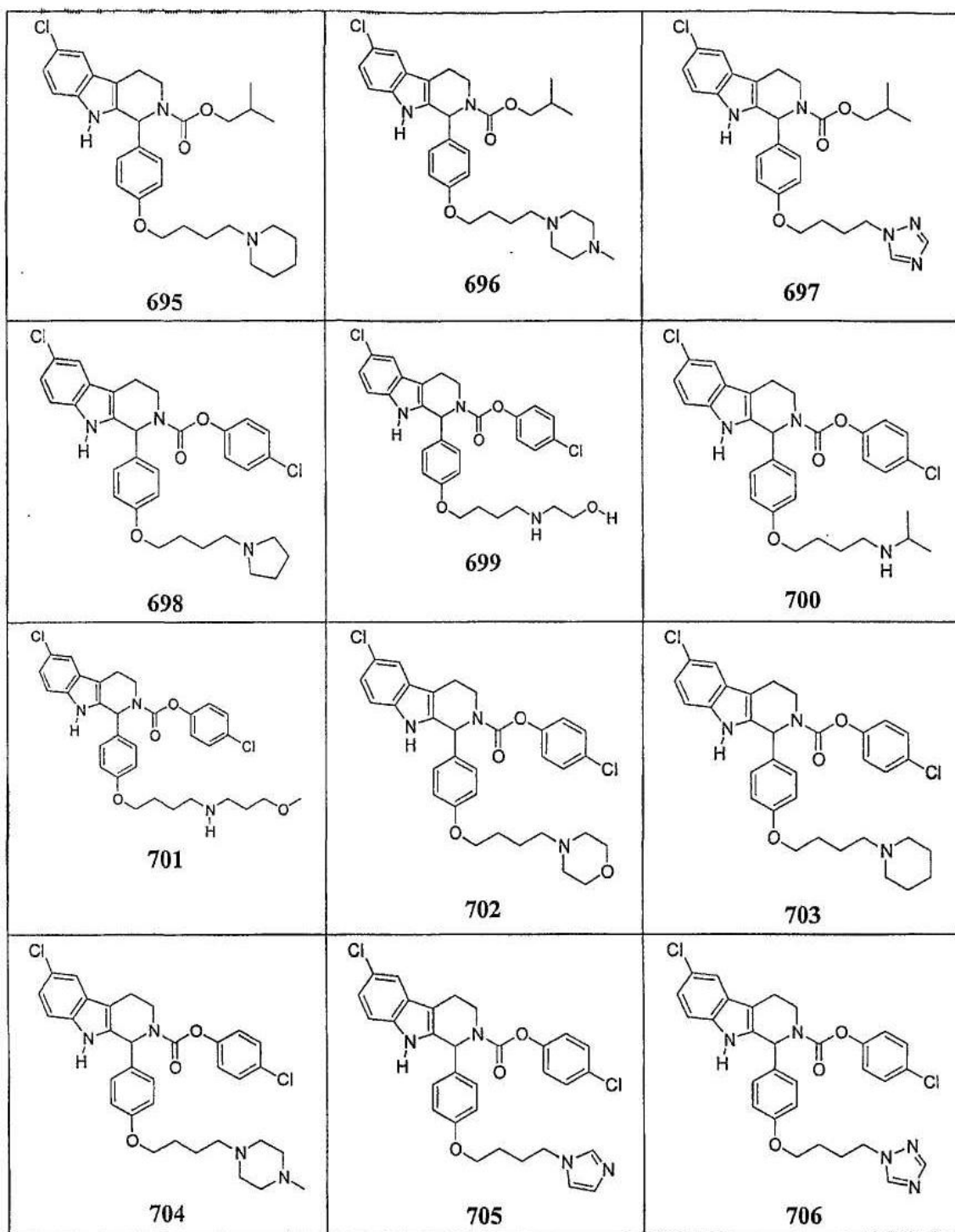
374



375

92317

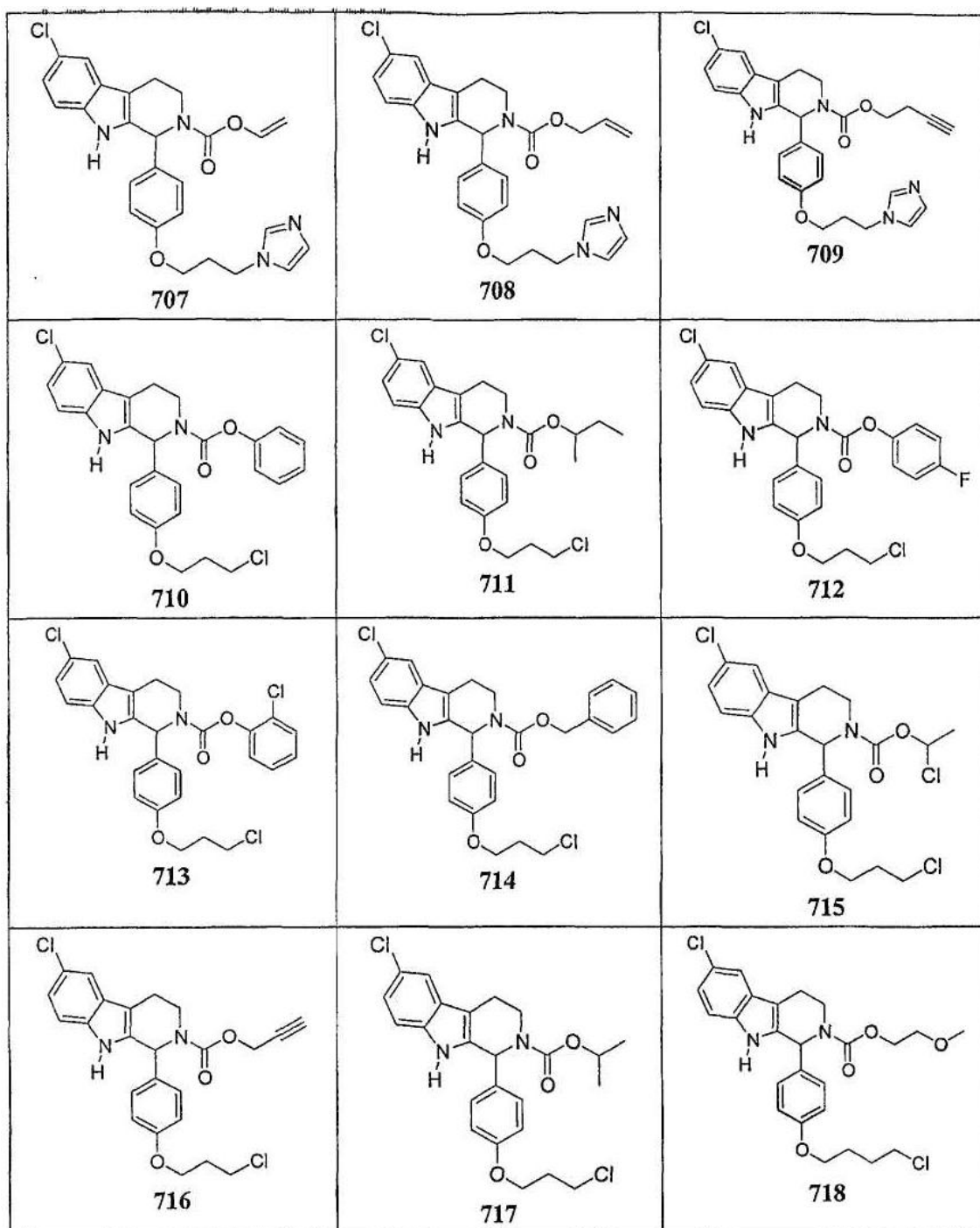
376



377

92317

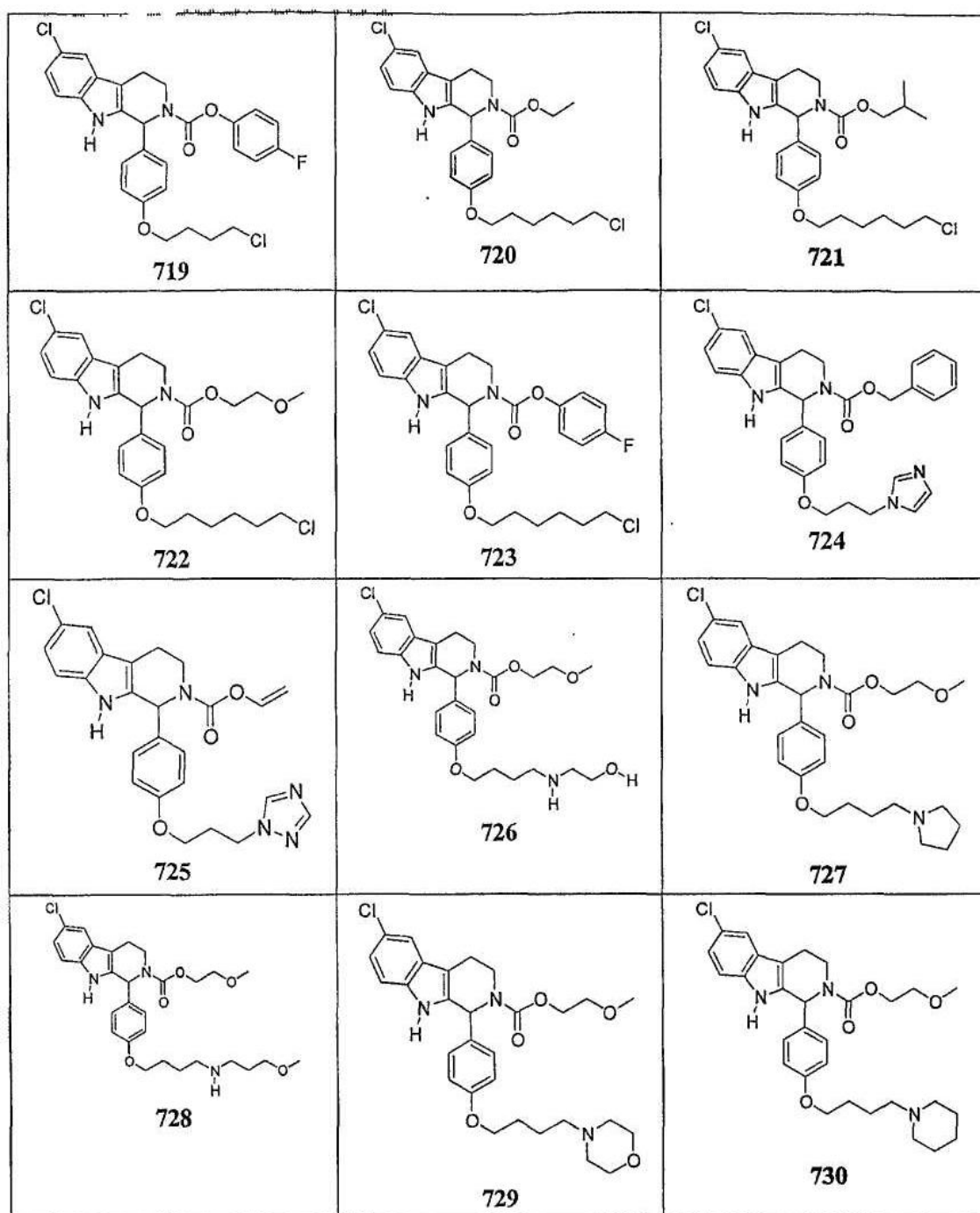
378



379

92317

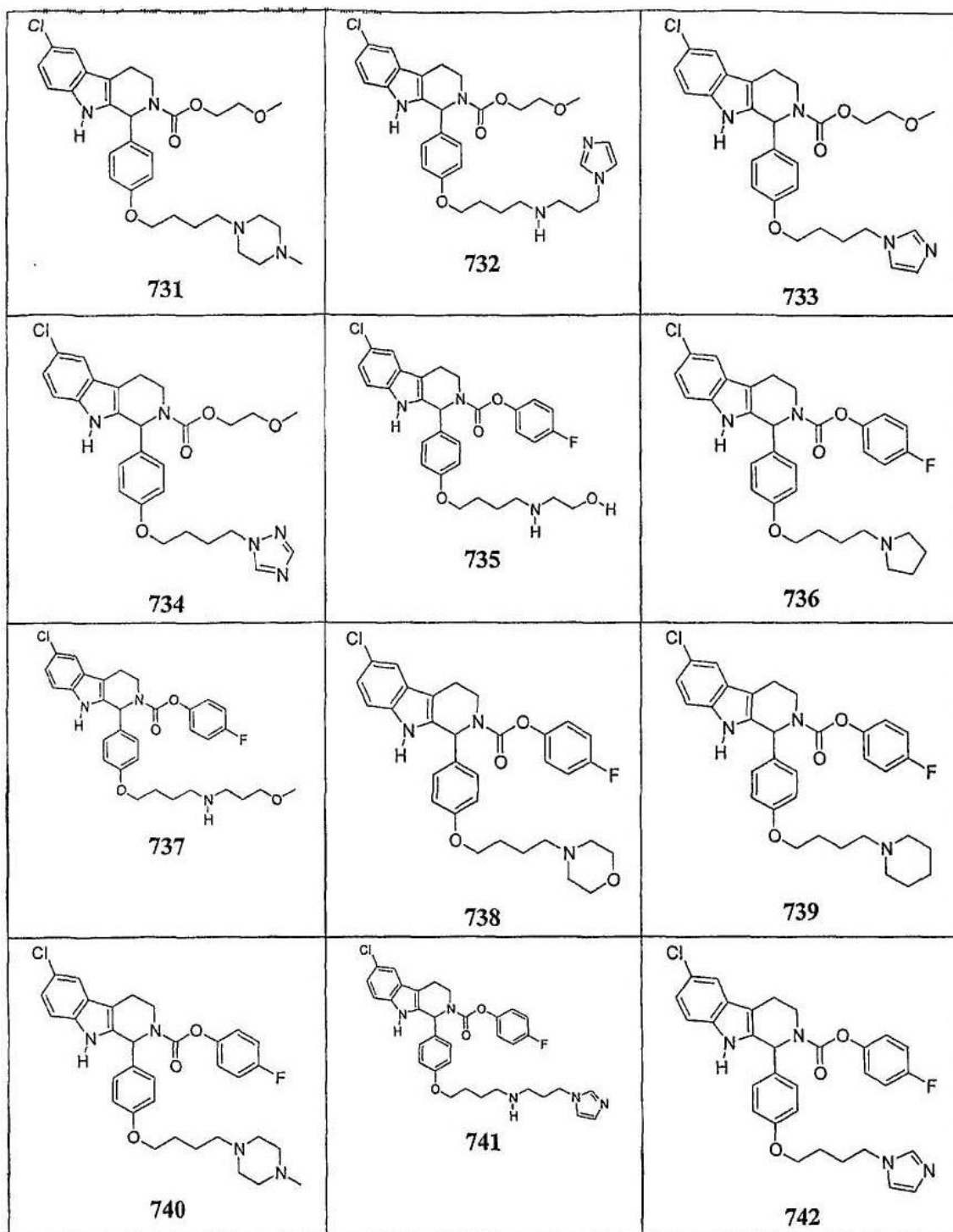
380



381

92317

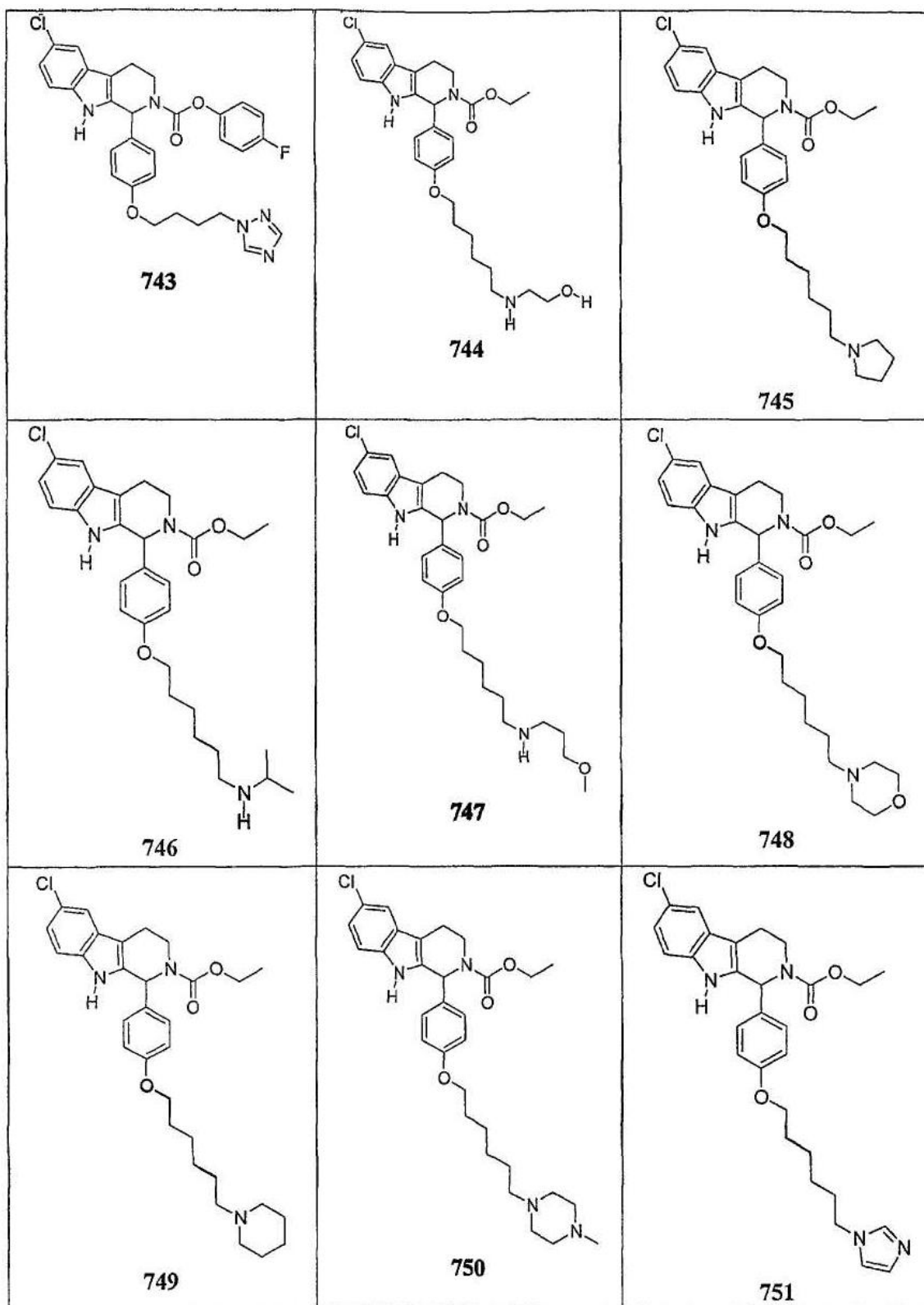
382



383

92317

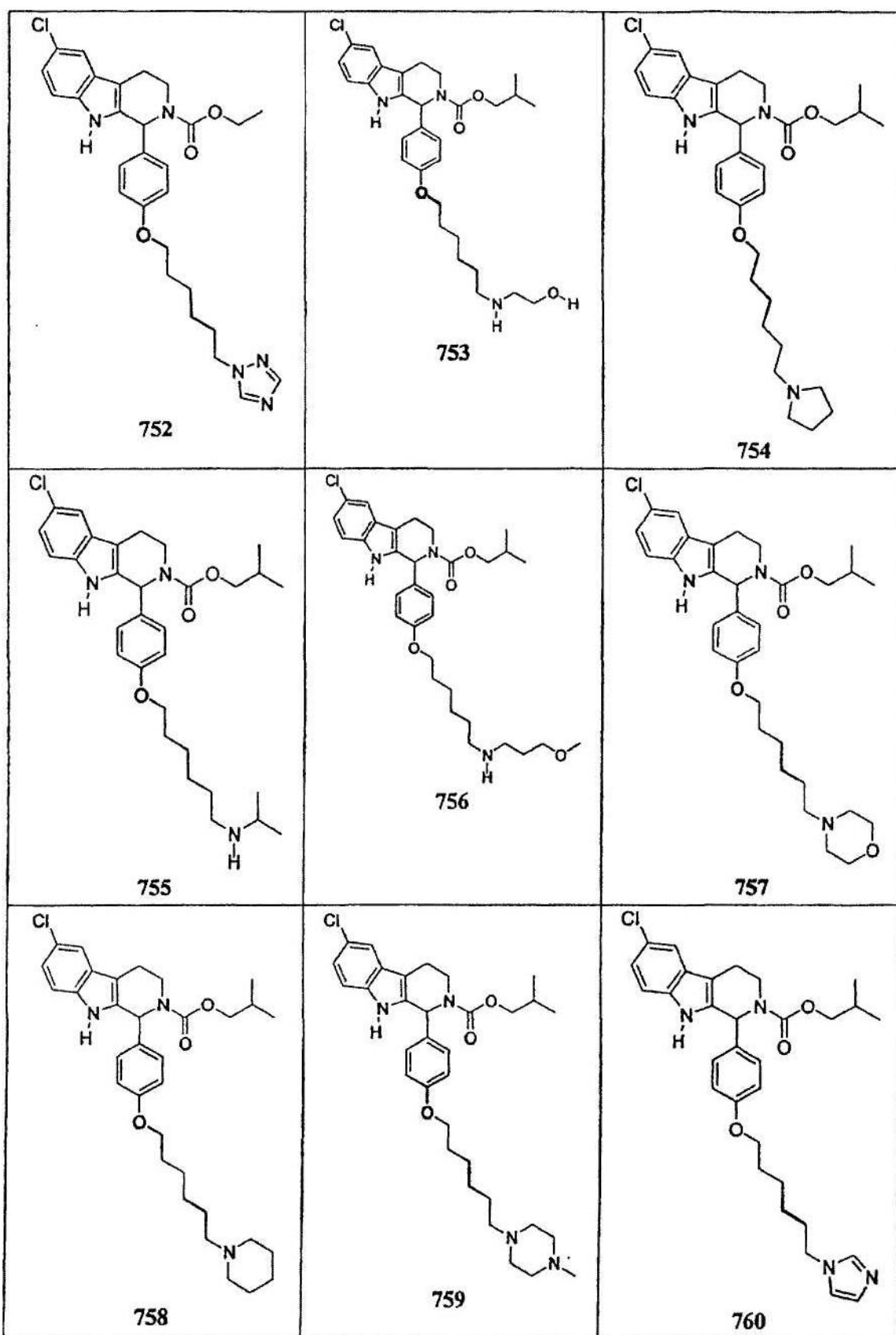
384



385

92317

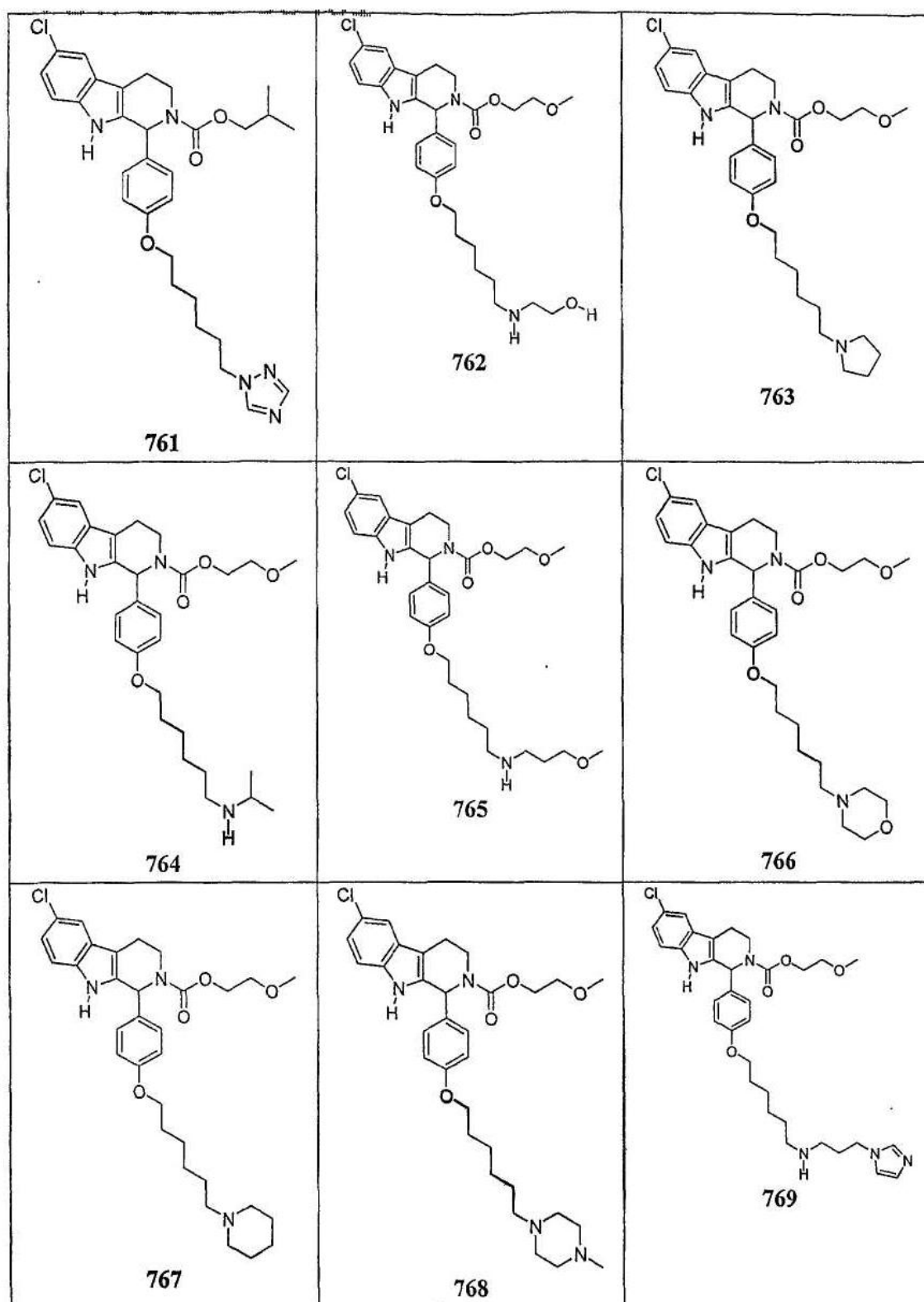
386



387

92317

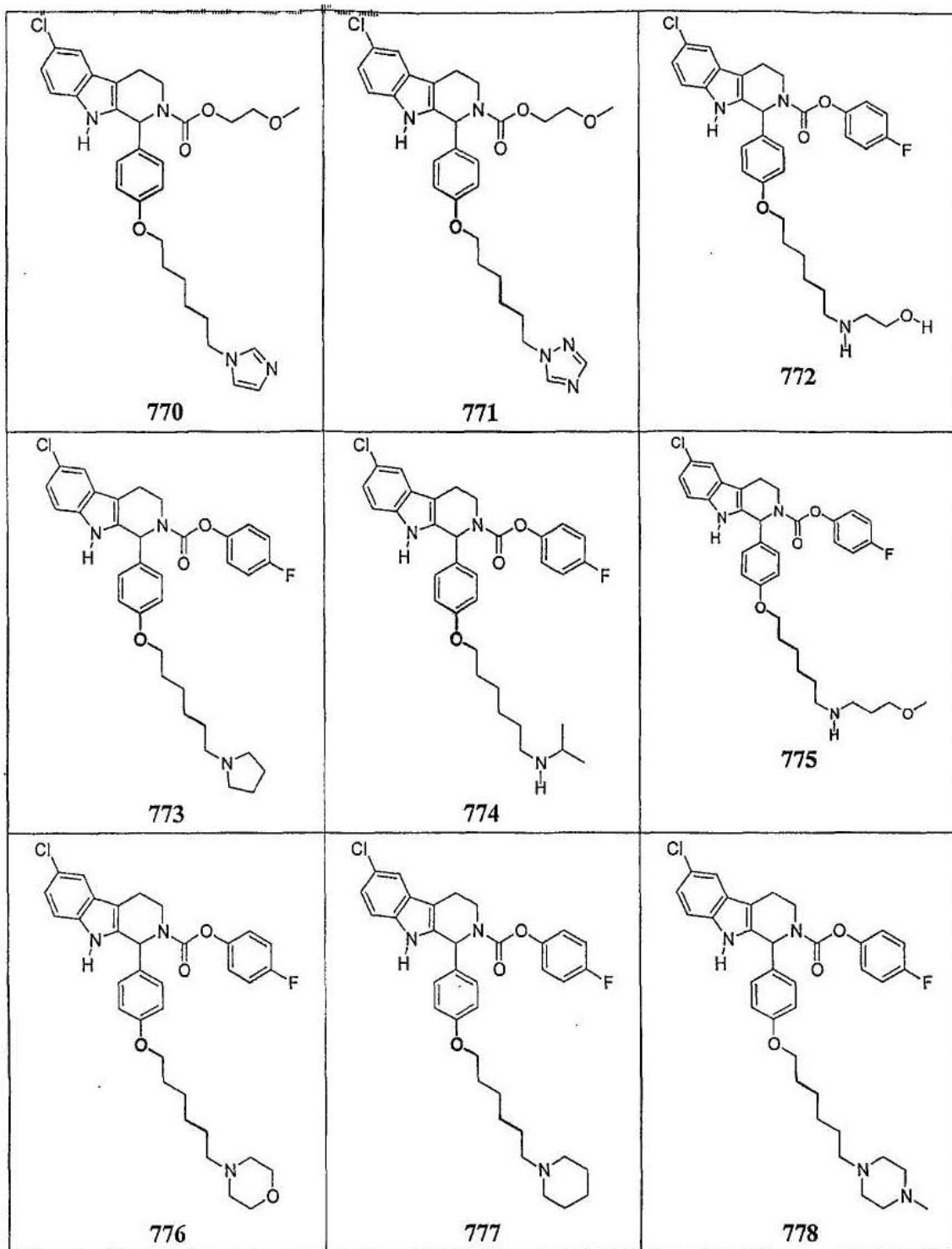
388



389

92317

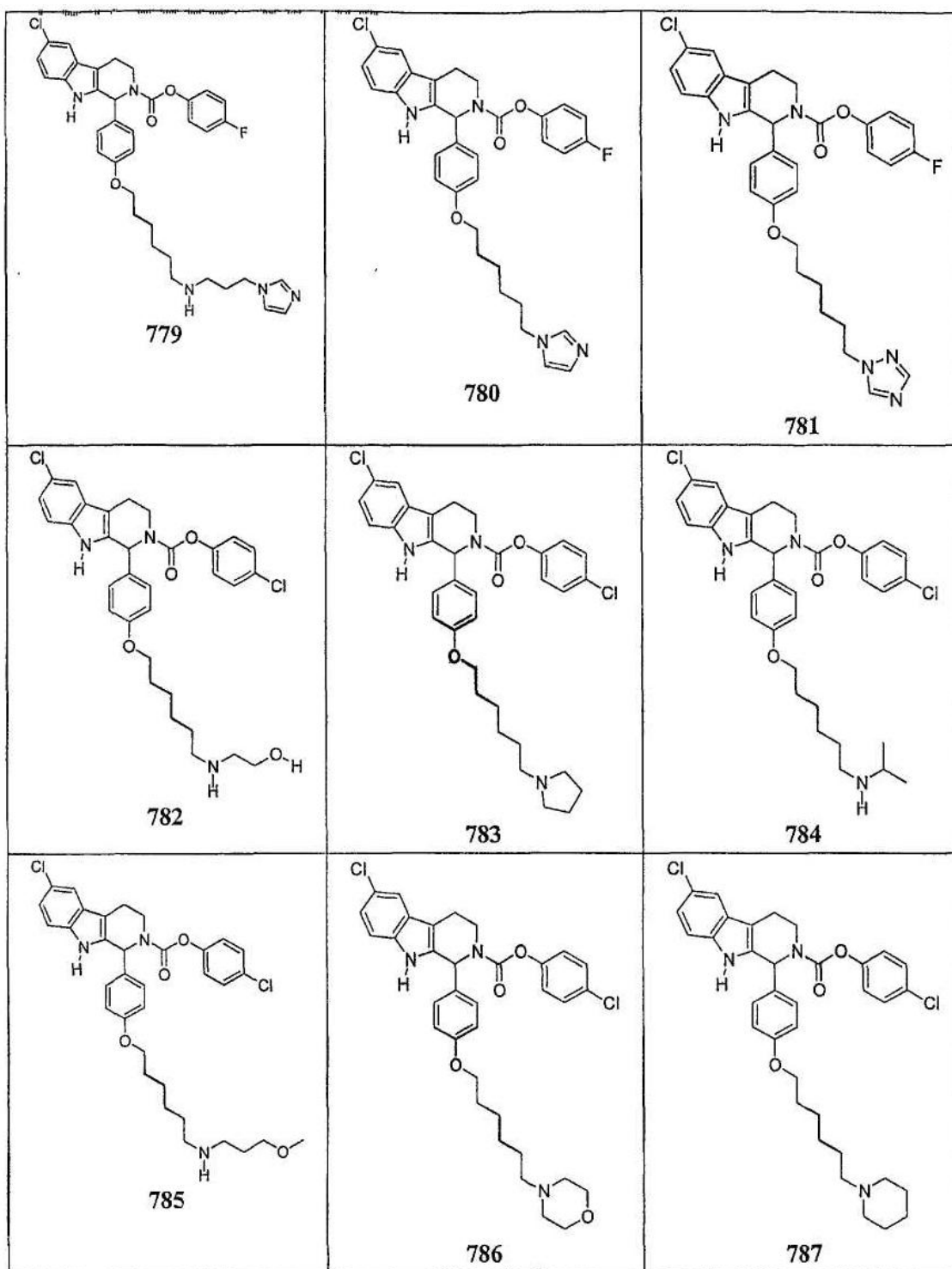
390



391

92317

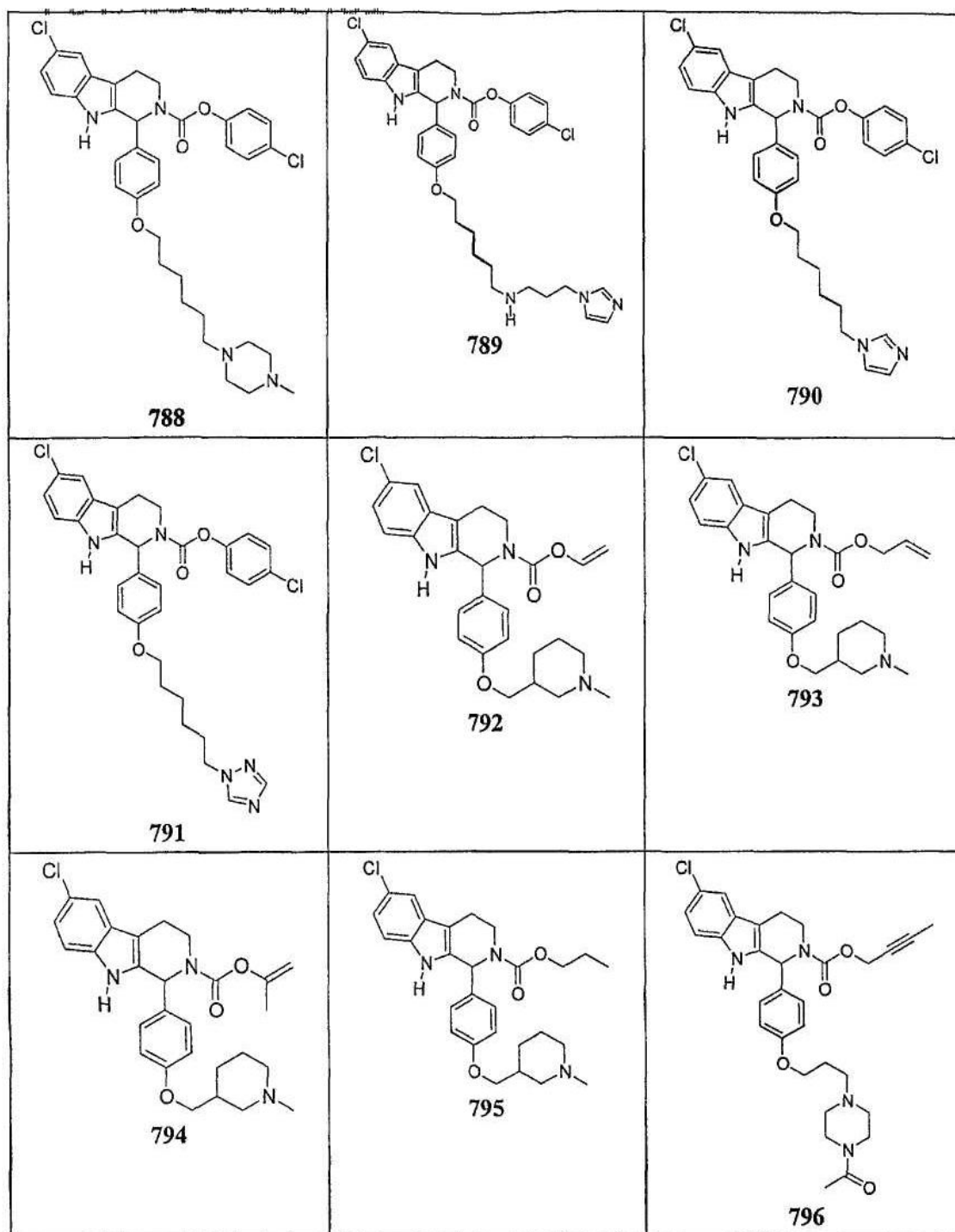
392



393

92317

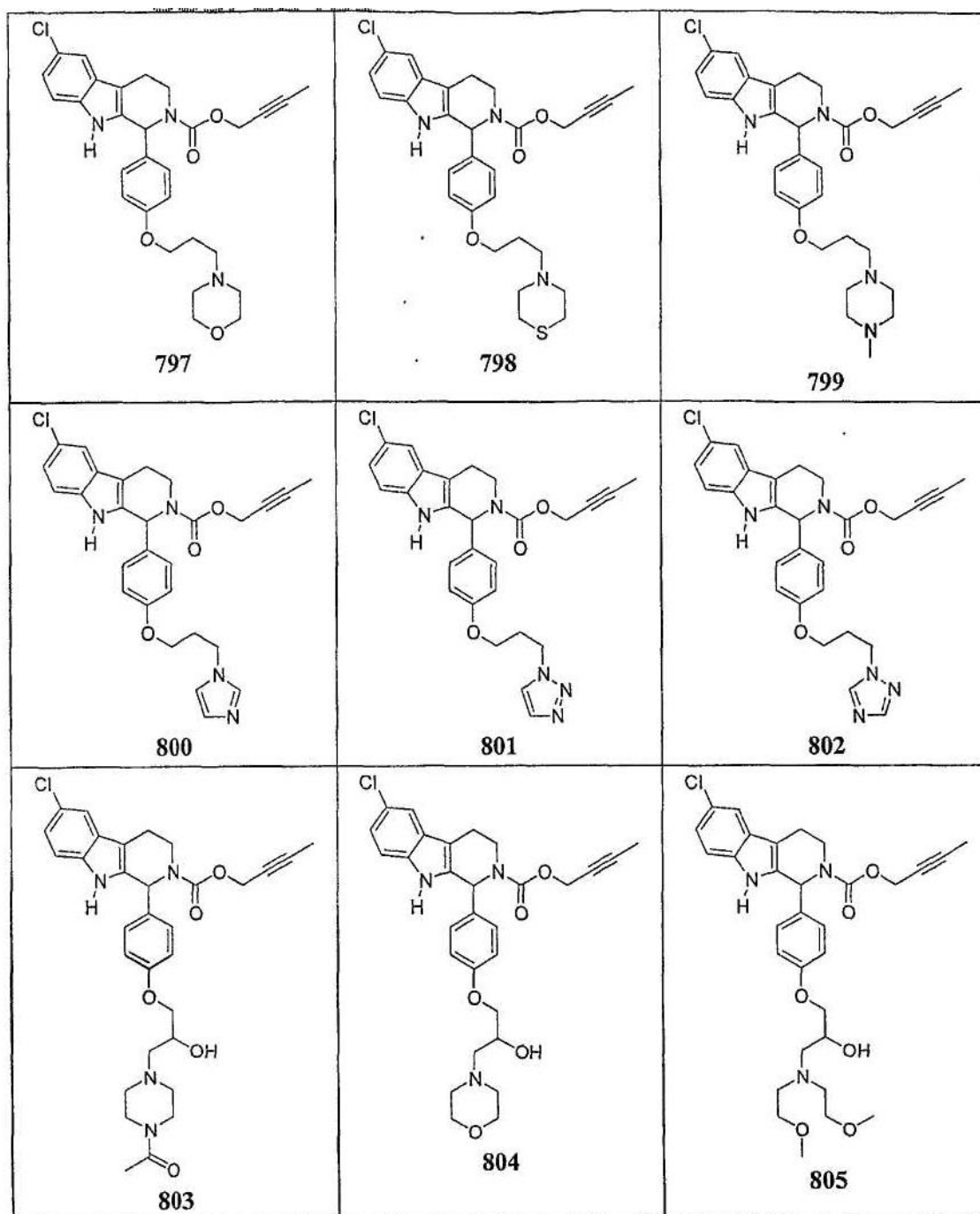
394

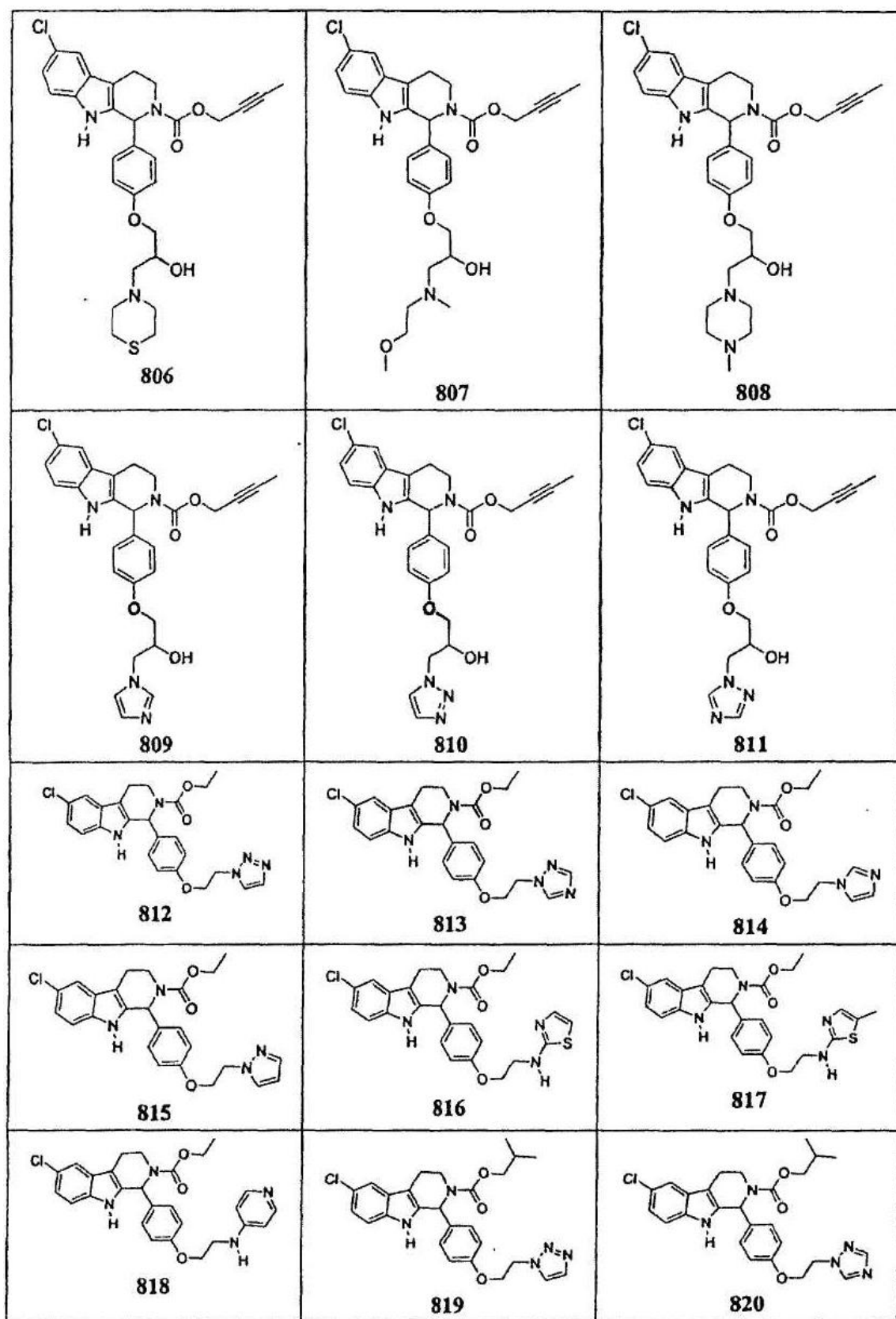


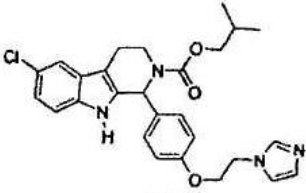
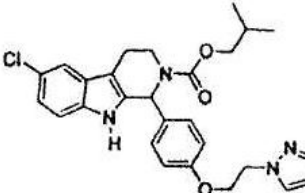
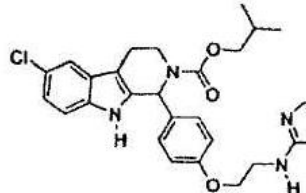
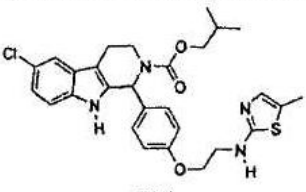
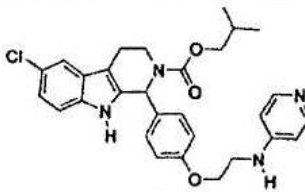
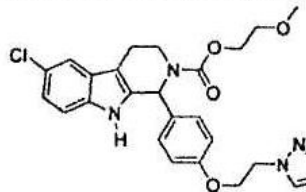
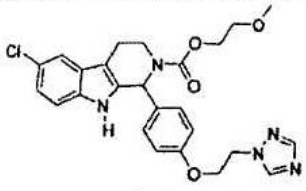
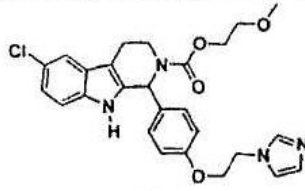
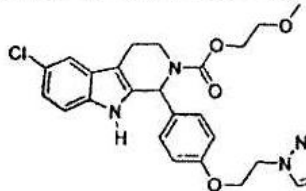
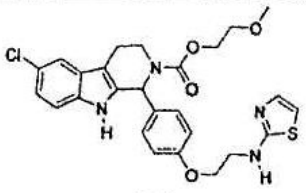
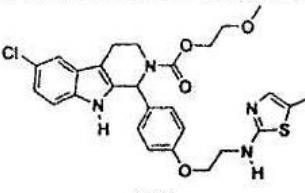
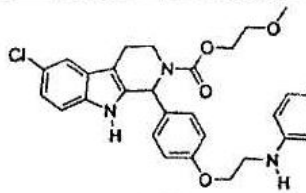
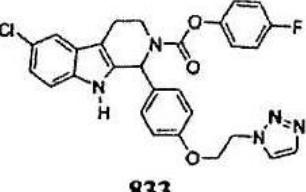
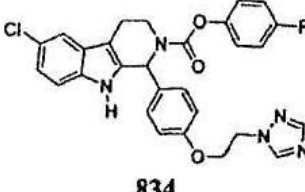
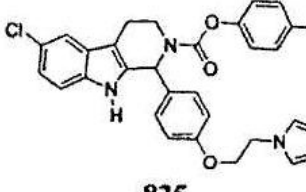
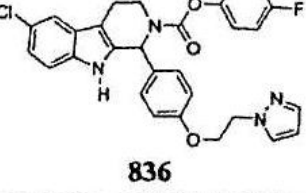
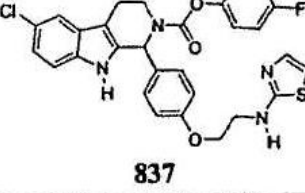
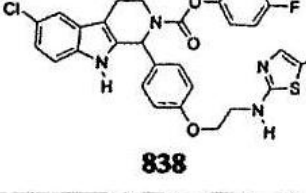
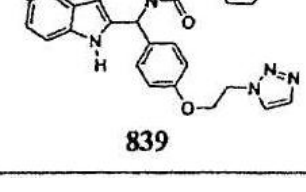
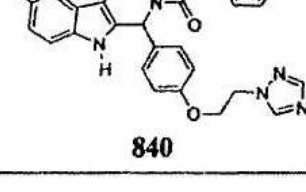
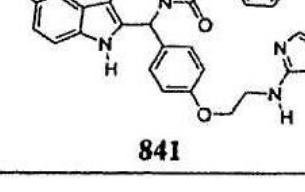
395

92317

396



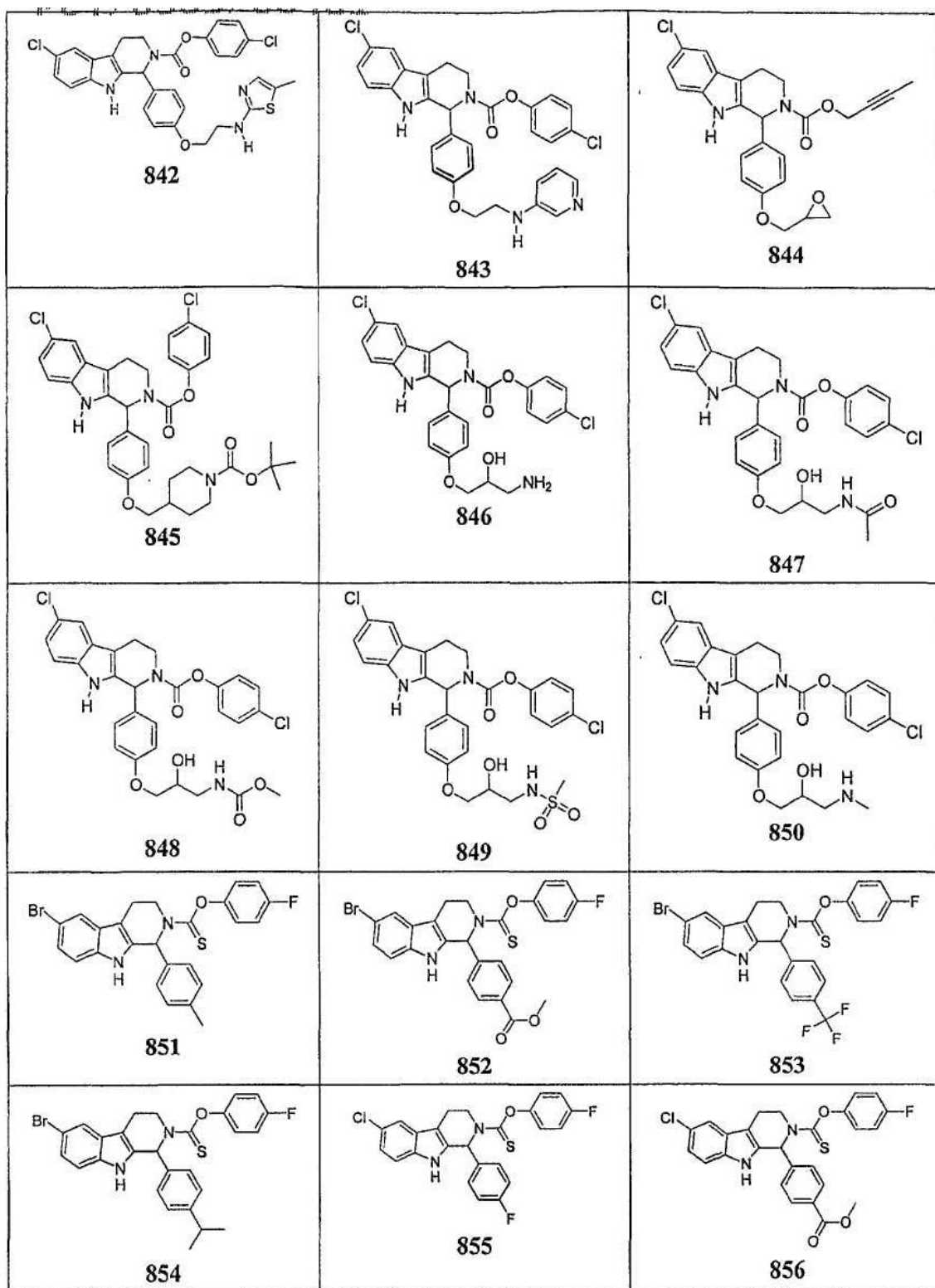


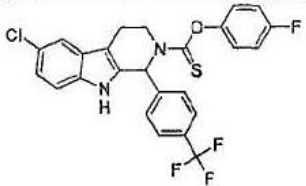
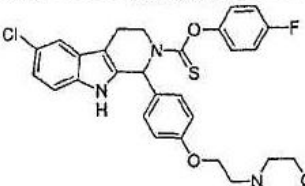
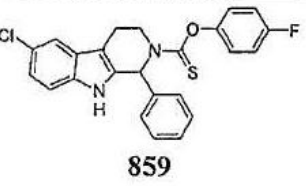
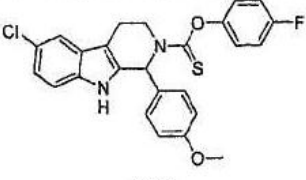
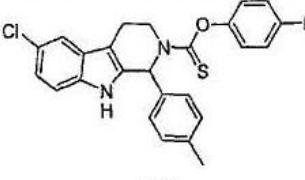
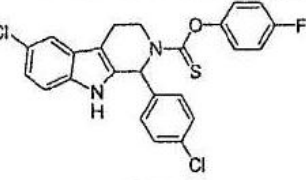
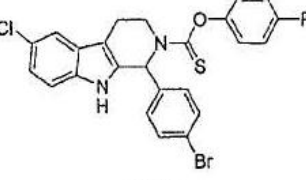
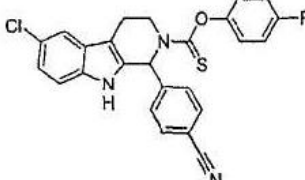
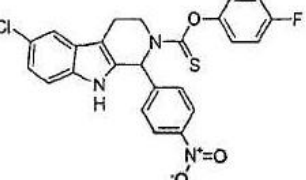
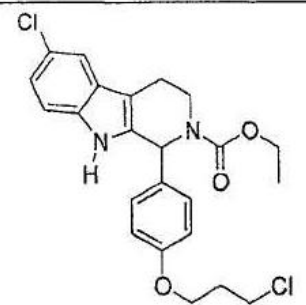
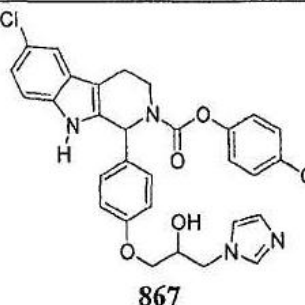
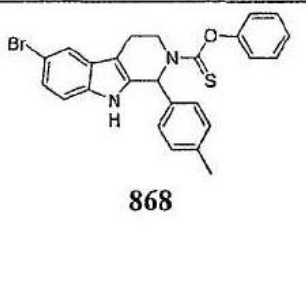
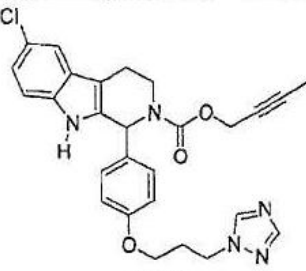
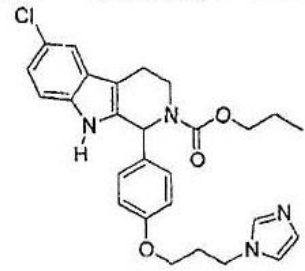
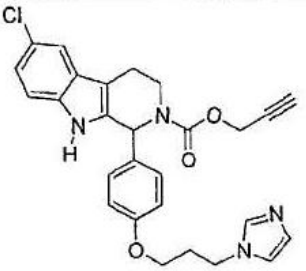
 821	 822	 823
 824	 825	 826
 827	 828	 829
 830	 831	 832
 833	 834	 835
 836	 837	 838
 839	 840	 841

401

92317

402

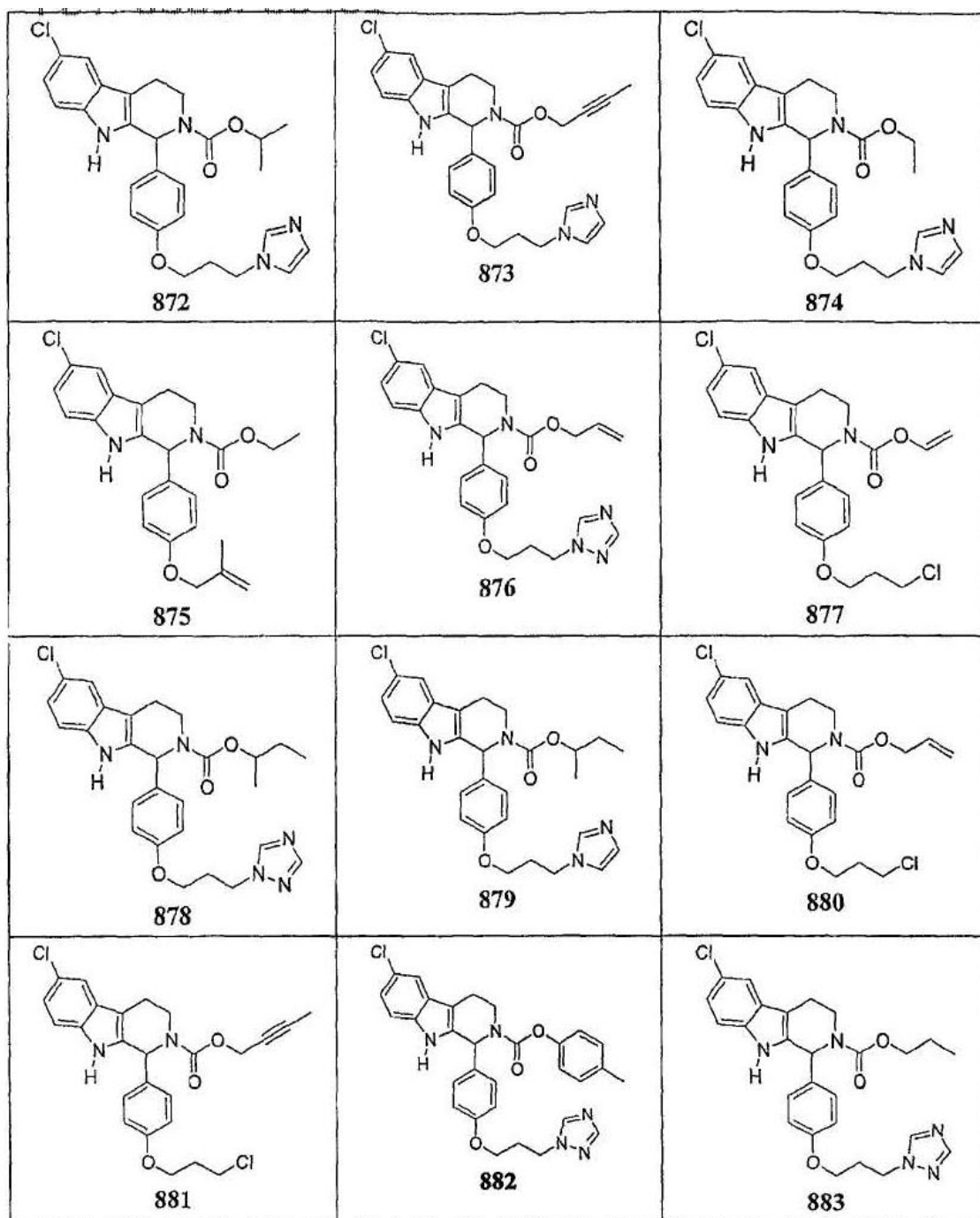


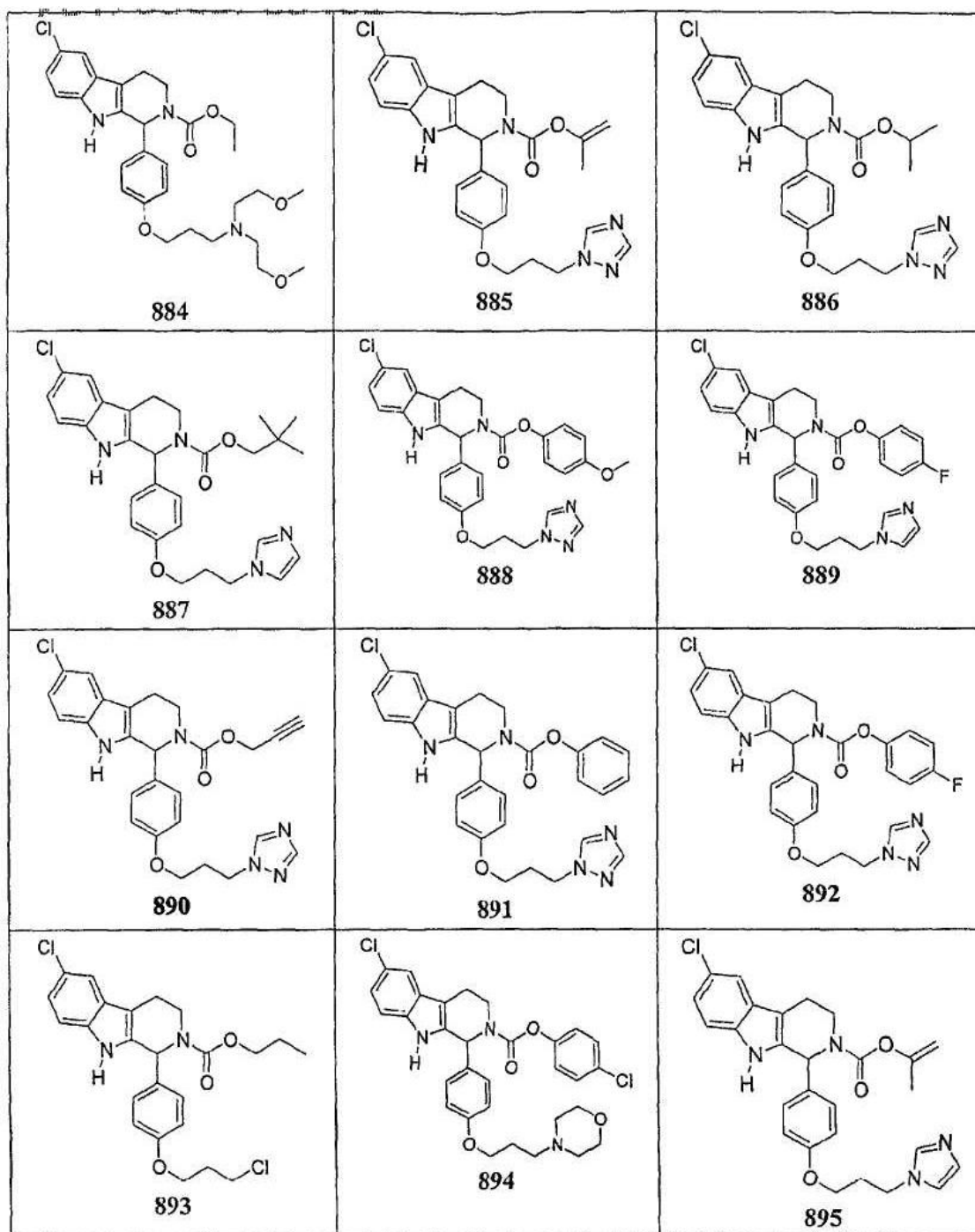
 857	 858	 859
 860	 861	 862
 863	 864	 865
 866	 867	 868
 869	 870	 871

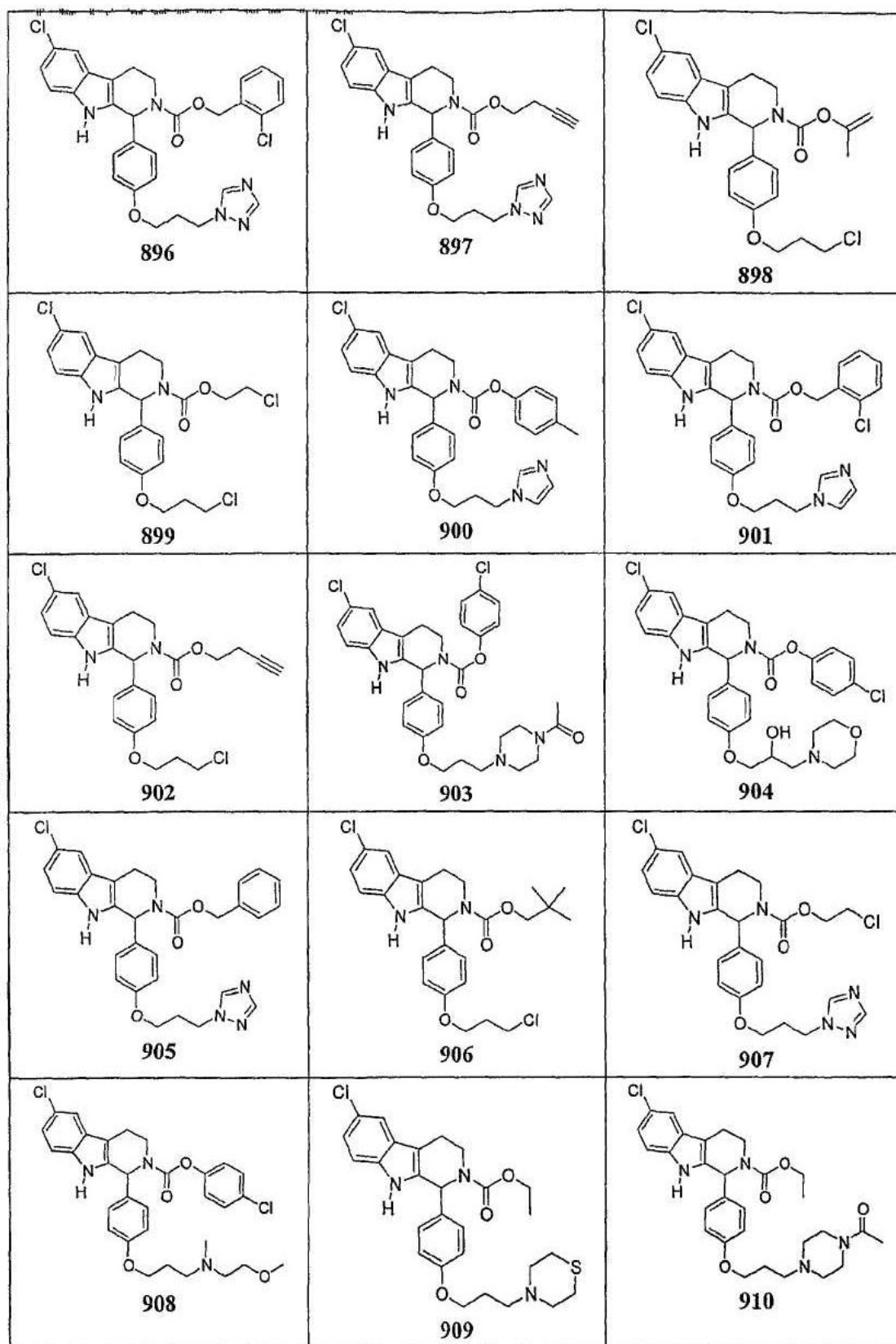
405

92317

406



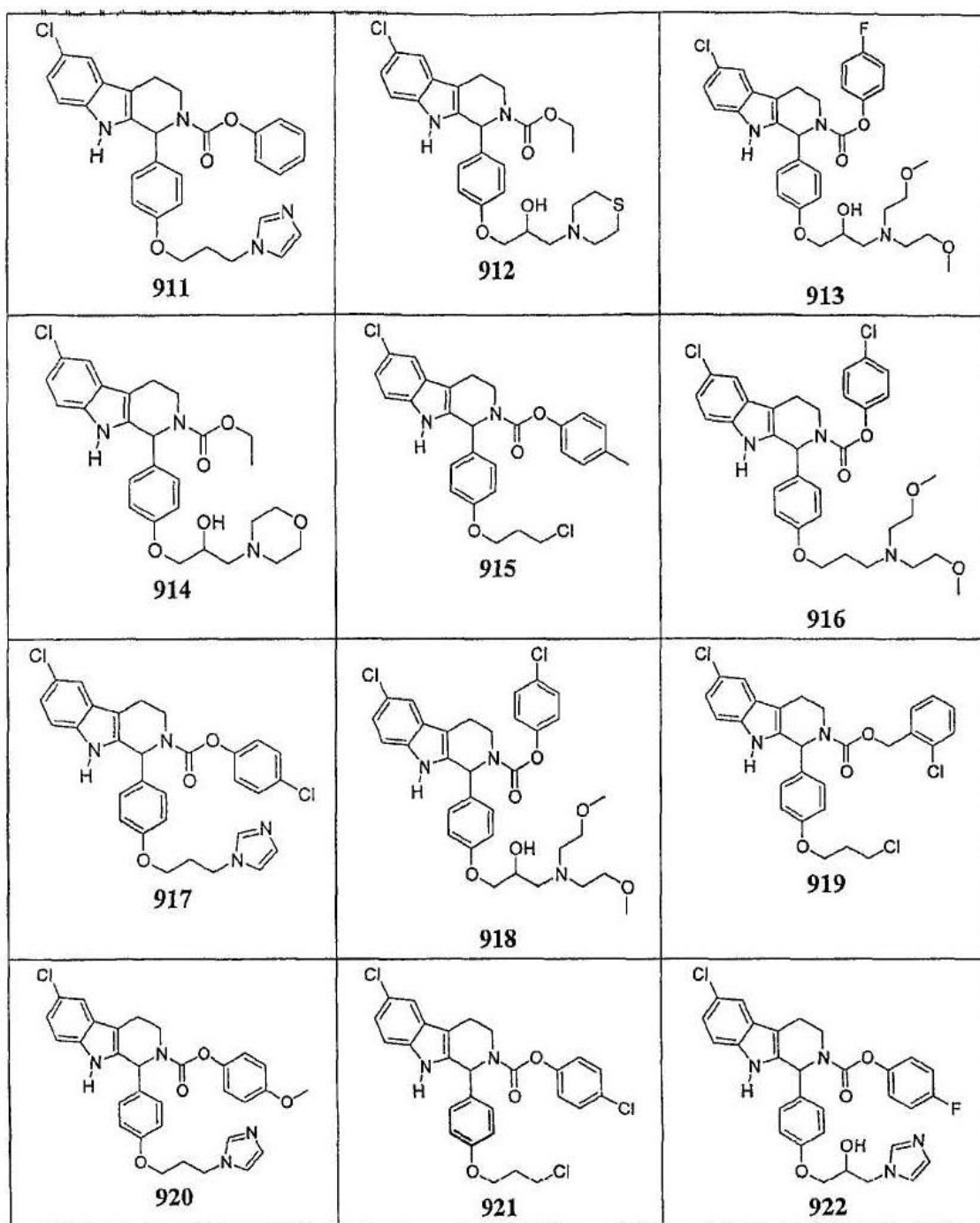


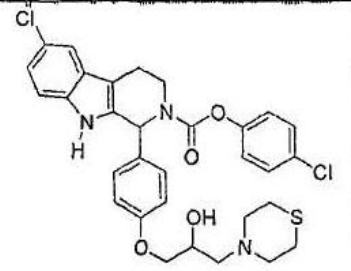
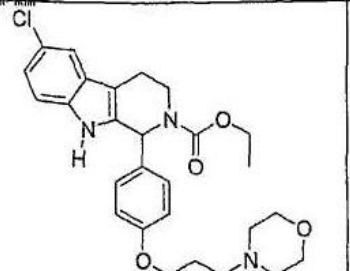
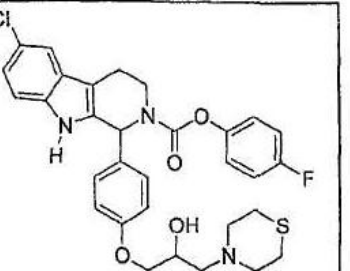
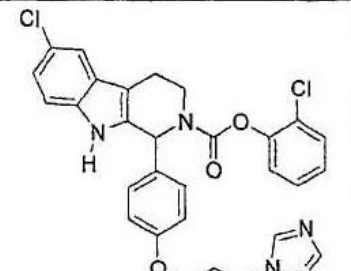
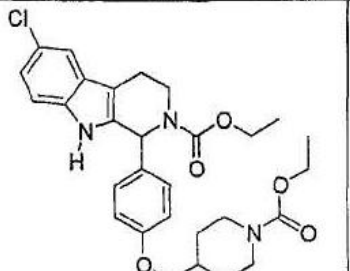
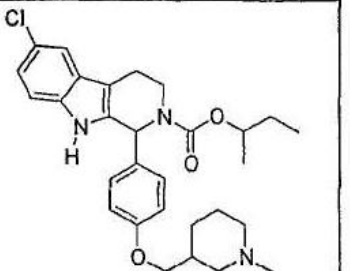
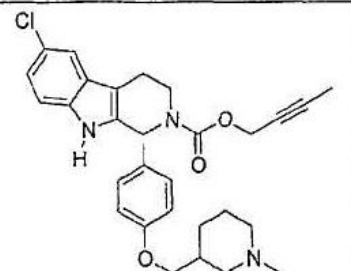
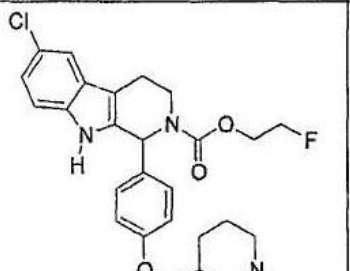
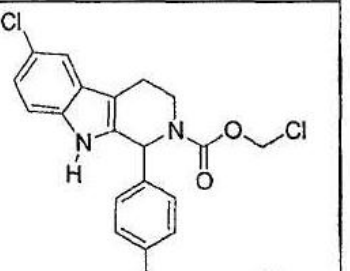
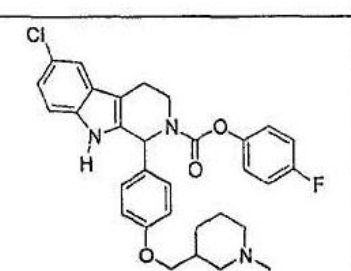
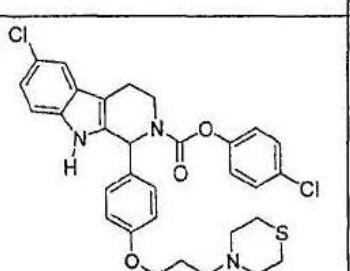
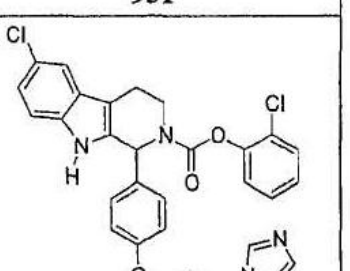
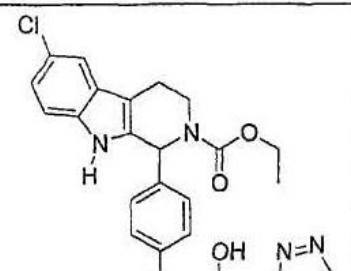
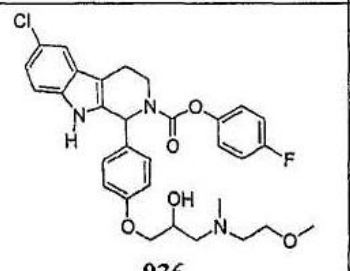
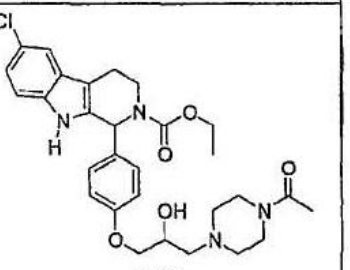


411

92317

412

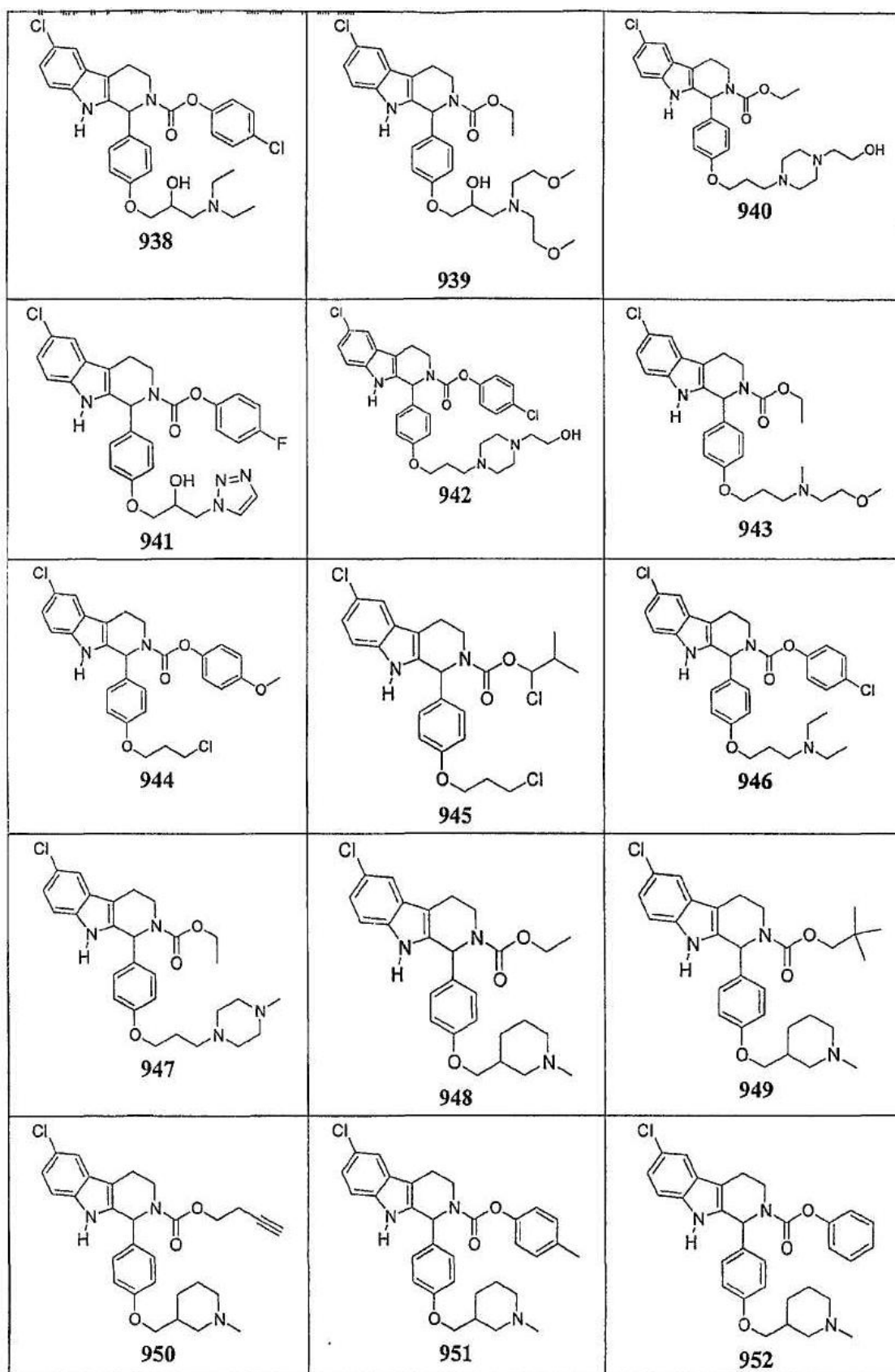


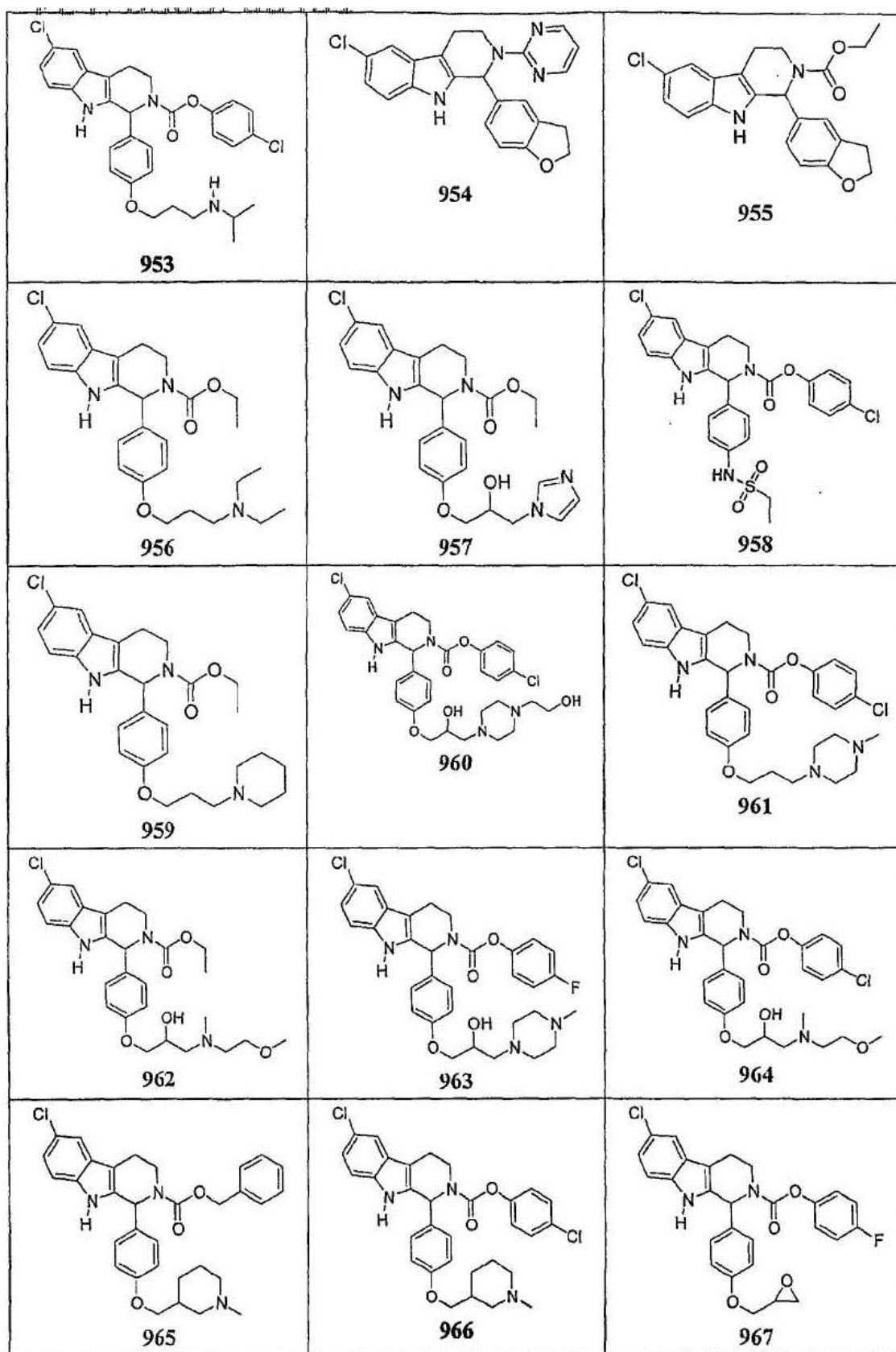
 923	 924	 925
 926	 927	 928
 929	 930	 931
 932	 933	 934
 935	 936	 937

415

92317

416

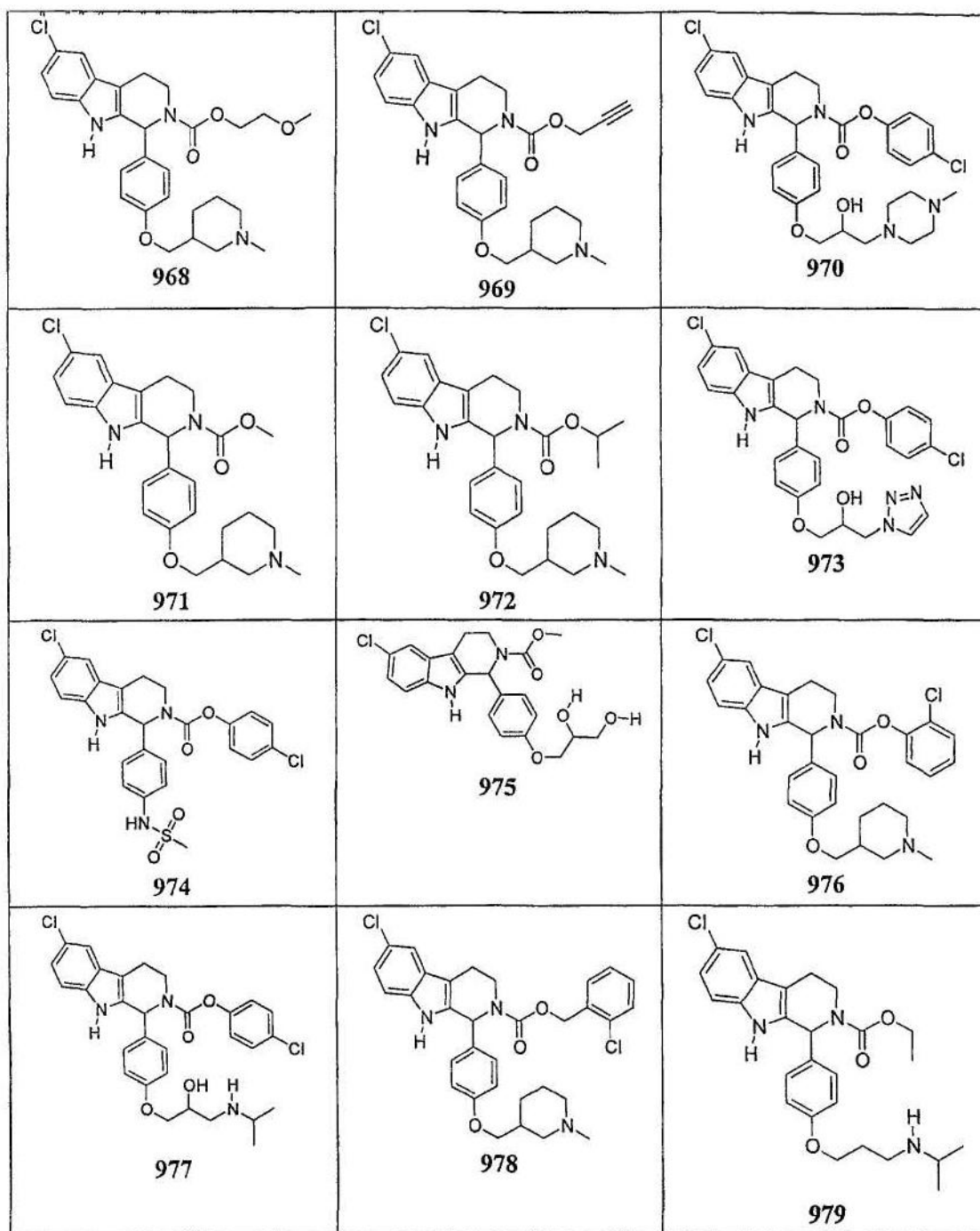




419

92317

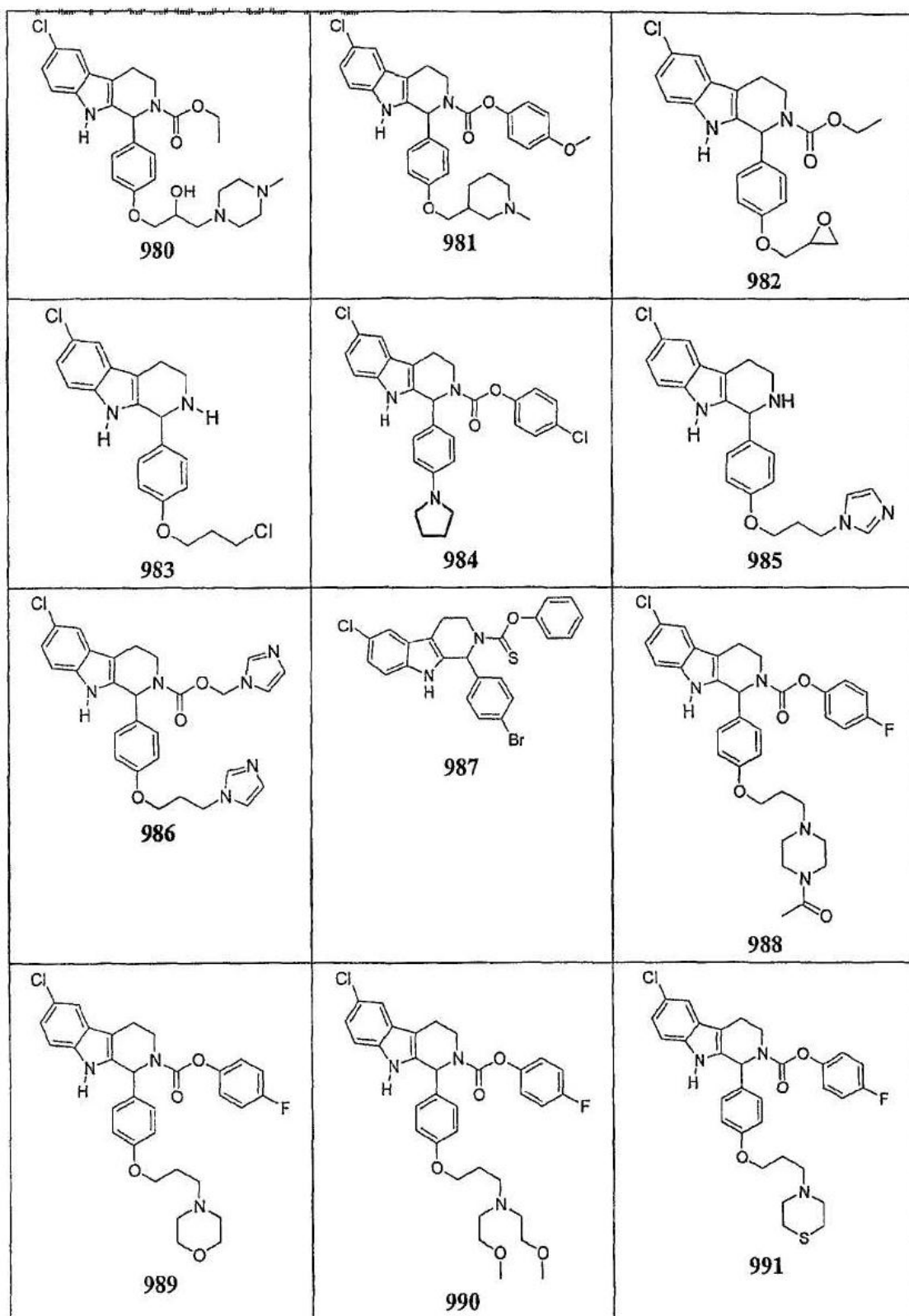
420

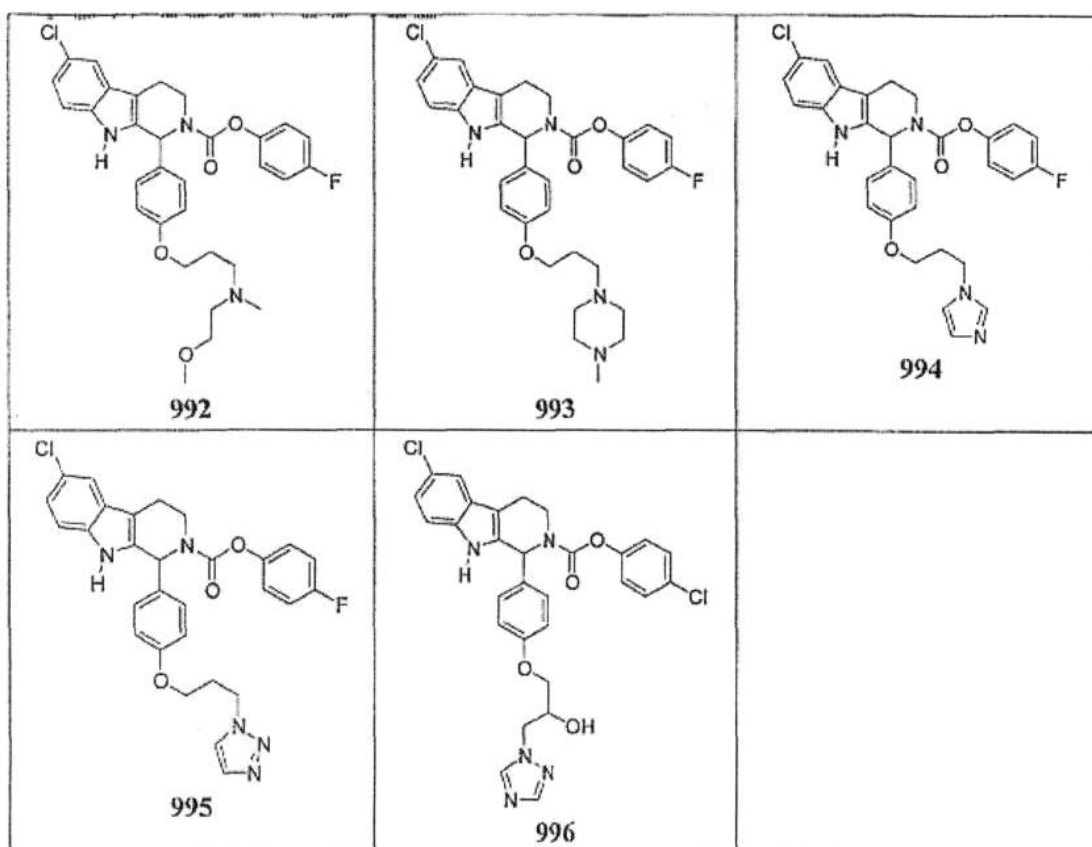


421

92317

422





В певних варіантах здійснення винаходу переважні сполуки включають ті, у яких EC50 судинного ендотеліального фактора росту (VEGF), виміряний за допомогою ELISA, описаного в Прикладі 2, становить менше ніж 2мкМ, більш переважно між приблизно 2мкМ та приблизно 0,04мкМ (200нМ-40нМ); більш переважно від приблизно 0,04мкМ до приблизно 0,008мкМ (40нМ-8нМ) та більш переважно менше ніж приблизно 0,008мкМ (<8нМ). Зокрема, переважними сполуками є сполуки за №№2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 12, 17, 23, 25, 81, 102, 112, 140, 328, 329, 330, 331, 332, 355, 816, 817, 818, 823, 824, 825, 830, 831, 832, 837, 838, 841, 842, 843 та їх регіоізмери. В одному варіанті здійснення переважні сполуки винаходу утворюють рацемічні суміші, а в іншому варіанті здійснення сполуки винаходу є (R), (S), (R,R), (S,S), (R,S), (S,R) ізомерами в інантімерно чистій композиції. Більш переважно сполуки винаходу є (S) ізомерами в інантімерно чистій композиції.

Вказані вище сполуки перелічені тільки з метою надання прикладів, що можуть бути використані в способах винаходу. Основуючись на цьому описі винаходу, фахівець у цій галузі визначить інші сполуки, які можуть бути включені у обсяг заявленого тут винаходу і які можуть бути корисними у способах, наведених у цьому описі винаходу.

В. Одержання сполук винаходу

Сполуки винаходу можуть бути одержані за будь-яким способом, відомим у цій галузі. Для прикладу, сполуки винаходу можуть бути одержані згідно з наступними основними схемами. Докладніше, Схема I може бути використана для одержання сполук формули I. Схема Ia може бути використана разом зі Схемою I, коли R₂ являє собою -CH₂-фуранільну групу. Альтернативно, для асиметричного синтезу, коли R₂ являє собою водень або гідроксил, може бути використана Схема Ib.

Схема I

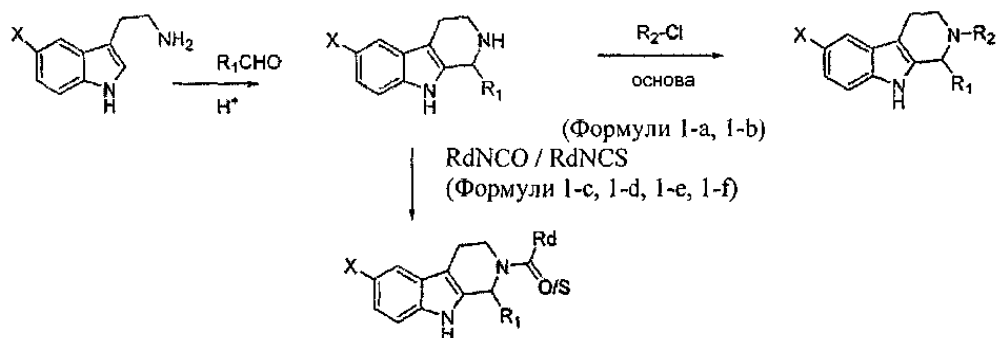


Схема Ia

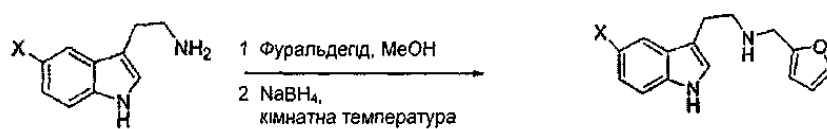


Схема Ib

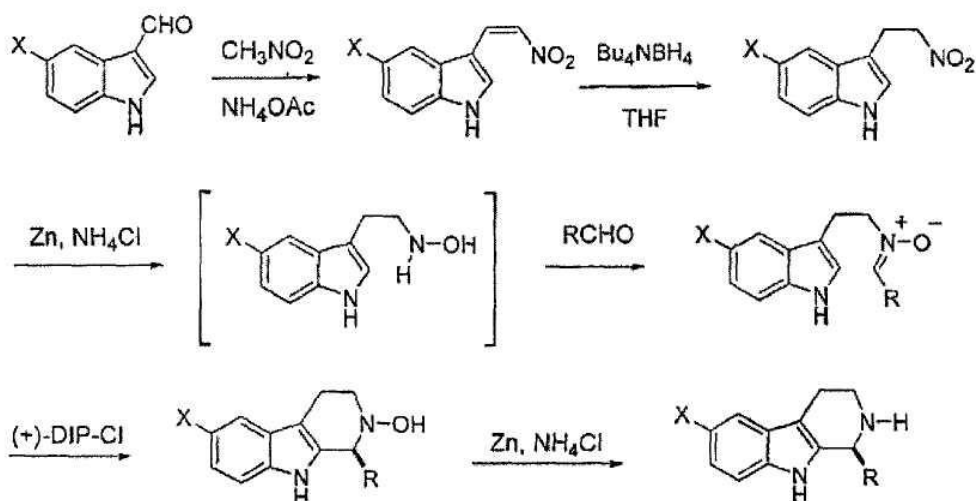


Схема II може бути використана для виготовлення сполук формули I-h.

Схема II

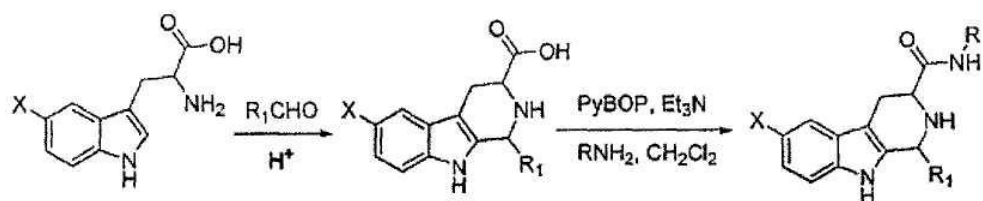
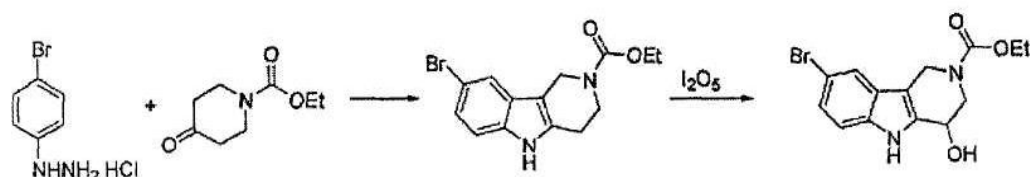


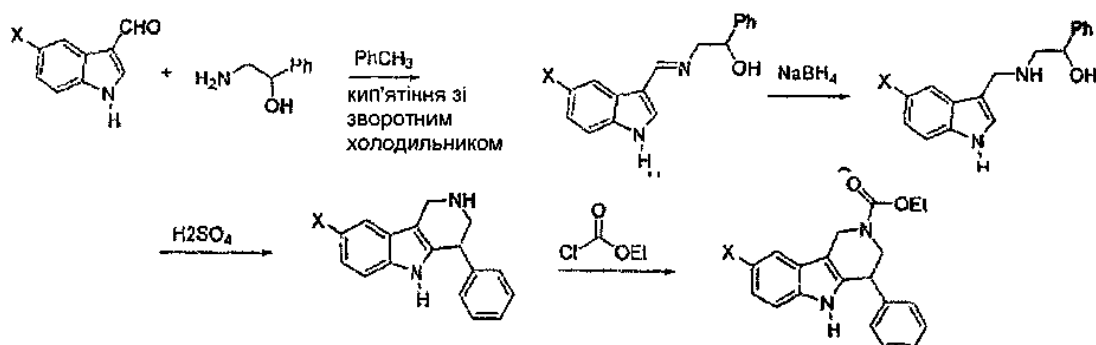
Схема IIIa або IIIb може бути використана для виготовлення сполук формули I-i.

Схема IIIa



Посилання: *Chem. Pharm. Bull.* 1987, 4700.

Схема IIIb



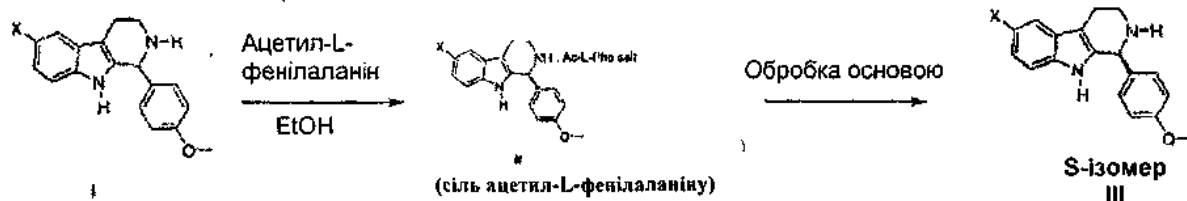
Посилання: Magid Abou-Gharbia et al, *J. Med. Chem.* 1987, 30, 1818.

У переважному варіанті здійснення сполуки винаходу можуть бути розділені на енантімерно чисті композиції із застосуванням методів, відомих у цій галузі. Наприклад, сполуки винаходу можуть бути розділені безпосередньою кристалізацією енантімерних сумішей, шляхом утворення діастереомерної солі енантімерів, шляхом утворення

діастереомерів та розділення або ферментативним розділенням.

У переважному варіанті здійснення сполуки винаходу можуть бути розділені кристалізацією із застосуванням, наприклад, "N-ацетил-L-фенілаланіну з одержанням (S) ізомеру або "N-ацетил-D-фенілаланіну з одержанням (R) ізомеру за способом, подібним до того, який наведено на Схемі IV.

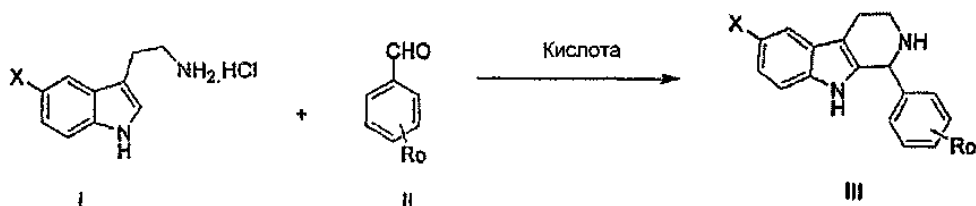
Схема IV



В певних варіантах здійснення винаходу, приклади способів одержання сполуки формули I за Схемою I включають утворення вільних амінів-

проміжних сполук, що є продуктами реакції за Пікетом-Спенглером (Pictet-Spengler), як описано далі у Процедурі-I.

Процедура-I



В одному варіанті здійснення, Процедура-I може включати додавання бажаного альдегіду (II) до суспензії 5-заміщеного триптаміну-HCl (I) у 0,1N

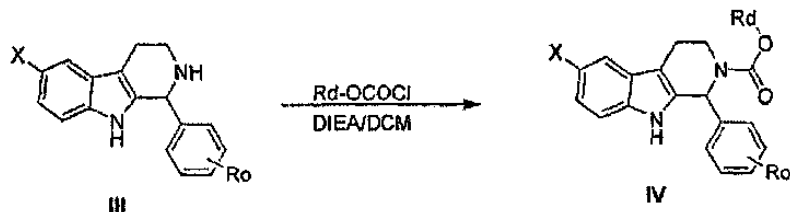
сірчаній кислоті. Розчин можна потім перемішувати при 110°C-120°C у закритій реакційній судині до тих пір, поки реакція практично не закінчиться,

наприклад протягом від 15 хвилин до 20 годин. Після закінчення реакції реакційну суміш можна охолодити до кімнатної температури та осаджену сіль можна відфільтрувати. Відфільтрований осад можна потім промити етером, EtOAc або сумішшю DCM та DMF та висушити, одержуючи при цьому продукт (III) як кислотну сіль. Альтернативно, бажаний альдегід (II) може бути доданий до суспензії 5-заміщеного триптаміну-HCl (1) в оцтовій кислоті та кип'ятитися у колбі зі зворотним холодильником до тих пір, поки реакція практично не закінчиться, наприклад протягом від 15 хвилин до 20 годин. Після закінчення реакції реакційну суміш можна охолодити до кімнатної температури та кислотну сіль можна відфільтрувати. Відфільтрований осад можна потім промити оцтовою кислотою, потім DCM та висушити, одержуючи при цьому продукт

(III) як кислотну сіль. Вільний амін (III) можна одержати екстракцією EtOAc та промиванням водним гідрохлоридом амонію або 1M водним гідрохлоридом натрію.

Цей вільний амін або його сіль можна потім використовувати для утворення інших переважних сполук формули I, таких як карбаматні аналоги (формула I-с, Процедура-II), амідні аналоги, включаючи N-ацетильні аналоги (формула I-с, Процедура-IIIa та Процедура-IIIb), сечовинні та тіосечовинні аналоги (формули I-e та I-f, Процедура-IV та Процедура-V, відповідно), сульфоксидні аналоги (формула I-g, Процедура-VI) та піримідинові аналоги (Процедура-VII). Більш докладно, Процедура-II може бути використана для синтезування карбаматних аналогів вільних амінів (III) або їх солей.

Процедура-II

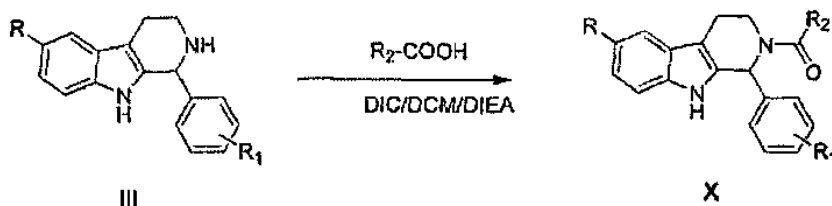


Згідно з Процедурою-II діізопропілетиламін (DIEA) може бути доданий до вільного аміну (III) або його кислотної солі у дихлорметані (DCM) з подальшим повільним додаванням заміщеного хлорформіату. Реакційну суміш можна перемішувати при кімнатній температурі протягом приблизно 1-20 годин. Розчин можна потім випарити та

неочищений продукт можна очистити за допомогою ВЕРХ (HPLC) або колоночною хроматографією на силікагелі.

Процедура-IIIa може бути використана для синтезування амідних аналогів вільних амінів (III) або їх солей.

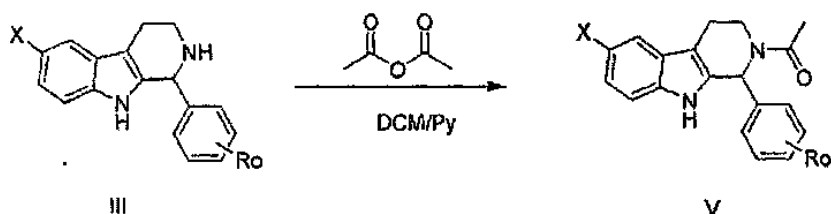
Процедура-IIIa



Згідно з Процедурою-IIIa, попередньо перемішану протягом 15 хвилин суміш R_2 -кислоти та діізопропілкарбодіімиду (DIC) можна додати до вільного аміну (III) або його кислотної солі у DCM та DIEA. Реакційну суміш можна перемішувати протягом приблизно 1 години. Розчинники можна потім

випарити, а неочищений продукт очистити за допомогою HPLC. Альтернативно, Процедура-IIIb може бути використана для синтезування N-ацетильних аналогів вільних амінів (III) або їх солей.

Процедура-IIIb

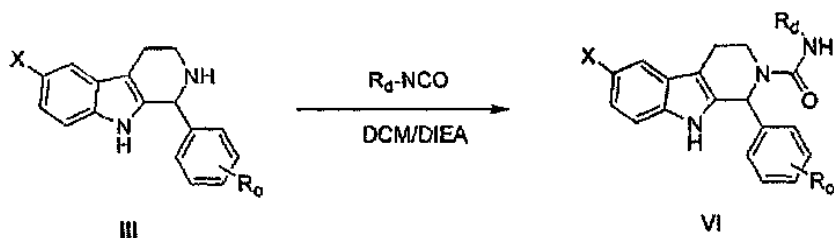


Згідно з Процедурою-IIIb, піридин може бути доданий до вільного аміну (III) або його кислотної солі у DCM, а після цього додають оцтовий ангідрид. Реакційну суміш можна перемішувати при кімнатній температурі протягом приблизно 8-20

годин. Розчинники можна потім випарити, а неочищений продукт очистити за допомогою HPLC.

Процедура-IV може бути використана для синтезування сечовинних аналогів вільних амінів (III) або їх солей.

Процедура-IV

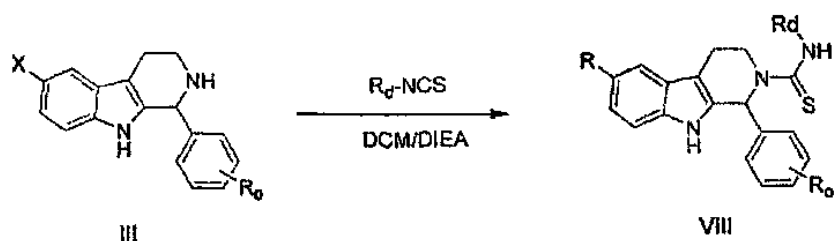


Згідно з Процедурою-IV, DIEA та R_2 -ізоціанат може бути доданий до вільного аміну (III) або його кислотної солі у DCM. Реакційну суміш можна кип'ятити у колбі зі зворотним холодильником протягом приблизно 1,5 години. Розчинники можна по-

тім випарити, а неочищений продукт очистити за допомогою HPLC.

Процедура-V може бути використана для синтезування тіосечовинних аналогів вільних амінів (III) або їх солей.

Процедура-V

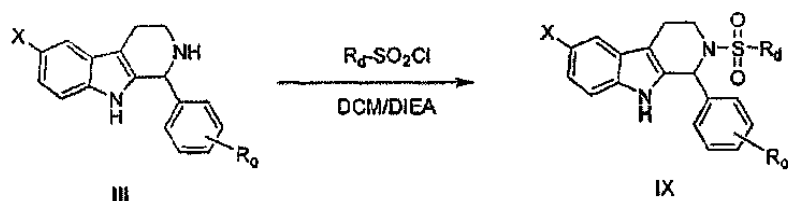


Згідно з Процедурою-V, DIEA та R_2 -ізоціанат може бути доданий до вільного аміну (III) або його кислотної солі в DCM. Реакційну суміш можна кип'ятити у колбі зі зворотним холодильником протягом приблизно 12 годин. Розчинники

можна потім випарити, а неочищений продукт очистити за допомогою HPLC.

Процедура-VI може бути використана для синтезування сульфонілових аналогів вільних амінів (III) або їх солей.

Процедура-VI

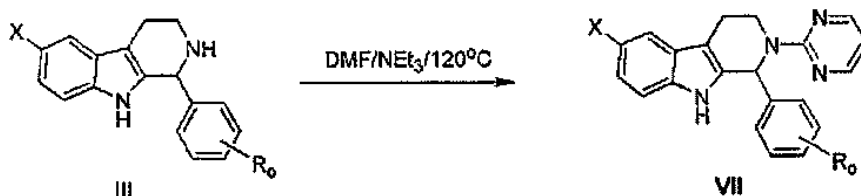


Згідно з Процедурою-VI, DIEA та R₂-сульфонілхлорид може бути доданий до вільного аміну (III) або його кислотної солі у DCM. Реакційну суміш можна перемішувати при кімнатній температурі протягом приблизно 12 годин. Розчинни-

ки можна потім випарити, а неочищений продукт очистити за допомогою HPLC.

Процедура-VII може бути використана для синтезування піримідинових аналогів вільних амінів (III) або їх солей.

Процедура-VII



Згідно з Процедурою-VII, триетиламін та 2-бромпіримідин у N,N-диметилформаміді (DMF) можуть бути додані до вільного аміну (III) або його кислотної солі в DCM. Реакційну суміш можна нагрівати до приблизно 120°C протягом приблизно 12 годин. Розчинники можна потім випарити, а неочищений продукт очистити за допомогою HPLC.

Ці та інші методології проведення реакцій можуть бути корисними для приготування сполук винаходу, як це може зрозуміти будь-який фахівець у цій галузі. Численні модифікації наведених вище схем та процедур будуть очевидними будь-якому фахівцю у цій галузі, і цей винахід особливо не обмежений способами одержання сполук цього винаходу.

С. Способи цього винаходу

У іншому аспекті цього винаходу пропонуються способи інгібування виробництва судинного ендотеліального фактора росту (VEGF), інгібування розвитку кровоносних судин та/або лікування раку, діабетичної ретинопатії, ревматоїдного артрити, псоріазу, атеросклерозу, хронічного запалювання, інших пов'язаних з хронічними запалюваннями захворювань та розладів, ожиріння та ексудативної дегенерації жовтої плями, що використовують описані тут сполуки.

В одному варіанті здійснення, цей винахід спрямований на способи інгібування виробництва судинного ендотеліального фактора росту (VEGF), які включають введення інгібуючої VEGF-експресію кількості принаймні однієї сполуки цього винаходу суб'єкту, який потребує цього.

В іншому варіанті здійснення пропонуються способи інгібування розвитку кровоносних судин, які включають введення антиангіогенної кількості принаймні однієї сполуки цього винаходу суб'єкту, який потребує цього.

У ще одному варіанті здійснення пропонуються способи лікування раку, діабетичної ретинопатії, ревматоїдного артрити, псоріазу, атеросклерозу, хронічного запалювання, інших пов'язаних з хронічними запалюваннями захворювань та розладів, ожиріння та ексудативної дегенерації жовтої плями, які включають введення терапевтично ефективної кількості принаймні однієї сполуки цього винаходу суб'єкту, який потребує цього.

Не обмежуючись певною теорією, вважається, що способи цього винаходу діють через комбіна-

цію механізмів, які модулюють активність VEGF. У переважних варіантах здійснення, способи цього винаходу включають введення терапевтично ефективної кількості принаймні однієї сполуки цього винаходу, де вказана сполука являє собою (S) ізомер.

Згідно зі способами цього винаходу сполуку(и) можна вводити суб'єкту будь-яким шляхом введення ліків, відомим в цій галузі. Специфічні приклади шляхів введення включають пероральний, очний, ректальний, букальний, місцевий, назальний, офтальмічний, підшкірний, внутрішньом'язовий, внутрішньовенний (ударна доза та інфузія), інтрацеребральний, трансдермальний та легеневий.

Терміни "VEGF-інгібувальна кількість", "антиангіогенна кількість" та "терапевтично ефективна кількість", які застосовуються у цьому описі винаходу, відносяться до такої кількості фармацевтичного агента, щоб лікувати, полегшити або запобігти визначене захворювання або стан або щоб продемонструвати детектовний терапевтичний або інгібувальний ефект. Цей ефект може бути визначений, наприклад, шляхом аналізів, описаних в наступних прикладах. Точна ефективна кількість для даного суб'єкта залежатиме від маси тіла суб'єкта, розміру, та стану здоров'я, природи та ступеня стану, та терапії або комбінованої терапії, вибраної для застосування. Терапевтично ефективні кількості для певної даної ситуації можна визначити звичайними дослідженнями, які входять до складу фахових знань та рішень клінічних лікарів.

Для будь-якої сполуки терапевтичною ефективною кількістю може бути спочатку оцінена аналізом на клітинній культурі, наприклад, неопластичних клітин, або на тваринних моделях, звичайно щурах, мишах, кролях, собаках або свинях. Тваринні моделі можуть також бути використані для визначення відповідного діапазону концентрацій та шляхів введення. Ця інформація потім може бути використана для визначення доз та шляхів введення щодо людини. Терапевтична або профілактична ефективність та токсичність можуть бути визначені за стандартними фармацевтичними процедурами на клітинних культурах або експериментальних тваринах, наприклад, ED₅₀ (терапевтично ефективна доза для 50% популяції) та LD₅₀ (летальна доза для 50% популяції). Відношення доз між терапевтичним та токсичним ефектами є терапевтичним індексом, і він може бути вираже-

ний як співвідношення ED_{50}/LD_{50} . Фармацевтичні композиції, які демонструють великі терапевтичні індекси, є переважними. Дані, одержані аналізом на клітинній культурі або дослідженнями на тваринах, можуть бути використані для виготовлення ряду доз для використання людиною. Доза, яка міститься в таких композиціях, знаходиться переважно в діапазоні циркулюючих концентрацій, що включає ED_{50} з низькою токсичністю або нетоксичною. Доза може варіюватися у цьому діапазоні залежно від застосовуваної лікарської форми, сприйнятливості пацієнта та шляху введення.

Більш докладно, зв'язок концентрація-біологічний ефект, який спостерігався щодо сполук(и) цього винаходу, вказує, що початкова цільова концентрація в плазмі знаходиться в діапазоні від приблизно 0,1мкг/мл до приблизно 100мкг/мл, переважно від приблизно 5мкг/мл до приблизно 50мкг/мл, більш переважно від приблизно 5мкг/мл до приблизно 10мкг/мл. Для досягнення таких концентрацій у плазмі сполуки цього винаходу можуть вводитися у дозах, які варіюються від 0,1мкг до 100000мг залежно від шляху введення. Керівництва щодо певного дозування та способів доставки маються в літературі та є практично доступними практикам цієї галузі. Головним чином доза має знаходитися в діапазоні від приблизно 1мг/добу до приблизно 10г/добу, або приблизно 0,1г до приблизно 3г/добу, або приблизно 0,3г до приблизно 3г/добу, або приблизно 0,5г до приблизно 2г/добу як єдина, розділена або безперервна доза для пацієнтів, що мають масу між приблизно 40 до приблизно 100кг (ця доза може бути приведена у відповідність до пацієнтів, що мають масу більшу або меншу від цього діапазону мас, зокрема для дітей менше 40кг).

Точне дозування визначатимуть практики, орієнтуючись на фактори, пов'язані із суб'єктом, який потребує лікування. Дозування та введення приводять у відповідність, щоб забезпечити достатні рівні активного агента/агентів або щоб підтримувати бажаний ефект. Фактори, які можуть бути узяті до уваги, включають суворість стану захворювання, загальний стан здоров'я суб'єкта, вік, масу та стать суб'єкта, дієту, час та частоту введення, комбінацію/комбінації ліків, відповідну сприйнятливості та толерантності/відгук на терапію. Фармацевтичні композиції пролонгованої дії можуть вводитися кожні 3-4 дні, кожного тижня або один раз на два тижні залежно від періоду напіввиведення або коефіцієнту очищення щодо певної композиції.

D. Метаболіти та сполуки цього винаходу

До обсягу цього винаходу також входять продукти метаболізму *in vivo* сполук, описаних тут. Такі продукти можуть бути результатом, наприклад, окиснення, відновлення, гідролізу, амідування, естерифікації тощо введених сполук, переважно завдяки ферментативним процесам. Відповідно, цей винахід включає сполуки, вироблені у процесі, що включає контактування сполуки цього винаходу з тканиною ссавця протягом періоду часу, достатнього для одержання її метаболічного продукту. Такі продукти звичайно визначають приготуванням міченої ізотопом (наприклад,

C^{14} або H^3) сполуки цього винаходу, введенням детектовної дози (наприклад, більше ніж приблизно 0,5мг/кг) ссавцю, такому як щур, миша морська свинка, мавпа, або людині, надаванням достатнього для виникнення метаболізму періоду часу (звичайно приблизно від 30 секунд до 30 годин) та виділенням продуктів її перетворення з сечі, крові або інших біологічних зразків. Ці продукти легко виділити, оскільки вони є міченими (інші виділяють шляхом застосування антитіл, здатних зв'язувати епітопи, які залишилися в метаболітах). Структуру метаболітів визначають звичайним чином, наприклад, МС або ЯМР-аналізом. Взагалі, аналіз метаболітів можна зробити таким же чином, як і звичайні дослідження метаболізму ліків, що добре відомі фахівцям у цій галузі. Продукти перетворення, за умови, що вони не були іншим чином знайдені *in vivo*, є корисними для діагностичних аналізів щодо терапевтичного дозування сполук цього винаходу, навіть якщо вони не мають своєї біологічної активності.

E. Фармацевтичні композиції цього винаходу

Коли є можливість вводити сполуки цього винаходу чистими, може бути переважним приготувати сполуки у вигляді фармацевтичних композицій. Отже, у ще одному аспекті цього винаходу пропонуються фармацевтичні композиції, корисні у способах цього винаходу. Фармацевтичні композиції цього винаходу можуть бути приготовані з фармацевтично прийнятними ексципієнтами, такими як носії, розчинники, стабілізатори, ад'юванти, розріджувачі тощо, залежно від певного способу введення та лікарської форми. Фармацевтичні композиції повинні практично бути приготовані для досягнення фізіологічно сумісного рН, і діапазон може становити від рН приблизно 3 до рН приблизно 11, переважно від приблизно рН3 до приблизно рН7, залежно від складу та шляху введення. В альтернативних варіантах здійснення, може бути переважним, щоб рН було доведено до діапазону від приблизно рН5,0 до приблизно рН8,0.

Більш детально, фармацевтичні композиції винаходу включають терапевтично або профілактично ефективну кількість принаймні однієї сполуки цього винаходу разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними ексципієнтами. Необов'язково, фармацевтичні композиції винаходу можуть містити комбінацію сполук цього винаходу або можуть включати другий активний інгредієнт, корисний в лікуванні раку, діабетичної ретинопатії або ексудативної дегенерації жовтої плями. Склади цього винаходу, наприклад, для парентерального або перорального введення є здебільшого твердими речовинами, рідкими розчинами, емульсіями або суспензіями, тоді як інгаляційні склади для легеневого введення є головним чином рідинами або порошками, склади у вигляді порошку є найбільш переважними. Переважні фармацевтичні композиції винаходу можуть також бути виготовлені як ліофілізовані тверді речовини, які відновлюються фізіологічно сумісним розчинником перед введенням. Альтернативні фармацевтичні композиції винаходу можуть бути виготовлені як сиропи, креми, мазі, таблетки і подібне.

Термін "фармацевтично прийнятний ексципієнт" відноситься до ексципієнтів для введення фармацевтичного агента, такого як сполуки цього винаходу. Термін відноситься до будь-якого фармацевтичного ексципієнта, що може бути введений без токсичності, якої не повинно бути. Фармацевтично прийнятні ексципієнти частково визначаються певною композицією, що вводиться, а також певним способом, використовуваним для введення цієї композиції. Відповідно, існує велике різноманіття підхожих складів фармацевтичних композицій цього винаходу (дивіться, наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences). Підхожі ексципієнти можуть бути молекулами носіїв, що включають крупні, які поволі засвоюються, макромолекули, такі як білки, полісахариди, полімолочні кислоти, полігліколеві кислоти, полімерні амінокислоти, сополімери амінокислот та неактивні вірусні частинки. Інші приклади ексципієнтів включають антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота; хелатоутворювачі, такі як EDTA; карбогідрати, такі як декстрин, гідроксіалкілцелюлоза, гідроксіалкілметилцелюлоза, стеаринова кислота; рідини, такі як олії, вода, сольовий розчин, гліцерин і етанол; змочувальні агенти або емульгатори; рН-буфери і подібне. Ліпосоми також включені в опис визначення "фармацевтично прийнятні ексципієнти". Фармацевтичні композиції винаходу можуть бути приготовані в будь-яких формах, призначених для певних методів введення. Коли композиції призначені для перорального використання, вони можуть бути приготовані, наприклад, як пігулки, пілюлі, коржички, водні або олійні суспензії, безводні розчини, дисперсивні порошки або гранули (включаючи мікронізовані частинки або наночастинки), емульсії, тверді або м'які капсули, сиропи або еліксири. Композиції, призначені для перорального введення, можуть бути приготовані у відповідності з будь-якими відомими у цій галузі методами виробництва фармацевтичних композицій, і такі композиції можуть містити один або декілька агентів, включаючи підсолоджувачі, ароматизатори, барвники та консерванти, для того, щоб забезпечити прийнятний препарат.

Фармацевтично прийнятні ексципієнти, особливо підхожі для використання в поєднанні з пігулками, включають, наприклад, інертні розріджувачі, такі як целюлози, карбонат кальцію або карбонат натрію, лактозу, фосфат кальцію або фосфат натрію; дезінтегратори, такі як натрієва сіль кроскармелози, поперечно-зшитий повідон, кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; зв'язувальні агенти, такі як повідон, крохмаль, желатин або гуміарабік; і змачувальні агенти, такі як стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. Пігулки можуть бути непокріті або можуть бути покриті за відомими технологіями, включаючи мікрокапсуляцію, для того, щоб уповільнити дезінтеграцію та поглинання в шлунково-кишковому тракті та таким чином забезпечити уповільнену дію протягом більш довгого періоду. Наприклад, може бути використаний уповільнюючий матеріал, такий як гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат, сам по собі або з воском. Склади для перорального введення можуть бути також презентовані як тверді желатинові кап-

сули, де активний інгредієнт змішаний з інертним твердим розріджувачем, наприклад, целюлозою, лактозою, фосфатом кальцію або каоліном, або як м'які желатинові капсули, де активний інгредієнт змішаний з неводним або олійним середовищем, таким як гліцерин, пропіленгліколь, поліетиленгліколь, арахісова олія, рідинний парафін або оливкова олія.

В іншому варіанті здійснення, фармацевтичні композиції винаходу можуть бути приготовані як суспензії, що містять сполуку цього винаходу у суміші з принаймні одним фармацевтично прийнятним ексципієнтом, підхожим для виробництва суспензії.

В ще одному варіанті здійснення, фармацевтичні композиції винаходу можуть бути приготовані як дисперсивні порошки та гранули, підхожі для приготування суспензії додаванням підхожих ексципієнтів.

Підхожі ексципієнти для використання в поєднанні з суспензіями включають суспендувальні агенти, такі як натрію карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, альгінат натрію, полівінілпіролідон, камедь трагаканта, гуміарабік, диспергувальні або змочувальні агенти, такі як фосфатиди, що існують природно (наприклад, лецитин), продукти конденсації алкіленоксиду з жирними кислотами (наприклад, поліоксіетилену стеарат), продукти конденсації етиленоксиду з довголанцюговими аліфатичними спиртами (наприклад, гептадекаетиленоксидетанол), продукти конденсації етиленоксиду з частковим естером, що походить від жирної кислоти та гекситу ангідриду (наприклад, поліоксіетиленсорбітану моноолеат); і загусники, такі як карбомер, бджолиний віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Суспензії можуть також містити один або декілька консервантів, таких як оцтова кислота, метил та/або n-пропіл, p-гідрокси-бензоат; один або декілька барвників; один або декілька ароматизаторів і один або декілька підсолоджувачів, таких як цукроза або сахарин.

Фармацевтичні композиції винаходу можуть бути у формі емульсії "олія-у-воді". Олійна фаза може бути рослинною олією, такою як оливкова олія або арахісова олія, мінеральною оливою, такою як рідкий парафін, або їх сумішшю. Відповідні емульсифікатори включають камеді, що існують природно, такі як гуміарабік і камедь трагаканта; фосфатиди, що існують природно, такі як соєвий лецитин, естери або часткові естери, що походять від жирних кислот; гекситу ангідриди, такі як сорбітану моноолеат; і продукти конденсації цих часткових естерів з етиленоксидом, такі як поліоксіетиленсорбітану моноолеат. Емульсії можуть також містити підсолоджувачі та ароматизатори. Сиропи та еліксири можуть бути приготовані з підсолоджувачами, такими як гліцерин, сорбіт або цукроза. Такі склади можуть також містити засоби, що зменшують подразнення, консерванти, ароматизатори або барвники.

Крім того, фармацевтичні композиції винаходу можуть бути у формі стерильних препаратів для ін'єкцій, таких як стерильні водні емульсії для ін'єкцій або суспензії для ін'єкцій на основі олій, Ця

емульсія або суспензія може бути приготована у відповідності з відомим рівнем техніки у даній галузі, використовуючи ті підходящі диспергатори або зволожувачі та суспендувальні агенти, які були вказані вище. Стерильні препарати для ін'єкцій можуть також бути стерильним розчином або суспензією для ін'єкцій в нетоксичних парентерально прийнятних розріджувачах або розчинниках, таким як розчин в 1,2-пропан-діолі. Стерильні препарати для ін'єкцій можуть також бути приготовані, як ліофілізовані порошки. Серед прийнятних носіїв і розчинників, що можуть бути застосовані, є вода, розчин Рінгера та ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, стерильні нелеткі олії можуть бути застосовані як розчинник або суспендувальне середовище. Для цих цілей можуть бути застосовані будь-які м'які нелеткі олії, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, жирні кислоти, такі як олеїнова кислота, можуть також бути використані при приготуванні ін'єкцій. Взагалі, сполуки цього винаходу, корисні в способах цього винаходу, є по суті нерозчинними у воді та є слабо розчинними в більшості фармацевтично прийнятних протонних розчинників і в рослинних оліях. Проте, сполуки є практично розчинними в середньоланцюгових жирних кислотах (наприклад, каприловій та каприновій кислотах) або тригліцеридах і мають високу розчинність в поліпропіленгліколевих естерах середньоланцюгових жирних кислот. Винаходом передбачені також сполуки, які були модифіковані заміщеннями або додаванням хімічних або біохімічних складових, які роблять їх більш відповідними для доставки (наприклад, збільшують розчинність, біоактивність, смакову привабливість, зменшують реакцію несприйнятливості тощо), шляхом, наприклад, естерифікації, глікозиляції, поліетиленглікозиляції тощо.

В переважних варіантах здійснення, сполуки цього винаходу можуть бути приготовані для перорального введення в ліпидовмісному складі, підходящому для слабозрозчинних сполук. Ліпидовмісні склади можуть взагалі збільшити пероральну біодоступність таких сполук. По суті, переважні фармацевтичні композиції винаходу включають терапевтично або профілактично ефективну кількість сполуки цього винаходу разом з принаймні одним фармацевтично прийнятним ексципієнтом, вибраним з групи, що складається з: середньоланцюгових жирних кислот або їх пропіленгліколевих естерів (наприклад, пропіленгліколеві естери їстівних жирних кислот, таких як каприлова та капринова жирні кислоти) і фармацевтично прийнятних сурфактантів, таких як поліоксил 40 гідрогенована касторова олія.

В альтернативному переважному варіанті здійснення, циклодекстрини можуть бути додані як підсилюючі водної розчинності. Переважні циклодекстрини включають гідроксипропілові, гідроксіетілові, глюкозидові, малтозилові і малтотриозилові похідні α -, β - і γ -циклодекстрину. Особливо переважним циклодекстриновим підсилювачем розчинності є гідроксипропіл- β -циклодекстрин (НРВС), який може бути доданий до будь-яких вищеописаних композицій, щоб далі покращувати характеристики водної розчинності сполук цього

винаходу. В одному варіанті здійснення, композиція включає від 0,1% до 20% гідроксипропіл- β -циклодекстрину, більш переважно від 1% до 15% гідроксипропіл- β -циклодекстрину і навіть більш переважно від 2,5% до 10% гідроксипропіл- β -циклодекстрину. Використовувана кількість підсилювача розчинності залежатиме від кількості сполуки цього винаходу в композиції.

I. Комбінована терапія

Також можливо комбінувати будь-яку сполуку цього винаходу з одним або декількома іншими активними інгредієнтами, корисними при лікуванні раку, включаючи сполуки, у єдиній лікарській формі або у окремих лікарських формах, призначених для одночасного або послідовного введення пацієнту, який потребує лікування. При послідовному введенні комбінація може бути введена за два або декілька прийомів. В альтернативному варіанті здійснення, можливо вводити одну або декілька сполук цього винаходу та один або декілька додаткових активних інгредієнтів різними шляхами.

Фахівці у цій галузі розуміють, що різноманітні активні інгредієнти можуть бути введені в комбінації зі сполуками цього винаходу для того, щоб посилити або синергічно підвищити інгібування VEGF та/або антиангіогенну активність сполук цього винаходу.

У відповідності зі способами цього винаходу, комбінація активних інгредієнтів може бути: (1) разом змішаною та введена або доставлена одночасно в комбінованому складі; (2) доставлена навіперемінно або паралельно або окремі склади; або (3) здійснена за допомогою інших схем комбінаційної терапії, відомих із рівня техніки. Коли доставка здійснюється за навіперемінною терапією, способи винаходу можуть включати введення або доставку активних інгредієнтів послідовно, наприклад, в окремих розчинах, емульсіях, суспензіях, пігулках, пілюлях або капсулах, або шляхом різних ін'єкцій окремими шприцями. Взагалі, під час навіперемінної терапії ефективна доза кожного активного інгредієнта вводиться послідовно, тобто серіями, тоді як при одночасній терапії ефективні дози двох або декількох активних інгредієнтів вводяться разом. Також можуть бути використані різноманітні послідовності періодичної комбінаційної терапії.

Для кращого розуміння цього винаходу включені наступні Приклади. Зрозуміло, що експерименти, які відносяться до цього винаходу, не повинні тлумачитися як такі, що специфічним чином обмежують цей винахід, і такі варіації винаходу, які відомі зараз або будуть розроблені та які можуть бути у сфері знань фахівців у цій галузі, розглядаються, як такі, що належать до обсягу цього винаходу, як описано у цьому описі та заявлено в доданий формулі винаходу.

Приклади

Докладніше цей винахід описаний з посиланням на подальші необмежувальні приклади, які пропонуються для більш повного ілюстрування цього винаходу, але вони не повинні розглядатися як такі, що обмежують його обсяг. Приклади ілюструють приготування певних сполук цього винаходу та тестування цих сполук *in vitro* та/або *in vivo*.

Фахівці у цій галузі розуміють, що методики, описані в цих прикладах, представляють методики, описані винахідниками для гарного практичного виконання цього винаходу та, як такі, для встановлення переважних способів практичного їх застосування. Проте, треба визнати, що фахівці у цій галузі можуть у світлі цього винаходу зрозуміти, що багато змін можна зробити у специфічних описаних методах та одержати такі ж або подібні результати без відходу від духу та обсягу цього винаходу.

Приклад 1: Одержання сполук винаходу

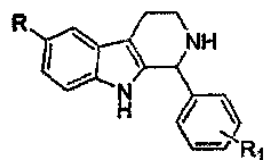
Застосовуючи схеми та процедури, описані вище в розділі В, можна приготувати певні сполуки винаходу наступним чином. Інші переважні сполуки винаходу, такі як наведені в Таблиці 5 нижче, можуть бути подібним чином приготовані.

Приклад 1А - Сполуки формули I, Схема I

Певні сполуки формули I можуть бути приготовані у відповідності зі схемою I, використовуючи вільні амініні продукти/проміжні сполуки або їх солі, приготовані у відповідності з Процедурою I. З метою надання прикладу, певні вільні аміни (III) або їх солі приготували, використовуючи Процедуру I. Таблиця 4 ілюструє певні вільні аміни (III) або їх солі, Проміжні сполуки 1-11.

Таблиця 4

Проміжна сполука	R - вільного аміну (III)	R ₁ - вільного аміну (III)
1	Cl	4-OMe
2	Cl	2,3-дифтор
3	Cl	4-Cl
4	Cl	4-CN
5	Cl	4-F
6	Cl	4-iPr
7	Br	4-Cl
8	Br	4-Me
9	Br	4-iPr
10	Br	3-Cl
11	Br	4-OMe
12	Cl	4-(2-морфолін-4-іл-етокси)



(III)

Проміжна сполука-1:

Цю проміжну сполуку приготували із застосуванням Процедури-I з 5-хлортриптаміну·HCl (5,8г, 25ммоль), р-анісальдегіду (6,13мл, 50ммоль) і 0,1N сірчаної кислоти (60мл), одержуючи сполуку, вказану в заголовку як кислотну сіль (6,1г, 59%). ЕС-МС: 313 (M+H)⁺. Альтернативно, цю проміжну сполуку приготували із застосуванням Процедури-ІВ з 5-хлортриптаміну·HCl (20г, 86,5ммоль), р-анісальдегіду (15,9мл, 130ммоль) і оцтової кислоти (250мл), одержуючи сполуку, вказану в заголовку, як кислотну сіль (25,8г, 79%). ЕС-МС: 313 (M+H)⁺.

Проміжна сполука-2:

Цю проміжну сполуку приготували із застосуванням Процедури-1 з 5-хлортриптаміну·HCl (116мг, 0,5ммоль), 2,3-дифторбензальдегіду (109мкл, 1ммоль) і 0,1N сірчаної кислоти (2мл), одержуючи сполуку, вказану в заголовку, як кислотну сіль (158мг, 75%). ЕС-МС: 319 (M+H)⁺.

Проміжна сполука-3:

Цю проміжну сполуку приготували із застосуванням Процедури-I з 5-хлортриптаміну·HCl (462мг, 2ммоль), 4-хлорбензальдегіду (562мг, 4ммоль) і 0,1N сірчаної кислоти (8мл), одержуючи сполуку, вказану в заголовку, як кислотну сіль (825мг, 99%). ЕС-МС: 317 (M+H)⁺.

Проміжна сполука-4:

Цю проміжну сполуку приготували із застосуванням Процедури-I з 5-хлортриптаміну·HCl (462мг, 2ммоль), 4-ціанобензальдегіду (525мг, 4ммоль) і 0,1N сірчаної кислоти (8мл), одержуючи сполуку, вказану в заголовку, як кислотну сіль (810мг, 100%). ЕС-МС: 308 (M+H)⁺.

Проміжна сполука-5:

Цю проміжну сполуку приготували із застосуванням Процедури-I з 5-хлортриптаміну·HCl (374мг, 1,5ммоль), 4-фторбензальдегіду (322мкл, 3ммоль) і 0,1N сірчаної кислоти (4мл), одержуючи сполуку, вказану в заголовку, як кислотну сіль (250мг, 42%). ЕС-МС: 301 (M+H)⁺.

Проміжна сполука-6:

Цю проміжну сполуку приготували із застосуванням Процедури-I з 5-хлортриптаміну·HCl (1,15г, 5ммоль), 4-ізопропілбензальдегіду (1,516мл, 10ммоль) і 0,1N сірчаної кислоти (12мл), одержуючи сполуку, вказану в заголовку, як кислотну сіль (628мг, 30%). ЕС-МС: 325 (M+H)⁺.

Проміжна сполука-7:

Цю проміжну сполуку приготували із застосуванням Процедури-I з 5-бромтриптаміну·HCl (551мг, 2ммоль), 4-хлорбензальдегіду (562мг, 4ммоль) і 0,1N сірчаної кислоти (8мл), одержуючи сполуку, вказану в заголовку, як кислотну сіль (330мг, 36%). ЕС-МС: 363 (M+H)⁺.

Проміжна сполука-8:

Цю проміжну сполуку приготували із застосуванням Процедури-I з 5-бромтриптаміну·HCl (551мг, 2ммоль), р-толуальдегіду (471мкл, 4ммоль) і 0,1N сірчаної кислоти (8мл), одержуючи сполуку, вказану в заголовку, як гідросульфатну сіль (257мг, 29%). ЕС-МС: 341 (M+H)⁺. Альтернативно, цю проміжну сполуку приготували із застосуванням Процедури-ІВ з 5-бромтриптаміну·HCl (10г, 36,3ммоль), р-толуальдегіду (6,41мл, 54,5ммоль) і оцтової кислоти (120мл), одержуючи сполуку, вказану в заголовку, як ацетатну сіль (14,5г, 100%). ЕС-МС: 341 (M+H)⁺.

Проміжна сполука-9 (Сполука 112):

Цей продукт/проміжну сполуку приготували із застосуванням Процедури-I з 5-бромтриптаміну·HCl (551мг, 2ммоль), 4-ізопропілбензальдегіду (606мкл, 4ммоль) і 0,1N сірчаної кислоти (8мл), одержуючи сполуку, вказану в заголовку, як гідросульфатну сіль (329мг, 35%). ЕС-МС: 369 (M+H)⁺. Альтернативно, цю проміжну сполуку приготували із застосуванням Процедури-ІВ з 5-бромтриптаміну·HCl (10г,

36,3ммоль), 4-ізопропілбензальдегіду (8,24мл, 54,5ммоль) і оцтової кислоти (120мл), одержуючи сполуку, вказану в заголовку, як ацетатну сіль (13г, 77%). EC-МС: 369 (M+H)⁺.

Проміжна сполука-10:

Цю проміжну сполуку приготували із застосуванням Процедури-I з 5-бромтриптаміну·HCl (551мг, 2ммоль), 3-хлорбензальдегіду (453мкл, 4ммоль) і 0,1N сірчаної кислоти (8мл), одержуючи сполуку, вказану в заголовку, як кислотну сіль (662мг, 72%). EC-МС: 361 (M+H)⁺.

Проміжна сполука-11:

Цю проміжну сполуку приготували із застосуванням Процедури-I з 5-бромтриптаміну·HCl (551мг, 2ммоль), p-анісальдегіду (491мкл, 4ммоль) і 0,1 N сірчаної кислоти (8мл), одержуючи сполуку, вказану в заголовку, як кислотну сіль (611мг, 67%). EC-МС: 357 (M+H)⁺.

Проміжна сполука-12:

4-(2-Морфолін-4-іл-етокси)-бензальдегід, проміжну сполуку для реакції, приготували поєднанням 4-гідроксибензальдегіду (1,2г, 10,0ммоль), 4-(2-хлоретил)-морфоліну гідрохлориду (2,0г, 11,0ммоль), карбонату калію (4,1г, 30,0ммоль) і йодиду калію (170мг, 1ммоль) в 100мл ацетону та нагріванням до температури флегми з перемішуванням. Після того, як увесь 4-гідроксибензальдегід був використаний (48 годин, за РХ/МС), тверді речовини відфільтрували і розчинник видалили у вакуумі. Вихід становив 4,1г.

Потім проміжну сполуку 12 приготували у відповідності з Процедурою-IV. Отже, 5-хлортриптаміну гідрохлорид (231мг, 1,0ммоль) поєднали з 4-(2-морфолін-4-іл-етокси)-бензальдегідом (565мг, ~1,2ммоль) в 3мл льодяної оцтової кислоти. Суспензію нагрівали до приблизно 120°C протягом 10 хвилин з постійним охолодженням і максимальною потужністю 300Вт, застосовуючи мікрохвильову систему CEM Explorer. Ацетонітрил (2мл) додали до охолодженої реакційної суміші та тверду речовину відфільтрували і промили 1мл ацетонітрилу для виробництва солі оцтової кислоти проміжної сполуки 12 (6-Хлор-1-[4-(2-морфолін-4-іл-етокси)-феніл]-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-β-карболін) (179мг, 34%).

Проміжні сполуки 1-12 потім можуть бути використані для приготування сполук винаходу у відповідності з Процедурами II-VII наступним чином.

Сполука 2:

Цей продукт приготували за Процедурою II, використовуючи проміжну сполуку-1 (3г, 9,6ммоль), етилхлорформіат (1,37мл, 14,4ммоль) і DIEA (2,5мл, 14,4ммоль) в дихлорметані (70мл), одержуючи сполуку, вказану в заголовку, як білий порошок (1,56г, 42%). EC-МС: 385 (M+H)⁺.

Сполука 4:

Цей продукт приготували за Процедурою II, використовуючи проміжну сполуку-7 (72мг, 0,2ммоль), етилхлорформіат (29мкл, 0,3ммоль) і DIEA (52мкл, 0,3ммоль) в дихлорметані (2мл), одержуючи сполуку, вказану в заголовку, як білий порошок (37мг, 43%). EC-МС: 435 (M+H)⁺.

Сполука 5:

Цей продукт приготували за Процедурою II, використовуючи проміжну сполуку-2 (50мг, 0,16ммоль), етилхлорформіат (23мкл, 0,24ммоль) і DIEA (42мкл, 0,24ммоль) в дихлорметані (2мл), одержуючи сполуку, вказану в заголовку, як білий порошок (25мг, 41%). EC-МС: 391 (M+H)⁺.

Сполука 7:

Цей продукт приготували за Процедурою II, використовуючи проміжну сполуку-9 (74мг, 0,2ммоль), етилхлорформіат (29мкл, 0,3ммоль) і DIEA (52мкл, 0,3ммоль) в дихлорметані (2мл), одержуючи сполуку, вказану в заголовку, як білий порошок (34мг, 38%). EC-МС: 441 (M+H)⁺.

Сполука 8:

Цей продукт приготували за Процедурою II, використовуючи проміжну сполуку-8 (72мг, 0,2ммоль), етилхлорформіат (29мкл, 0,3ммоль) і DIEA (52мкл, 0,3ммоль) в дихлорметані (2мл), одержуючи сполуку, вказану в заголовку, як білий порошок (39мг, 47%). EC-МС: 413 (M+H)⁺.

Сполука 10:

Цей продукт приготували за Процедурою II, використовуючи проміжну сполуку-1, ацетат (10,5г, 28,2ммоль), 4-хлорфенілхлорформіат (4,74мл, 33,8ммоль) і DIEA (9,8мл, 56,4ммоль) в дихлорметані (300мл), одержуючи сполуку, вказану в заголовку, як білий порошок (10,2г, 78%). EC-МС: 467 (M+H)⁺.

Сполука 11:

Цей продукт приготували за Процедурою II, використовуючи проміжну сполуку-3 (63мг, 0,2ммоль), етилхлорформіат (29мкл, 0,3ммоль) і DIEA (52мкл, 0,3ммоль) в дихлорметані (2мл), одержуючи сполуку, вказану в заголовку, як білий порошок (31мг, 40%). EC-МС: 389 (M+H)⁺.

Сполука 12:

Цей продукт приготували за Процедурою II, використовуючи проміжну сполуку-4 (31мг, 0,1ммоль), 2-хлоретилхлорформіат (16мкл, 0,15ммоль) і DIEA (26мкл, 0,15ммоль) в дихлорметані (2мл), одержуючи сполуку, вказану в заголовку, як білий порошок (22мг, 53%). EC-МС: 414 (M+H)⁺.

Сполука 17:

Цей продукт приготували за Процедурою II, використовуючи проміжну сполуку-1 (47мг, 0,15ммоль), 4-метилфенілхлорформіат (33мкл, 0,23ммоль) і DIEA (39мкл, 0,23ммоль) в дихлорметані (2мл), одержуючи сполуку, вказану в заголовку, як білий порошок (34мг, 51%). EC-МС: 447 (M+H)⁺.

Сполука 23:

Цей продукт приготували за Процедурою II, використовуючи проміжну сполуку-5 (30мг, 0,1ммоль), етилхлорформіат (14мкл, 0,15ммоль) і DIEA (26мкл, 0,15ммоль) в дихлорметані (2мл), одержуючи сполуку, вказану в заголовку, як білий порошок (21мг, 56%). EC-МС: 373 (M+H)⁺.

Сполука 25:

Цей продукт приготували за Процедурою-VII, використовуючи проміжну сполуку-9 (74мг, 0,2ммоль), 2-бромпіримідин (48мг, 0,3ммоль) і триетиламін (42мкл, 0,3ммоль) в DMF (2мл), оде-

ржуючи сполуку, вказану у заголовку (42мг, 47%). EC-МС: 447 (МН-Н)⁺.

Сполука 102:

Цей продукт приготували за Процедурою-IIIb, використовуючи проміжну сполуку-9 (74мг, 0,2ммоль), оцтовий ангідрид (47мкл, 0,5ммоль) і піридин (41мкл, 0,5ммоль) в дихлорметані (2мл), одержуючи сполуку, вказану в заголовку, як білий порошок (31мг, 38%). EC-МС: 411 (М+Н)⁺.

Сполука 140:

Цей продукт приготували за Процедурою-IV, використовуючи проміжну сполуку-10 (72мг, 0,2ммоль), циклогексилізоціанат (26мкл, 0,2ммоль) і DIEA (37мкл, 0,21ммоль) в дихлорметані (2мл), одержуючи сполуку, вказану в заголовку, як білий порошок (51мг, 53%). EC-МС: 486 (М+Н)⁺.

Сполука 166:

Цей продукт приготували за Процедурою-IIIa, використовуючи вказаний в ній вільний амін-проміжну сполуку (141мг, 0,5ммоль), Вос-L-аланін (105мг, 0,6ммоль), DIC (94мкл, 0,6ммоль), DIEA (105мкл, 0,6ммоль) і дихлорметан (4мл), одержуючи сполуку, вказану в заголовку (105мг, 46%). EC-МС: 420 (М+Н)⁺.

Сполука 225:

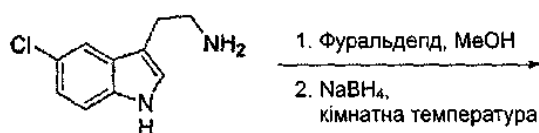
Цей продукт приготували за Процедурою-VI, використовуючи вказаний в ній вільний амін-проміжну сполуку (78мг, 0,2ммоль), метилсульфонілхлорид (16мкл, 0,2ммоль) і DIEA (37мкл, 0,21ммоль) і дихлорметан (2мл), одержуючи сполуку, вказану у заголовку (32мг, 34%). EC-МС: 461 (М+Н)⁺.

Сполука 242:

Цей продукт приготували за Процедурою-V, використовуючи вказаний в ній вільний амін-проміжну сполуку (59мг, 0,2ммоль), циклогексилізотіоціанат (29мкл, 0,2ммоль), DIEA (35мкл, 0,2ммоль) і дихлорметан (4мл), одержуючи сполуку, вказану у заголовку (52мг, 60%). EC-МС: 438 (М+Н)⁺.

Сполука 279:

Цей продукт приготували шляхом утворення проміжної сполуки 12 (6-хлор-1-[4-(2-морфолін-4-іл-етокси)-феніл]-2,3,4,9-тетрагідро-1H-β-карболін), використовуючи Процедуру-I. Проміжну сполуку 12 потім використовували для утворення сполуки 279 (етилового естеру 6-хлор-1-[4-(2-морфолін-4-іл-етокси)-феніл]-1,3,4,9-тетрагідро-β-карболін-2-карбонової кислоти), використовуючи Процедуру-II.



2-Фуральдегід (0,05мл, 1,1екв.) додали до розчину 5-хлортриптаміну (114мг, 0,586ммоль) в 2мл MeOH. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом приблизно 1 години. Повільно додавали NaBH₄ (110мг, 5екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом приблизно 30 хвилин. MeOH випарили і залишок розподілили між водою і метиленхлоридом.

У відповідності з Процедурою-II, проміжну сполуку 12 (82мг, 0,20ммоль), етилхлорформіат (24мг, 21мкл, 0,22ммоль) і діізопропілетиламін (175мкл, 1,00ммоль) розчинили в метиленхлориді (2мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин для утворення сполуки 279. Розчинник видалили під струмом азоту. Сирю суміш очистили препаративною HPLC з оберненою фазою на колонці C-18 з використанням градієнту ацетонітрилу у воді, забуференого 0,2% трифтороцтовою кислотою (TFA). Сіль TFA сполуки 279 (3,7мг, 3%) виділили як жовту тверду речовину. Подібні процедури можуть бути використані для інших реакцій утворення карбаматів у відповідності з Процедурою-II.

Сполука 320:

Цей продукт/проміжну сполуку приготували за Процедурою-I з 5-бензілокситриптаміну·HCl (100мг, 0,33ммоль), піридин-3-карбоксальдегід (62мкл, 0,66ммоль) і 0,1N сірчаної кислоти (2мл), одержуючи сполуку, вказану в заголовку, як дигідросульфатну сіль (64мг, 55%). EC-МС: 356 (М+Н)⁺.

Сполука 329:

Цей продукт приготували за Процедурою-VII, використовуючи проміжну сполуку-11 (71мг, 0,2ммоль), 2-бромпіримідин (48мг, 0,3ммоль) і триетиламін (42мкл, 0,3ммоль) в DMF (2мл), одержуючи сполуку, вказану у заголовку (41мг, 49%). EC-МС: 434 (М+Н)⁺.

Сполука 330:

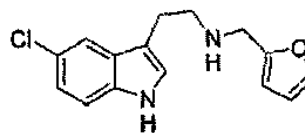
Цей продукт приготували за Процедурою II, використовуючи проміжну сполуку-6 (65мг, 0,2ммоль), 2-фторетилхлорформіат (38мкл, 0,3ммоль) і DIEA (70мкл, 0,4ммоль) в дихлорметані (2мл), одержуючи сполуку, вказану в заголовку, як білий порошок (34мг, 41%). EC-МС: 415 (М+Н)⁺.

Сполука 332:

Цей продукт приготували за Процедурою II, використовуючи проміжну сполуку-7 (36мг, 0,1ммоль), 4-метоксифеніл хлорформіат (22мкл, 0,15ммоль) і DIEA (26мкл, 0,15ммоль) в дихлорметані (2мл), одержуючи сполуку, вказану в заголовку, як білий порошок (41мг, 81%). EC-МС: 511(М+Н)⁺.

Приклад 1B - певні початкові матеріали, Схема Ia

Схема Ia може бути використана разом зі Схемою I (див. вище) для одержання початкових матеріалів, коли R₂ являє собою -CH₂-фуранільну групу, наступним чином.



дом. Органічний шар відділили та висушили над K₂CO₃. Зібраний органічний шар концентрували з одержанням 134,9мг в'язкої оливи (84%).

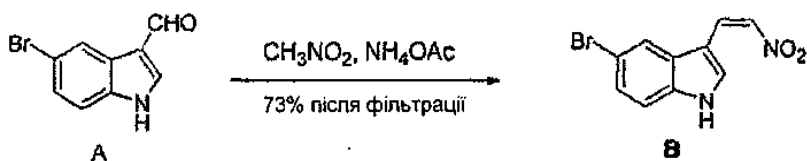
Приклад 1C - сполуки формули I, Схема Ib

Альтернативно, певні сполуки формули I можуть бути приготовані у відповідності зі Схемою Ib наступним чином.

447

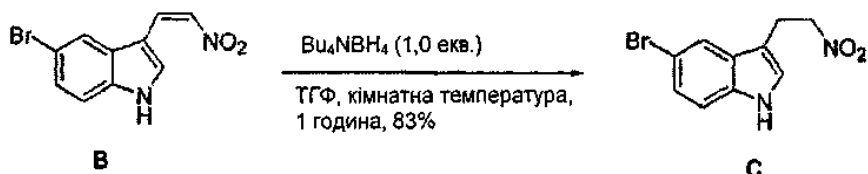
92317

448



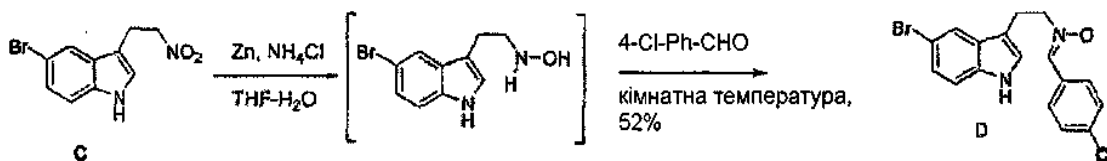
Суспензію реакційного матеріалу А (8,05г, 35,9ммоль) і $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ (4,15г, 1,5екв.) в 60мл CH_3NO_2 кип'ятили зі зворотним холодильником на масляній бані при приблизно 110°C . Після приблизно 30 хвилин реакційну суміш охолодили на льодяній бані. Осаджену тверду речовину відфільтру-

вали та промили водою (3X100мл), потім гексаном (2X50мл), одержуючи сирий індольний продукт В. Зібрану тверду речовину висушували під вакуумом при приблизно 40°C протягом приблизно 30 хвилин, одержуючи 6,97г коричневої твердої речовини (73%).



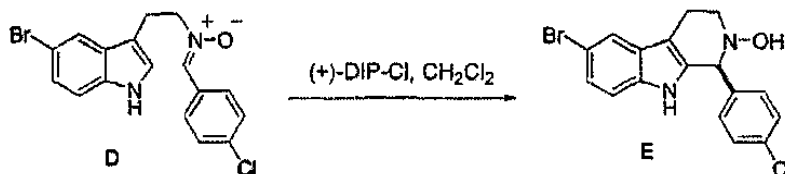
Розчин індольного продукту В (12,32г, 46,1ммоль) в THF (130мл) потім повільно обробили розчином тетрабутиламонію борогідриду (11,9г, 1екв.) в 75мл THF протягом приблизно 60 хвилин при приблизно -5°C . Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом приблизно

1 години та розвели дихлорметаном (200мл). Органічний шар двічі промили водою та соляним розчином. Об'єднані органічні шари висушили та випарили під вакуумом. Залишок очистили на силікагелі, отримуючи 10,28г твердої речовини С (83%).



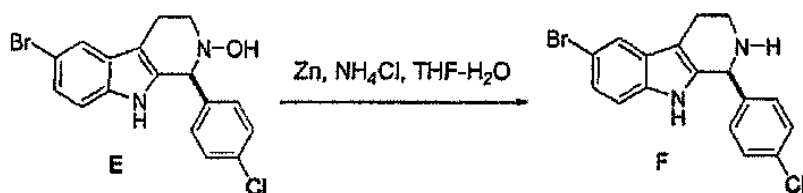
Хлорид амонію (9,9мл водного розчину (100мг/мл), 2екв.) і Zn (725мг, 1,2екв.) потім додали до розчину індольного продукту С (2,49г, 9,24ммоль) в 161мл THF. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом приблизно 10 хвилин і потім додали Zn (725мг, 1,2екв.). Після приблизно 30 хвилин, ще додали Zn (967мг, 1,6екв.) і перемішували протягом приблизно 2 годин, з подальшим додаванням додаткового Zn

(845мг, 1,4екв.). Після перемішування при кімнатній температурі протягом приблизно 15 хвилин, Zn відфільтрували і залишок концентрували і розчинили в THF. Одержаний розчин потім обробили р-хлорбензальдегідом (0,7екв.) і перемішували при кімнатній температурі протягом приблизно 15 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі та очистили на силікагелі, одержуючи 953,5мг бажаного нітронного продукту D.



(+)-DIP-Cl (6,93мл, 2екв., 85,8мг/мл в CH_2Cl_2) потім додали до розчину нітронного продукту D (350мг, 0,93ммоль) в 60мл дихлорметану. Реакційну суміш перемішували при приблизно -78°C протягом приблизно 10 днів і загасили сумішшю

10% NaHCO_3 (7мл) і 10мл води. Водний шар тричі екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари концентрували та очистили на силікагелі, одержуючи бажаний гідроксиламіний продукт E (>98% ee).

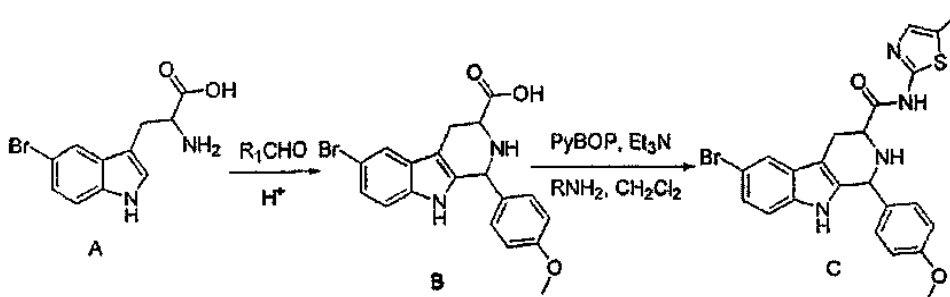


Воду (11,5мл), NH_4Cl (2,5мл, 5екв.) і Zn (908мг, 15екв.) потім додали у розчин гідроксиламінового продукту E (0,927ммоль) в THF (28мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом приблизно 1 дня. Потім додали додатковий THF (10мл), NH_4Cl (5мл, 10екв.) і Zn (1,8г, 30екв.) і перемішували протягом приблизно додаткових 21 години. Знову додали THF (10мл), NH_4Cl (5мл, 10екв.) і Zn (1,8г, 30екв.) і перемішували протягом приблизно ще додаткових 20 годин. Реакційну суміш потім профільтрували крізь бромунілерит і промили МС. Зібраний дихлорметановий шар промили водою та соляним розчином. Органі-

чний шар висушували та концентрували, одержуючи бороновий комплекс бета-карболіну. Цей продукт розчинили в 20мл THF. Цей розчин вилили на попередньо завантажену катіонообмінну смолу (попередньо кондиційовану MeOH і THF) і промили THF. Об'єднаний тетрагідрофурановий розчин концентрували, одержуючи 390мг вільного аміну. Тверду речовину потім промили етером і гексаном, одержуючи 130мг енантімерно чистої сполуки F.

Приклад 1D - сполуки формули I, Схема II

Сполуки формули I-h можуть бути приготовані у відповідності зі Схемою II наступним чином.



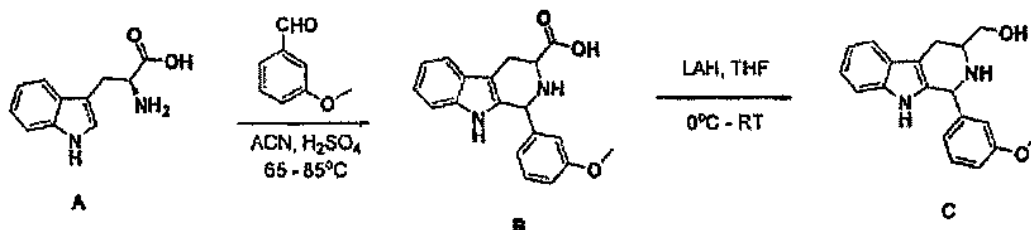
p-Анізальдегід (2,16г, 15,9ммоль, 1,93мл) додавали до суспензії 5-бромтриптофану A (3г, 10,6ммоль) в 100мл оцтової кислоти при кімнатній температурі. Реакційну суміш потім нагрівали зі зворотним холодильником при приблизно 125°C на бані з силіконової оливи та витримували при цій температурі протягом приблизно 3 годин 20 хвилин. Одержаний розчин концентрували під вакуумом. Залишок розтерли в порошок з дихлорметаном, діетиловим етером і гексаном з одержанням порошковидної коричневої твердої речовини. Оцтові солі проміжної сполуки, продукт B, зібрали і тричі промили гексаном.

Проміжну сполуку, продукт B, суспендували (70мг, 0,174ммоль) в 2мл дихлорметану, і до су-

спензії додали триетиламін (52,8мг, 0,522ммоль), 5-метил-2-амінотіазол (37,6мг, 0,26ммоль) і PyBOP (135,8мг, 0,26ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом приблизно 6 годин і загасили насиченим розчином NaHCO_3 . Водний шар екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари висушили над K_2CO_3 і концентрували. Очищення на силікагелі 40% етилацетатом в гексані дало 8,1мг бажаного аміду C. $\text{P}_{\text{XMC}} [\text{M}^+]$ 498, $\text{Rt}=2,54$.

Приклад 1E - сполуки формули I, Схема III

Сполуки формули I-i можуть бути приготовані у відповідності зі Схемою III наступним чином.



RT - кімнатна температура

Триптофан A (1,0г, 5,0ммоль) і 3-метоксибензальдегід (670мкл, 5,5ммоль) суспендували/розчинили в ацетонітрилі (100мл) і додали концентровану сірчану кислоту (100мкл). Реакцій-

ну суміш нагрівали зі зворотним холодильником доти, поки весь альдегід не був витрачений (протягом ночі). Розчинник видалили у вакуумі та залишок розчинили в 5мл етанолу. Продукт осадили етером, відфільтрували і промили 10мл етеру.

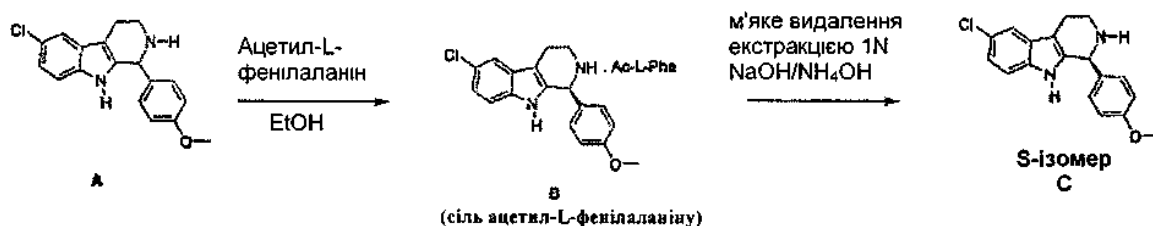
Бажаний β -карболіновий продукт/проміжну сполуку В (1-(3-метокси-феніл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H- β -карболін-3-карбонова кислота) виділили як бежеву тверду речовину (1,2г, 76%). РХ/МС RT =2,33хв. M/Z+323, 100%.

β -Карболіновий продукт/проміжну сполуку В (200мг, 0,62ммоль) потім розчинили в 5мл сухого THF і охолодили до приблизно 0°C. Розчин алюмогідриду літію (LAH) (1,2мл, 1,0М в етері, 1,2ммоль) додали до охолодженої реакційної суміші в атмосфері азоту. Після завершення додавання (приблизно 10 хвилин), реакційній суміші дали нагрітися до кімнатної температури протягом приблизно 4 годин. Реакційну суміш потім знов охолодили до 0°C, і додали насичений розчин су-

льфату натрію (750мкл), і суміш перемішували протягом приблизно 5 хвилин при 0°C. Реакційну суміш потім профільтрували і промили THF (100мл). Розчинник видалили у вакуумі, а сирий продукт очистили препаративною HPLC. Продукт С ([1-(3-метокси-феніл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H- β -карболін-3-іл]-метанол) виділили як білу тверду речовину (106мг, 55%). РХ/МС RT =2,25хв. M/Z+309, 100%.

Приклад 1F - Хімічне розділення сполук винаходу

Сполуки винаходу можуть бути необов'язково хімічно розділені на енантімерно чисті композиції, переважно анатімерно чисті (S) ізомерні композиції наступним чином.



Рацемічний амін А (18,21г, 58,2ммоль) перемішували з N-ацетил-L-фенілаланіном (12,05г, 58,2ммоль) в EtOH (1,28л) і кип'ятили у колбі зі зворотним холодильником, одержуючи прозорий розчин. Розчину потім дозволяли охолонути до кімнатної температури. Після настоювання протягом ночі осаджену тверду речовину відфільтрували та промили EtOH (200мл), одержуючи сіль В (16,4г). Сіль В помістили в EtOAc (500мл) і промили водним 1N NaOH (300мл×2) або NH₄OH

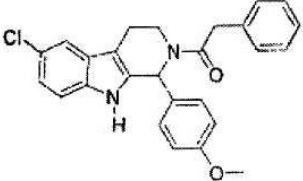
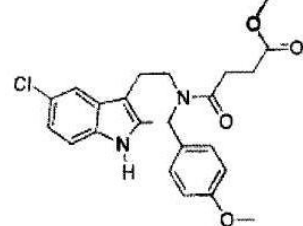
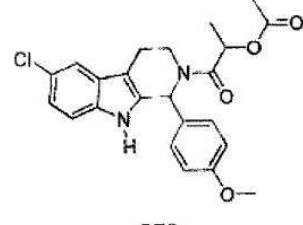
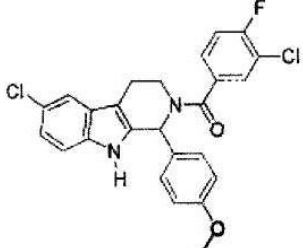
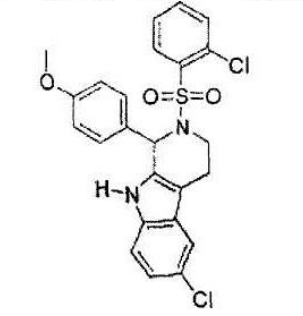
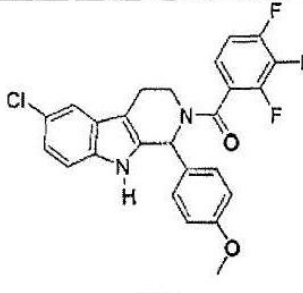
(200мл×2), висушили і випарили, одержуючи S-ізомер вільного аміну С (7,4г). R-ізомер приготували за подібною процедурою, використовуючи N-ацетил-D-фенілаланін.

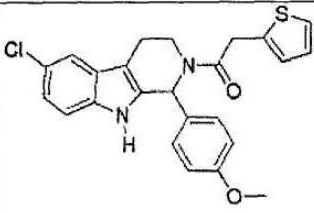
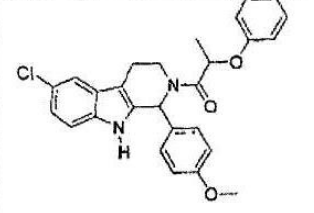
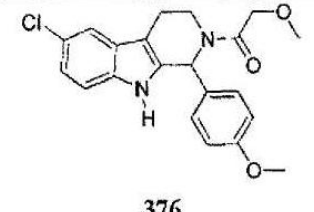
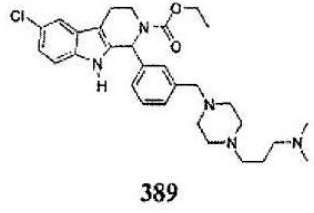
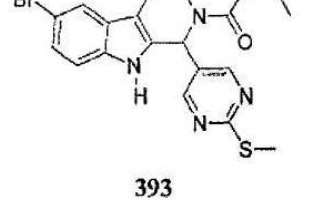
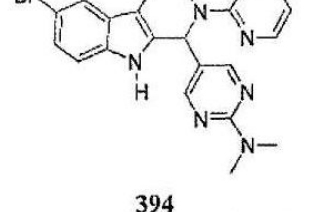
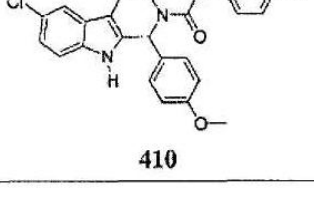
Приклад 1G - Подальші приклади сполук винаходу

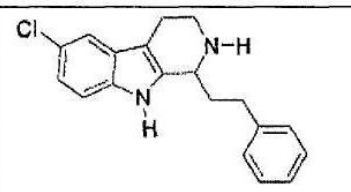
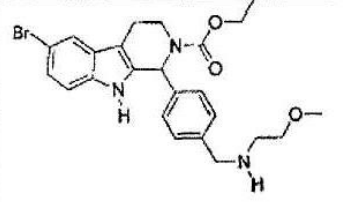
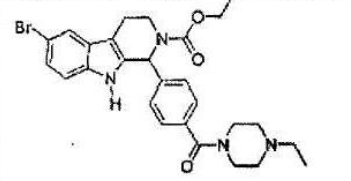
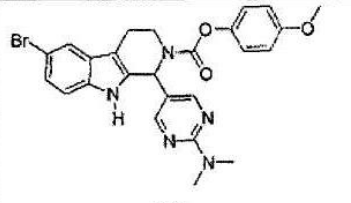
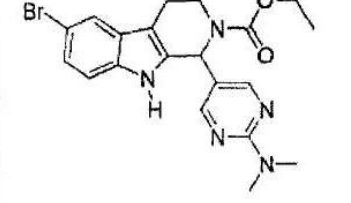
Як подальші необмежувальні приклади наступні сполуки (Таблиця 5) можуть бути приготовані за подібною методологією, такою, що описана вище, як це буде зрозуміло фахівцю у цій галузі.

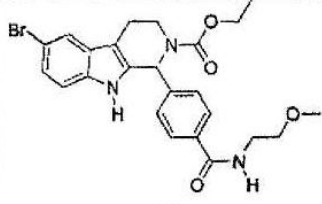
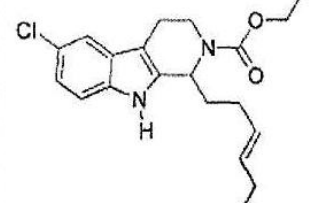
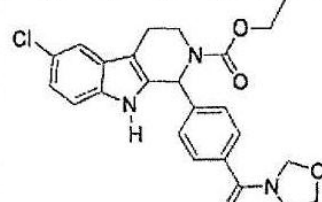
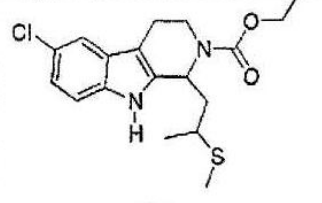
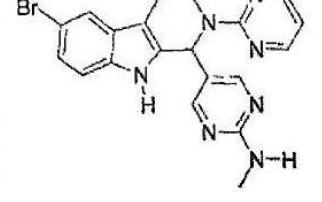
Таблиця 5

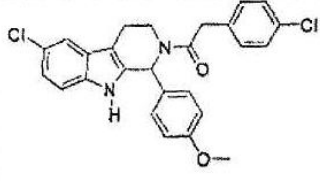
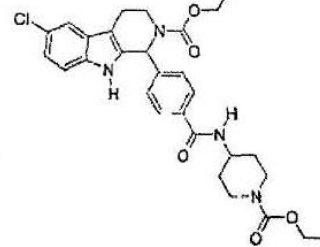
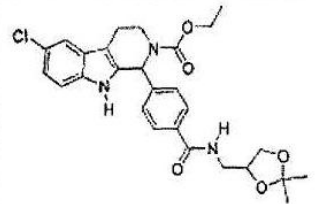
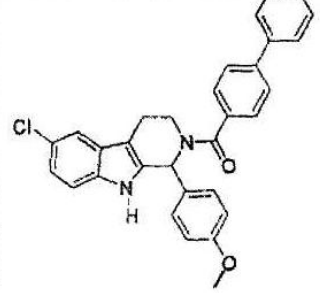
Сполука	ЯМР	Мас-спектр (РХ/МС)	Час утрим. (хв)
<p>367</p>	(CDCl ₃ , 400МГц), δ 8,16 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,22 (д, J=8,8Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,8Гц, 2H), 7,13 (д, J=8,8Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,80 (д, J=8,8Гц, 2H), 3,92-3,91 (м, 1H), 3,86 (т, J=7,2Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,46-3,39 (м, 1H), 3,11-3,09 (м, 1H), 2,91-2,83 (м, 3H)	402,8	4,37

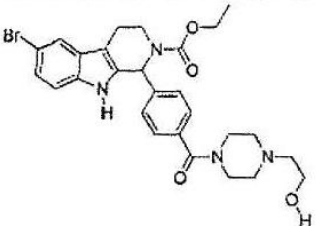
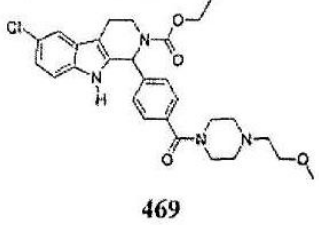
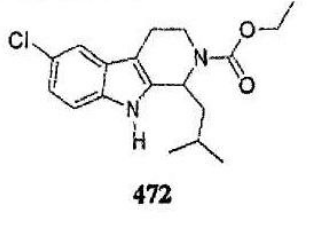
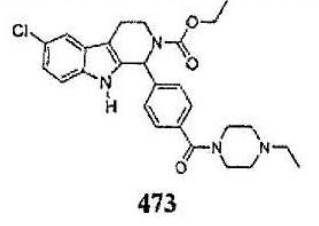
 <p style="text-align: center;">368</p>	<p>(CDCl₃, 400МГц), δ 8,29 (с, 1H), 7,47-7,09 (м, 10H), 6,98 (с, 1H), 6,77 (д, J=8,8Гц, 2H), 3,93 (дд, J=13,6Гц і 4,8Гц, 1H), 3,82-3,80 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,38-3,30 (м, 1H), 2,69-2,65 (м, 1H), 2,53-2,45 (м, 1H)</p>	430,9	4,79
 <p style="text-align: center;">369</p>	<p>(CDCl₃, 400МГц), δ 8,21 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,22 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,4Гц, 2H), 7,12 (дд, J=8,4Гц і 2,0Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,77 (д, J=8,4Гц, 2H), 3,94 (дд, J=13,2Гц і 4,4Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,65 (с, 3H), 3,43-3,35 (м, 1H), 2,87-2,62 (м, 6H)</p>	427,0	4,06
 <p style="text-align: center;">370</p>	<p>(CDCl₃, 400МГц), δ 8,23, 8,12 (с, 1H), 7,48, 7,42 (д, J=1,6Гц, 1,2Гц, 1H), 7,22-7,10 (м, 4H), 6,94, 6,88 (с, 1H), 6,79 (д, J=8,8Гц, 2H), 5,48-5,45 (м, 1H), 3,96-3,80 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,47-3,36 (м, 1H), 3,08-2,77 (м, 2H), 2,14, 2,09 (с, 3H), 1,48, 1,41 (д, J=6,8Гц, 6,4Гц, 3H)</p>	427,0	3,99
 <p style="text-align: center;">371</p>	<p>(CDCl₃, 400МГц), δ 7,87 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,47 (дд, J=6,8Гц і 1,6Гц, 1H), 7,30-7,15 (м, 6H), 6,98 (ш, 1H), 6,76 (д, J=8,8Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,77-3,74 (м, 1H), 3,49-3,39 (м, 1H), 2,93-2,82 (м, 2H)</p>	469,0	5,27
 <p style="text-align: center;">372</p>	<p>(CDCl₃, 400МГц), δ 8,07 (дд, J=7,6Гц і 1,2Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,45-7,32 (м, 4H), 7,18 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,8Гц і 2,0Гц, 1H), 7,07 (д, J=8,4Гц, 2H), 6,76 (д, J=8,8Гц, 2H), 6,35 (с, 1H), 3,97 (дд, J=14,8Гц і 5,2Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,49-3,41 (м, 1H), 2,67 (дд, J=15,6Гц і 3,2Гц, 1H), 2,57-2,53 (м, 1H)</p>	486,9	4,96
 <p style="text-align: center;">373</p>	<p>(CDCl₃, 400МГц), δ 7,95 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,30 (д, J=8,4Гц, 2H), 7,23 (д, J=8,8Гц, 1H), 7,16 (дд, J=8,8Гц і 1,6Гц, 1H), 7,05 (ш, 3H), 6,86 (д, J=8,4Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,61 (дд, J=13,6Гц і 5,2Гц, 1H), 3,52-3,44 (м, 1H), 2,91-2,88 (м, 1H), 2,78 (дд, J=15,2Гц і 3,2Гц, 1H)</p>	470,8	5,01

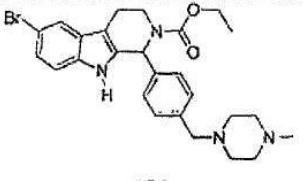
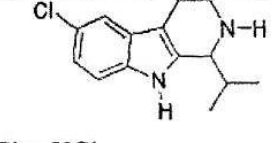
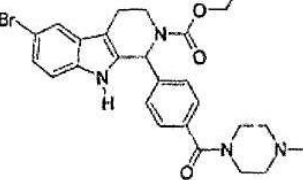
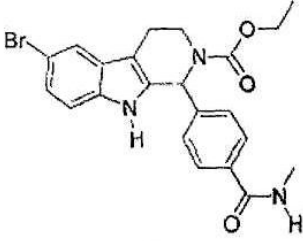
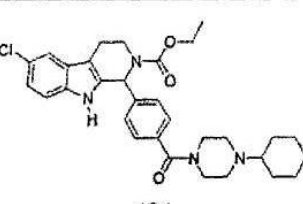
 <p>374</p>	<p>(CDCl₃, 400МГц), δ 8,09 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,21-7,17 (м, 4H), 7,12 (д, J=8,8Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,91 (д, J=4Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,79 (д, J=8,4Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,96 (д, J=4,4Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,43-3,38 (м, 1H), 2,77-2,63 (м, 2H)</p>	436,9	4,66
 <p>375</p>	<p>(CDCl₃, 400МГц), δ 8,19, 8,16 (с, 1H), 7,48, 8,42 (с, 1H), 7,24-7,09 (м, 6H), 6,94 (т, J=7,8Гц, 2H), 6,85 (т, J=8,2Гц, 2H), 6,77 (д, J=8,4Гц, 1H), 6,72 (д, J=8,4Гц, 1H), 5,09-4,98 (м, 1H), 4,39-4,17 (м, 1H), 3,77, 3,75 (с, 3H), 3,41-3,28 (м, 1H), 3,02-2,65 (м, 2H), 1,61-1,59 (м, 3H)</p>	461	4,92
 <p>376</p>	<p>(CDCl₃, 400МГц), δ 8,39 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,23 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,4Гц, 2H), 7,13 (дд, J=8,8Гц и 1,6Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,77 (д, J=8,4Гц, 2H), 4,17 (к, J=12,8Гц, 2H), 3,88 (д, J=10Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,41 (с, 3H), 3,38-3,34 (м, 1H), 2,95-2,81 (м, 2H)</p>	385	3,79
 <p>389</p>	<p>(CD₃OD, 400МГц), δ 7,48-7,46 (м, 4H), 7,35 (ш, 1H), 7,23 (д, J=8,8Гц, 1H), 7,07 (дд, J=8,8Гц и 2,0Гц, 1H), 6,46 (ш, 1H), 4,35-4,14 (м, 5H), 3,52-3,47 (м, 2H), 3,22-3,19 (м, 7H), 2,98-2,93 (м, 3H), 2,89 (с, 6H), 2,67-2,63 (м, 5H), 2,06-1,96 (м, 2H), 1,31 (т, J=7,2Гц, 3H)</p>	538,3	4,29
 <p>393</p>	<p>(DMSO, 400МГц), δ 11,00 (с, 1H), 8,47 (с, 2H), 7,67 (с, 1H), 7,26 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,8Гц и 2,0Гц, 1H), 6,26 (ш, 1H), 4,25 (ш, 1H), 4,11 (т, J=6,8Гц, 2H), 3,22-3,17 (м, 1H), 2,86-2,81 (м, 1H), 2,77-2,66 (м, 1H), 2,50 (ш, 3H), 1,21 (т, J=6,8Гц, 3H)</p>	447,1	6,55
 <p>394</p>	<p>(CD₃OD, 400МГц), δ 8,43-8,41 (м, 4H), 7,63 (д, J=1,2Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,8Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,4Гц и 1,6Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,67 (т, J=4,8Гц, 1H), 5,01 (дд, J=14,0Гц и 3,6Гц, 1H), 3,29-3,26 (м, 1H), 3,21 (с, 6H), 2,91-2,86 (м, 2H)</p>	450,1	5,48
 <p>410</p>	<p>(DMSO, 400МГц), δ 11,15, 11,05 (ш, 1H), 7,53 (д, J=1,6Гц, 1H), 7,29 (д, J=8,8Гц, 1H), 7,20-7,18 (м, 6H), 7,06 (дд, J=8,8Гц и 2Гц, 1H), 6,93 (д, J=7,2Гц, 2H), 6,45-6,37 (м, 1H), 4,30 (ш, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,18 (ш, 1H), 2,82 (ш, 2H)</p>	451,3	3,99

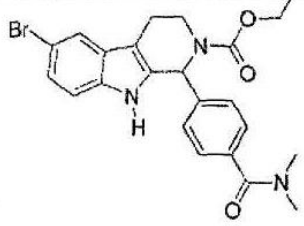
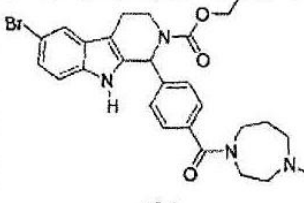
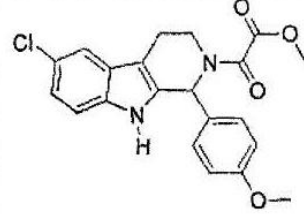
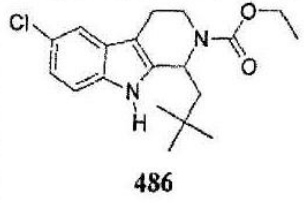
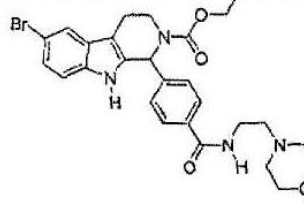
 <p>Сіль HCl</p> <p>416</p>	<p>(CD₃OD, 400МГц), δ 10,98 (ш, 1H), 7,49 (д, J=2,0Гц, 1H), 7,34-7,30 (м, 5H), 7,25-7,21 (м, 1H), 7,13 (дд, J=8,8Гц і 2,0Гц, 1H), 4,81-4,79 (м, 1H), 3,82-3,76 (м, 1H), 3,54-3,49 (м, 1H), 3,11-3,07 (м, 2H), 2,91-2,87 (м, 2H), 2,59-2,55 (м, 1H), 2,24-2,20 (м, 1H)</p>	311,1	4,39
 <p>420</p>	<p>(CD₃OD, 400МГц), δ 7,61 (с, 1H), 7,46 (д, J=8,0Гц, 2H), 7,38 (д, J=8,0Гц, 2H), 7,19 (с, 2H), 6,47 (с, 1H), 4,32-4,19 (м, 5H), 3,62 (т, J=3,9Гц, 2H), 3,42 (с, 1H), 3,19-3,10 (м, 3H), 2,29-2,76 (м, 2H), 1,30 (с, 3H)</p>	486,6	3,45
 <p>425</p>	<p>(CD₃OD, 400МГц), δ 7,63 (с, 1H), 7,49 (д, J=8,4Гц, 2H), 7,42 (д, J=8,4Гц, 2H), 7,19 (с, 2H), 6,49 (ш, 1H), 4,34-4,19 (м, 4H), 3,60 (ш, 4H), 3,29-3,17 (м, 6H), 2,89-2,75 (м, 2H), 1,36 (т, J=7,2Гц, 3H), 1,30 (ш, 3H)</p>	539,2	3,11
 <p>431</p>	<p>(CDCl₃, 400МГц), δ 8,56 (ш, 1H), 8,40 (ш, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,28 (д, J=2,0Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,00 (д, J=9,2Гц, 2H), 6,80 (д, J=8,4Гц, 2H), 6,48-6,38 (м, 1H), 4,55-4,52 (м, 1H), 3,81-3,74 (м, 4H), 3,24 (с, 6H), 3,00-2,91 (м, 1H), 2,88-2,84 (м, 1H)</p>	522,2	5,05
 <p>435</p>	<p>(DMSO, 400МГц), δ 11,00 (с, 1H), 8,14 (с, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,23 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,8Гц, 1H), 6,14 (с, 1H), 4,23 (ш, 1H), 4,11-4,08 (м, 2H), 3,14-3,10 (м, 1H), 3,08 (с, 6H), 2,81-2,77 (м, 1H), 2,70-2,66 (м, 1H), 1,21 (т, J=6,8Гц, 3H)</p>	444,3	3,95

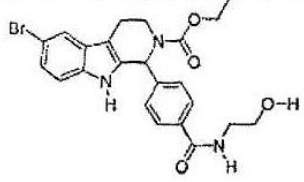
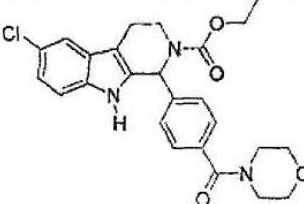
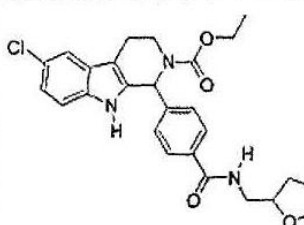
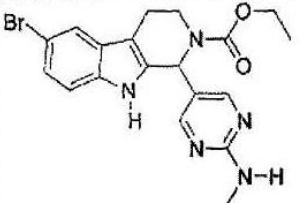
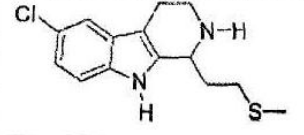
 <p>438</p>	<p>(CD₃OD, 400МГц), δ 7,79 (д, J=8,4Гц, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,37 (д, J=8,4Гц, 2H), 7,20 (с, 2H), 6,51 (ш, 1H), 4,32-4,22 (м, 3H), 3,54 (с, 3H), 3,36 (с, 2H), 3,30 (с, 2H), 3,21-3,11 (м, 1H), 2,90-2,77 (м, 2H), 1,32 (с, 3H)</p>	500,1	4,35
 <p>439</p>	<p>(CDCl₃, 400МГц), δ 7,98, 7,81 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,21 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,4Гц, 1H), 5,40-5,23 (м, 3H), 4,55-4,35 (м, 1H), 4,20-4,11 (м, 2H), 3,24-3,13 (м, 1H), 2,79-2,63 (м, 2H), 2,22 (д, J=6,8Гц, 2H), 2,08 (ш, 2H), 1,89-1,81 (м, 2H), 1,30 (ш, 3H), 0,97 (ш, 3H)</p>	361,2	5,95
 <p>441</p>	<p>(CD₃OD, 400МГц), δ 7,47 (д, J=1,6Гц, 1H), 7,43 (д, J=7,6Гц, 2H), 7,37 (д, J=8,0Гц, 2H), 7,24 (д, J=8,8Гц, 1H), 7,06 (д, J=8,4Гц, 1H), 6,49 (ш, 1H), 4,35-4,21 (м, 3H), 3,83 (с, 4H), 3,19-3,10 (м, 1H), 2,90-2,79 (м, 2H), 1,57 (ш, 6H), 1,32 (с, 3H)</p>	482,1	5,11
 <p>442</p>	<p>(CDCl₃, 400МГц), δ 8,48-8,09 (м, 1H), 7,44-7,42 (м, 1H), 7,24 (т, J=9Гц, 1H), 7,11-7,09 (м, 1H), 5,59-5,40 (м, 1H), 4,54-4,34 (м, 1H), 4,21-4,18 (м, 2H), 3,23-3,13 (м, 1H), 2,87-2,81 (м, 2H), 2,76-2,63 (м, 1H), 2,17 (с, 3H), 2,12-1,90 (м, 2H), 1,42-1,24 (м, 6H)</p>	367,1	2,92
 <p>443</p>	<p>(CD₃OD, 400МГц), δ 8,62 (д, J=4,4Гц, 2H), 8,59 (с, 2H), 7,84 (с, 1H), 7,43-7,39 (м, 2H), 7,24 (с, 1H), 6,88 (т, J=8,0Гц, 1H), 5,24-5,20 (м, 1H), 3,47-3,44 (м, 1H), 3,16 (с, 3H), 3,11-3,05 (м, 2H)</p>	436,2	5,25

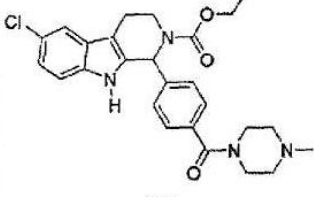
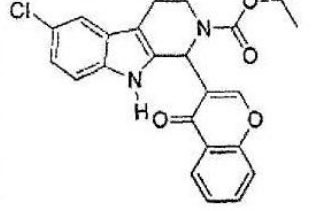
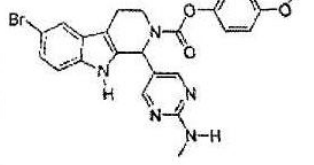
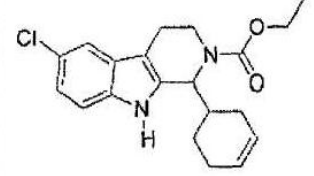
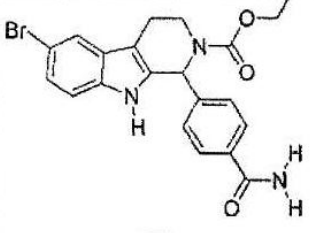
 <p>447</p>	<p>(CDCl₃, 400МГц), δ 8,12 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,26 (д, J=8Гц, 2H), 7,18 (д, J=8,8Гц, 2H), 7,14-7,12 (м, 4H), 6,97 (с, 1H), 6,78 (д, J=8,8Гц, 2H), 3,89 (дд, J=14Гц і 1,2Гц, 1H), 3,80-3,78 (м, 5H), 3,41-3,33 (м, 1H), 2,73 (дд, J=15,2Гц і 3,2Гц, 1H), 2,64-2,60 (м, 1H)</p>	464,9	5,11
 <p>453</p>	<p>(CD₃OD, 400МГц), δ 7,78 (д, J=8,0Гц, 2H), 7,47 (д, J=1,6Гц, 1H), 7,37 (д, J=8,0Гц, 2H), 7,24 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,06 (дд, J=8,8Гц і 1,6Гц, 1H), 6,49 (ш, 1H), 4,31-4,05 (м, 8H), 3,20-3,11 (м, 1H), 3,00-2,77 (м, 4H), 1,94-1,90 (м, 2H), 1,54-1,45 (м, 2H), 1,31 (ш, 3H), 1,25 (т, J=7,2Гц, 3H)</p>	553,1	6,13
 <p>461</p>	<p>(CD₃OD, 400МГц), δ 7,80 (д, J=8,0Гц, 2H), 7,48 (д, J=1,6Гц, 1H), 7,38 (д, J=8,4Гц, 2H), 7,25 (д, J=8,8Гц, 1H), 7,07 (дд, J=8,4Гц і 1,6Гц, 1H), 6,49 (ш, 1H), 4,31-4,21 (м, 4H), 4,06 (т, J=8,4Гц, 1H), 3,74 (т, J=8,0Гц, 1H), 3,51 (д, J=5,2Гц, 2H), 3,21-3,11 (м, 1H), 2,90-2,79 (м, 2H), 2,26 (с, 1H), 1,39 (с, 3H), 1,32 (с, 6H)</p>	454,3	5,98
 <p>464</p>	<p>(CDCl₃, 400МГц), δ 8,29 (ш, 1H), 7,64 (д, J=8,0Гц, 2H), 7,61 (д, J=7,2Гц, 2H), 7,50-7,45 (м, 5H), 7,39 (д, J=7,6Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,6Гц, 2H), 7,19 (д, J=8,8Гц, 1H), 7,14 (дд, J=8,4Гц і 1,6Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,84 (д, J=8Гц, 2H), 3,87 (д, J=9,2Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,45-3,40 (м, 1H), 2,96-2,94 (м, 1H), 2,80-2,76 (м, 1H)</p>	493,0	5,71

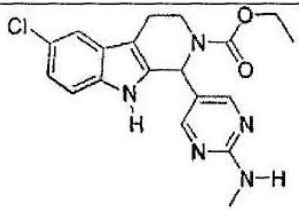
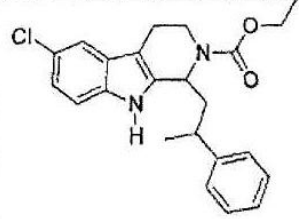
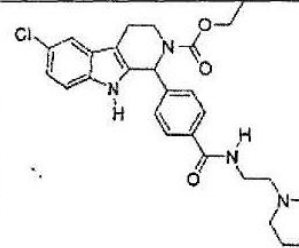
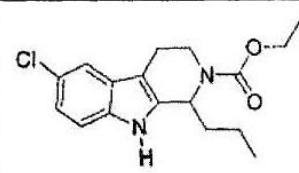
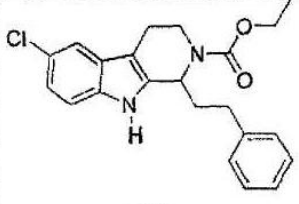
 <p>466</p>	<p>(CD₃OD, 400МГц), δ 7,63 (с, 1H), 7,48 (д, J=8,4Гц, 2H), 7,42 (д, J=8,0Гц, 2H), 7,20 (с, 2H), 6,49 (ш, 1H), 4,33-4,22 (ш, 3H), 3,89 (т, J=5,2Гц, 2H), 3,50 (ш, 4H), 3,21-3,11 (м, 2H), 2,91-2,78 (м, 2H), 1,31 (с, 3H)</p>	555,2	3,14
 <p>469</p>	<p>(CD₃OD, 400МГц), δ 7,47 (д, J=2,0Гц, 1H), 7,39 (с, 4H), 7,23 (д, J=8,8Гц, 1H), 7,06 (дд, J=8,4Гц і 2,0Гц, 1H), 6,49 (ш, 1H), 4,35-4,21 (м, 3H), 3,75 (ш, 2H), 3,53 (т, J=5,4Гц, 2H), 3,44 (ш, 2H), 3,26-3,30 (м, 4H), 3,22-3,13 (м, 1H), 2,89-2,78 (м, 2H), 2,60 (т, J=5,4Гц, 4H), 2,46 (ш, 2H), 1,32 (с, 3H)</p>	525,2	5,07
 <p>472</p>	<p>(CDCl₃, 400МГц), δ 7,80, 7,75 (с, 1H), 7,43, 7,41 (с, 1H), 7,21 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,10 (д, J=8,0Гц, 1H), 5,43, 5,27 (д, J=7,2Гц, 1H), 4,51-4,30 (м, 1H), 4,21-4,10 (м, 2H), 3,18 (к, J=12,8Гц, 1H), 2,82-2,76 (м, 1H), 2,64-2,61 (м, 1H), 1,82-1,76 (м, 2H), 1,55-1,53 (м, 1H), 1,29-1,24 (м, 3H), 1,08 (ш, 3H), 0,98 (д, J=6,8Гц, 3H)</p>	335,3	5,52
 <p>473</p>	<p>(CD₃OD, 400МГц), δ 7,47 (д, J=2,0Гц, 1H), 7,39 (с, 4H), 7,23 (д, J=8,8Гц, 1H), 7,05 (дд, J=8,4Гц і 2,0Гц, 1H), 6,49 (ш, 1H), 4,32-4,20 (м, 3H), 3,76 (ш, 2H), 3,46 (ш, 2H), 3,21-3,13 (м, 1H), 2,90-2,78 (м, 2H), 2,54 (ш, 2H), 2,49-2,43 (м, 4H), 1,32 (ш, 3H), 1,10 (т, J=7,2Гц, 3H)</p>	495,3	4,68

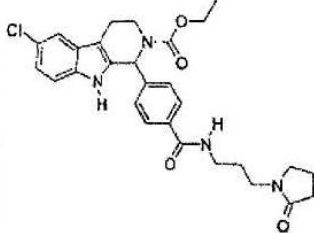
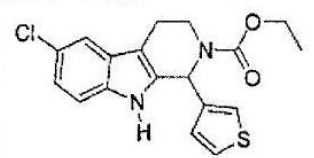
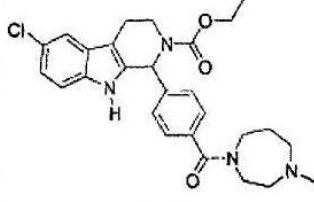
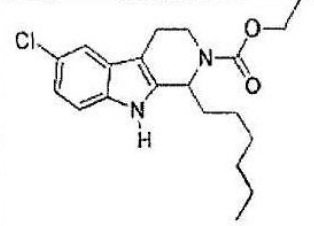
 <p>474</p>	<p>(CD₃OD, 400МГц), δ 7,61 (с, 1H), 7,44 (д, J=8,0Гц, 2H), 7,35 (д, J=8,0Гц, 2H), 7,20-7,16 (м, 2H), 6,45 (ш, 1H), 4,28-4,14 (м, 3H), 4,11 (с, 2H), 3,47 (с, 4H), 3,26 (с, 4H), 3,19-3,12 (м, 1H), 2,91 (с, 3H), 2,88-2,79 (м, 2H), 1,30 (с, 3H)</p>	511,2	4,99
 <p>Сіль HCl 477</p>	<p>(CD₃OD, 400МГц) δ 7,48 (д, J=1,6Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,8Гц і 2,0Гц, 1H), 4,68 (с, 1H), 3,77-3,72 (м, 1H), 3,47-3,44 (м, 1H), 3,10-3,03 (м, 2H), 2,65-2,61 (м, 1H), 1,25 (д, J=7,2Гц, 3H), 0,96 (д, J=7,2Гц, 3H)</p>	249,1	3,67
 <p>478</p>	<p>(CD₃OD, 400МГц), δ 7,63 (с, 1H), 7,48 (д, J=8,0Гц, 2H), 7,42 (д, J=8,0Гц, 2H), 7,20 (с, 2H), 6,49 (ш, 1H), 4,32-4,21 (м, 3H), 3,50 (ш, 4H), 3,21-3,15 (м, 3H), 2,92 (с, 3H), 2,90-2,73 (м, 2H), 1,32 (с, 3H)</p>	525,1	3,25
 <p>480</p>	<p>(CD₃OD, 400МГц), δ 7,78 (д, J=8,0Гц, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,37 (д, J=8,4Гц, 2H), 7,20 (с, 2H), 6,49 (ш, 1H), 4,31-4,22 (м, 3H), 3,19-3,11 (м, 1H), 2,90 (с, 3H), 2,86-2,77 (м, 2H), 1,32 (с, 3H)</p>	456,1	4,26
 <p>481</p>	<p>(CD₃OD, 400МГц), δ 7,48 (д, J=2Гц, 1H), 7,41-7,36 (м, 4H), 7,23 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,06 (дд, J=8,8Гц і 2,0Гц, 1H), 6,49 (ш, 1H), 4,35-4,21 (м, 3H), 3,64 (ш, 2H), 3,45 (ш, 2H), 3,20-3,11 (м, 1H), 2,92-2,78 (м, 2H), 2,68 (ш, 2H), 2,55 (ш, 2H), 1,92-1,80 (м, 4H), 1,66-1,62 (м, 1H), 1,32-1,22 (м, 8H)</p>	549,3	5,29

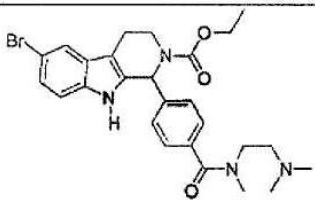
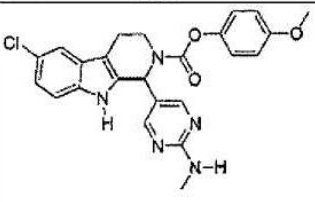
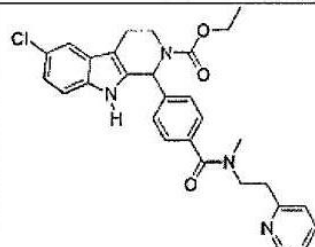
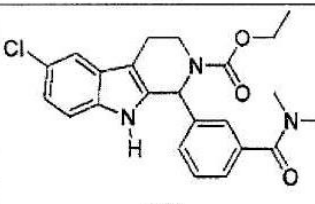
 <p>483</p>	<p>(CD₃OD, 400МГц), δ 7,63 (с, 1H), 7,41 (д, J=8,4Гц, 2H), 7,37 (д, J=8,0Гц, 2H), 7,19 (с, 2H), 6,49 (ш, 1H), 4,35-4,22 (м, 3H), 3,22-3,13 (м, 1H), 3,08 (с, 3H), 2,98 (с, 3H), 2,89-2,77 (м, 2H), 1,32(с, 3H)</p>	470,1	4,46
 <p>484</p>	<p>(CD₃OD, 400МГц), δ 7,63 (с, 1H), 7,48 (д, J=7,2Гц, 2H), 7,40 (д, J=8,0Гц, 2H), 7,20 (с, 2H), 6,49 (ш, 1H), 4,35-4,22 (м, 4H), 3,82-3,50 (м, 6H), 3,45 (ш, 1H), 3,21-3,11 (м, 1H), 3,00-2,78 (м, 5H), 2,25-2,15 (м, 2H), 1,32 (с, 3H)</p>	539,2	3,02
 <p>485</p>	<p>(CDCl₃, 400МГц), δ 8,06 7,98 (с, 1H), 7,50, 7,49 (с, 1H), 7,22 (д, J=6,0Гц, 1H), 7,21 (д, J=6,4Гц, 2H), 7,15 (дд, J=8,8Гц и 1,6Гц, 1H), 6,81 (д, J=8,4Гц, 2H), 6,77 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 3,72 (д, J=5,2Гц, 1H), 3,51-3,43 (м, 1H), 3,02-2,96 (м, 1H), 2,86-2,81 (м, 1H)</p>	398,9	4,18
 <p>486</p>	<p>(CDCl₃, 400МГц), δ 7,77, 7,70 (с, 1H), 7,42, 7,39 (с, 1H), 7,20 (дд, J=8,4Гц и 1,6Гц, 1H), 7,09 (д, J=8,0Гц, 1H), 5,52-5,36 (м, 1H), 4,44-4,17 (м, 3H), 3,28-3,20 (м, 1H), 2,88-2,77 (м, 1H), 2,60 (д, J=15,2Гц, 1H), 2,05-1,88 (м, 1H), 1,58-1,54 (м, 1H), 1,30-1,26 (м, 3H), 1,04 (д, J=2Гц, 9H)</p>	349,1	6,03
 <p>488</p>	<p>(CD₃OD, 400МГц), δ 7,85 (д, J=8,0Гц, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,41 (д, J=8,4Гц, 2H), 7,20 (с, 2H), 6,52 (ш, 1H), 4,33-4,22 (ш, 3H), 4,07 (ш, 2H), 3,77 (т, J=5,6Гц, 4H), 3,65 (ш, 2H), 3,39 (т, J=5,6Гц, 2H), 3,21-3,11 (м, 3H), 2,91-2,78 (м, 2H), 1,32 (с, 3H)</p>	555,2	3,34

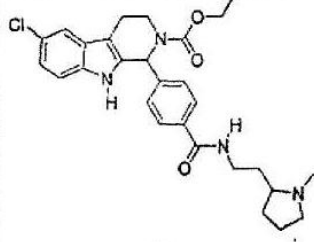
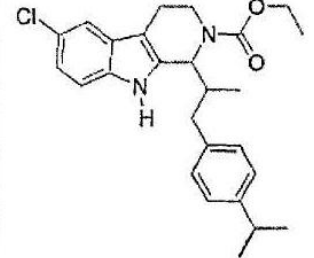
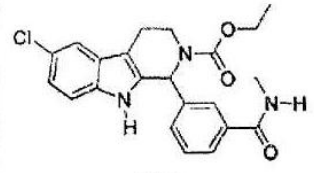
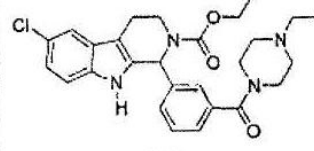
 <p>490</p>	<p>(CD₃OD, 400МГц), δ 7,81 (д, J=8,4Гц, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,37 (д, J=8,0Гц, 2H), 7,20 (с, 2H), 6,51 (ш, 1H), 4,32-4,22 (м, 3H), 3,69 (т, J=5,8Гц, 2H), 3,48 (т, J=5,6Гц, 2H), 3,21-3,11 (м, 1H), 2,90-2,77 (м, 2H), 1,32 (с, 3H)</p>	486,1	3,80
 <p>492</p>	<p>(CD₃OD, 400МГц), δ 7,47 (с, 1H), 7,41-7,38 (м, 4H), 7,23 (д, J=8,8Гц, 1H), 7,06 (дд, J=8,8Гц і 1,6Гц, 1H), 6,49 (ш, 1H), 4,35-4,21 (м, 3H), 3,73-3,62 (м, 6H), 3,44 (ш, 2H), 3,19-3,10 (м, 1H), 2,91-2,78 (м, 2H), 1,32 (ш, 3H)</p>	468	5,52
 <p>494</p>	<p>(DMCO, 400МГц), δ 11,19 (ш, 1H), 8,49 (ш, 1H), 7,81 (д, J=8,0Гц, 2H), 7,51 (д, J=1,6Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,4Гц, 2H), 7,29 (д, J=14,0Гц, 1H), 7,07 (дд, J=8,4Гц і 1,6Гц, 1H), 6,39 (ш, 1H), 4,21-4,16 (м, 3H), 3,93 (т, J=6,4Гц, 1H), 3,74 (к, J=6,8Гц, 1H), 3,59 (к, J=6,8Гц, 1H), 3,28 (с, 2H), 3,08-3,01 (м, 1H), 2,81-2,70 (м, 2H), 1,91-1,79 (м, 3H), 1,59-1,52 (м, 1H), 1,21 (с, 3H)</p>	482,2	5,74
 <p>496</p>	<p>(CD₃OD, 400МГц), δ 11,05 (с, 1H), 8,09 (с, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,32 (ш, 1H), 7,24 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,17 (дд, J=8,8Гц і 2,0Гц, 1H), 6,24 (с, 1H), 4,22 (ш, 1H), 4,12-4,09 (м, 2H), 3,15-3,09 (м, 1H), 2,83-2,65 (м, 5H), 1,21 (т, J=6,8Гц, 3H)</p>	430,2	3,65
 <p>Сіль НСІ 497</p>	<p>(CD₃OD, 400МГц), δ 7,49 (д, J=1,6Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,8Гц, 1H), 7,13 (дд, J=8,8Гц і 2,0Гц, 1H), 3,77-3,72 (м, 1H), 3,52-3,45 (м, 1H), 3,15-3,01 (м, 2H), 2,80-2,74 (м, 2H), 2,60-2,52 (м, 1H), 2,27-2,20 (м, 4H)</p>	281,0	3,84

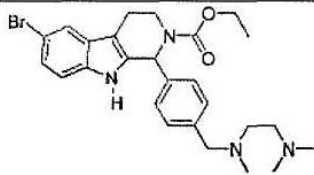
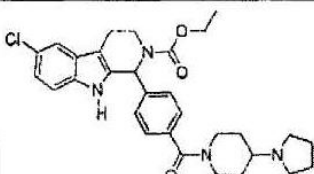
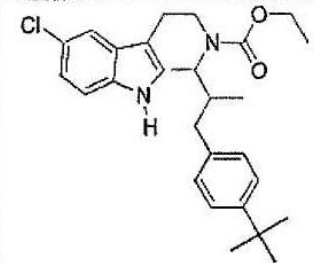
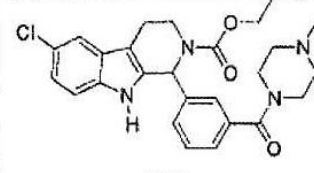
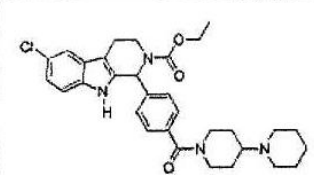
 <p style="text-align: center;">498</p>	<p>(CDCl₃, 400МГц), δ 8,35 (ш, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,32-7,26 (м, 4H), 7,20 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,13 (дд, J=8,8Гц и 2,4Гц, 1H), 6,39 (ш, 1H), 4,25-4,21 (м, 2H), 3,80 (ш, 2H), 3,47 (ш, 2H), 3,16-3,10 (м, 1H), 2,96-2,88 (м, 3H), 2,79-2,75 (м, 1H), 2,54-2,36 (м, 6H), 1,32 (с, 3H)</p>	481,4	4,81
 <p style="text-align: center;">499</p>	<p>(DMCO, 400МГц), δ 10,86 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,03 (д, J=7,6Гц, 1H), 7,81 (т, J=8,0Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,50 (ш, 2H), 7,26 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,02 (д, J=8,8Гц, 1H), 6,24 (с, 1H), 4,35 (ш, 1H), 4,09-4,05 (м, 2H), 3,61-3,49 (м, 1H), 2,78-2,65 (м, 2H), 1,45(т, J=6,8Гц, 3H)</p>	423,3	5,15
 <p style="text-align: center;">503</p>	<p>(CD₃OD, 400МГц), δ 8,33 (с, 2H), 7,67 (с, 1H), 7,23 (с, 2H), 7,05 (д, J=8,4Гц, 2H), 6,91 (д, J=8,8Гц, 2H), 6,54-6,38 (м, 1H), 4,52 (ш, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,36-3,34 (м, 1H), 2,99 (с, 3H), 2,92-2,88 (м, 2H)</p>	508,2	5,72
 <p style="text-align: center;">504</p>	<p>(CDCl₃, 400МГц), δ 7,88-7,77 (м, 1H), 7,43 (д, J=8,0Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,8Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,8Гц, 1H), 5,70-7,68 (м, 2H), 5,19-4,97 (м, 1H), 4,60-4,38 (м, 1H), 4,19-4,07 (м, 2H), 2,82-2,80 (м, 1H), 2,68-2,64 (м, 1H), 2,29-1,84 (м, 6H), 1,55-1,46 (м, 1H), 1,36-1,24 (м, 3H)</p>	359,1	5,65
 <p style="text-align: center;">505</p>	<p>(CD₃OD, 400МГц), δ 7,84 (д, J=8,0Гц, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,38 (д, J=8,0Гц, 2H), 7,20 (с, 2H), 6,49 (ш, 1H), 4,31-4,22 (м, 3H), 3,19-3,11 (м, 1H), 2,89-2,77 (м, 2H), 1,32(с, 3H)</p>	442,0	4,06

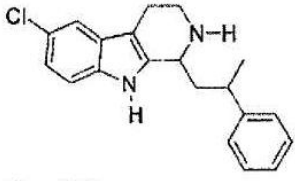
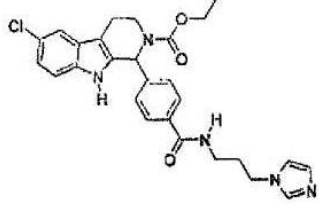
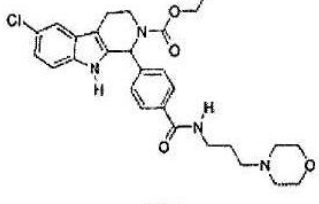
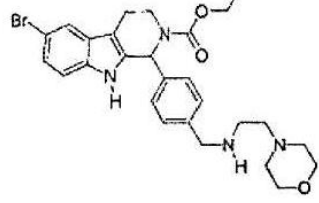
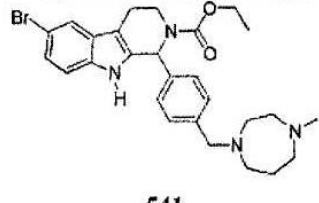
 <p>506</p>	<p>(CD₃OD, 400МГц), δ 8,44 (с, 2H), 7,67 (д, J=2,0Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,8Гц, 1H), 7,28 (дд, J=8,8Гц і 2,0Гц, 1H), 6,52 (с, 1H), 4,58-4,55 (м, 1H), 4,43-4,40 (м, 2H), 3,41-3,31 (м, 1H), 3,15 (с, 3H), 3,03-3,01 (м, 2H), 1,32 (ш, 3H)</p>	386,3	5,32
 <p>508</p>	<p>(CDCl₃, 400МГц), δ 7,66 (д, J=24,8Гц, 1H), 7,39-6,89 (м, 8H), 5,44-5,02 (м, 1H), 4,49-4,10 (м, 3H), 3,23-2,94 (м, 2H), 2,83-2,74 (м, 1H), 2,64-2,58 (м, 1H), 2,26-1,98 (м, 2H), 1,47-1,26 (м, 6H)</p>	397,1	5,97
 <p>509</p>	<p>(CD₃OD, 400МГц), δ 7,80 (д, J=8,4Гц, 2H), 7,47 (д, J=1,6Гц, 1H), 7,38 (д, J=8,0Гц, 2H), 7,24 (д, J=8,8Гц, 1H), 7,07 (дд, J=8,0Гц і 1,6Гц, 1H), 6,49 (ш, 1H), 4,35-4,21 (м, 3H), 3,69 (т, J=4,6Гц, 4H), 3,53 (т, J=6,8Гц, 2H), 3,19-3,10 (м, 1H), 2,90-2,78 (м, 2H), 2,59 (т, J=6,6Гц, 4H), 2,53 (с, 2H), 1,32 (с, 3H)</p>	511,4	5,05
 <p>510</p>	<p>(CDCl₃, 400МГц), δ 8,09, 7,83 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,21 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,09 (дд, J=8,4Гц і 1,2Гц, 1H), 5,33-5,21 (м, 1H), 4,50-4,34 (м, 1H), 4,21-4,10 (м, 2H), 3,19-3,17 (м, 1H), 2,77-2,74 (м, 1H), 2,67-2,61 (м, 1H), 1,81 (с, 2H), 1,52 (с, 2H), 1,29-1,23 (м, 3H), 0,96 (с, 3H)</p>	321,4	5,19
 <p>511</p>	<p>(CDCl₃, 400МГц), δ 7,73-7,52 (м, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,42-7,18 (м, 6H), 7,09 (дд, J=8,8Гц і 2,0Гц, 1H), 5,41-5,26 (м, 1H), 4,56-4,32 (м, 1H), 4,23-4,10 (м, 2H), 3,21 (ш, 1H), 2,85-2,72 (м, 3H), 2,65 (д, J=14,2Гц, 1H), 2,23-2,10 (м, 2H), 1,38 (ш, 3H)</p>	383,1	5,75

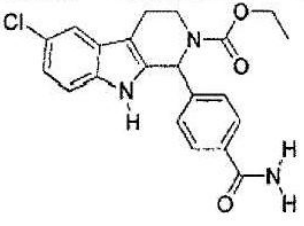
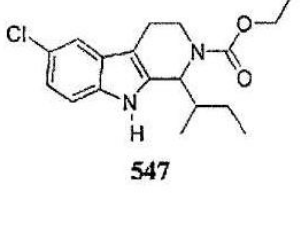
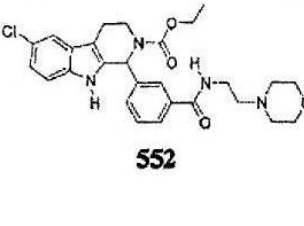
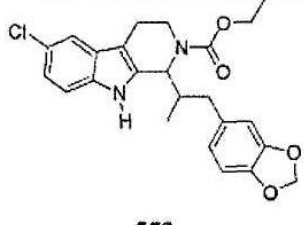
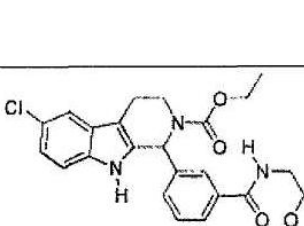
 <p>512</p>	<p>(CD₃OD, 400МГц), δ 7,80 (д, J=8,4Гц, 2H), 7,47 (д, J=1,6Гц, 1H), 7,37 (д, J=8,0Гц, 2H), 7,24 (д, J=8,8Гц, 1H), 7,06 (дд, J=8,8Гц і 2,0Гц, 1H), 6,50 (ш, 1H), 4,32-4,21 (м, 3H), 3,47 (т, J=7,2Гц, 2H), 3,38-3,34 (м, 4H), 3,19-3,10 (м, 1H), 2,89-2,78 (м, 2H), 2,39 (т, J=8,4Гц, 2H), 2,09-2,00 (м, 2H), 1,86-1,80 (м, 2H), 1,32 (ш, 3H)</p>	523,1	5,69
 <p>513</p>	<p>(CDCl₃, 400МГц), δ 7,81 (с, 1H), 7,51 (д, J=6,8Гц, 1H), 7,29 (дд, J=12,0Гц і 2,8Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,13 (дд, J=8,4Гц і 2,0Гц, 1H), 7,12-7,08 (м, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,50 (ш, 1H), 4,49-4,21 (м, 3H), 3,17-3,09 (м, 1H), 2,91-2,85 (м, 1H), 2,77-2,73 (м, 1H), 1,39 (с, 3H)</p>	361,1	5,12
 <p>514</p>	<p>(CD₃OD, 400МГц), δ 7,47 (д, J=2,0Гц, 1H), 7,46-7,37 (м, 4H), 7,23 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,06 (дд, J=8,8Гц і 2,0Гц, 1H), 6,49 (ш, 1H), 4,35-4,21 (м, 3H), 3,77-3,69 (м, 2H), 3,55-3,45 (м, 2H), 3,20-3,11 (м, 1H), 2,90-2,78 (м, 3H), 2,67-2,55 (м, 3H), 2,39-2,31 (м, 3H), 2,01-1,95 (м, 1H), 1,82-1,79 (м, 1H), 1,32 (с, 3H)</p>	495,3	4,67
 <p>515</p>	<p>(CDCl₃, 400МГц), δ 7,92, 7,82 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,22 (дд, J=8,4Гц і 1,2Гц, 1H), 7,10 (д, J=8,8Гц, 1H), 5,31, 5,19 (с, 1H), 4,52, 4,32 (д, J=10,8Гц, 1H), 4,20-4,12 (м, 2H), 3,19-3,12 (м, 1H), 2,81-2,62 (м, 2H), 1,81 (д, J=6,8Гц, 2H), 1,48-2,2 (м, 12H), 0,88 (с, 3H)</p>	363,5	6,34

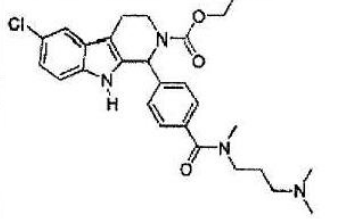
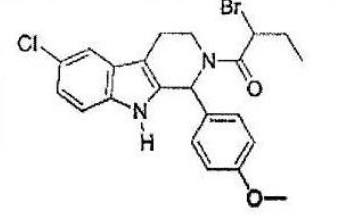
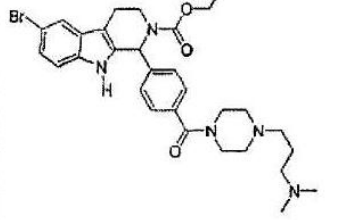
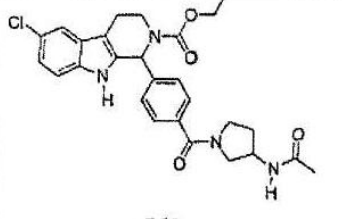
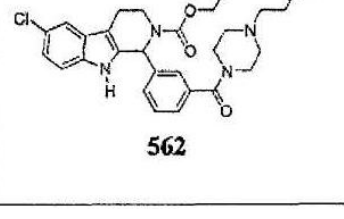
 <p>516</p>	<p>(CD₃OD, 400МГц), δ 7,63 (с, 1H), 7,50 (д, J=8,0Гц, 2H), 7,40 (д, J=8,0Гц, 2H), 7,20 (с, 2H), 6,49 (ш, 1H), 4,30-4,20 (м, 3H), 3,89 (с, 2H), 3,45 (ш, 2H), 3,20-3,10 (м, 1H), 3,03-3,01 (м, 9H), 2,91-2,80 (м, 2H), 1,32 (с, 3H)</p>	527,1	3,16
 <p>517</p>	<p>(CD₃OD, 400МГц), δ 8,27 (с, 2H), 7,52 (д, J=2Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,8Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,8Гц, 1H), 7,10 (дд, J=8,8Гц и 2,4Гц, 1H), 7,05 (д, J=8,8Гц, 2H), 6,95 (д, J=9,2Гц, 2H), 6,92 (с, 1H), 6,58-6,38 (м, 1H), 4,52 (ш, 1H), 3,80 (с, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,31-3,30 (м, 1H), 2,95 (с, 3H), 2,92-2,88 (м, 1H)</p>	464,2	5,86
 <p>518</p>	<p>(CD₃OD, 400МГц), δ 8,49, 8,29 (д, J=4,4Гц, 2,8Гц, 1H), 7,82, 7,70 (т, J=2,0Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,38-7,23 (м, 5H), 7,15 (д, J=7,6Гц, 1H), 7,07 (д, J=8,4Гц, 1H), 6,98 (д, J=6,8Гц, 1H), 6,46 (ш, 1H), 4,35-4,21 (м, 3H), 3,88 (т, J=7,0Гц, 1H), 3,71-3,67 (м, 1H), 3,20-3,11 (м, 3H), 3,01-2,80 (м, 4H), 1,32 (с, 3H)</p>	517,6	5,03
 <p>520</p>	<p>(ДМСО, 400МГц), δ 11,15 (с, 1H), 7,51 (д, J=2,0Гц, 1H), 7,42 (т, J=7,6Гц, 1H), 7,35 (д, J=7,6Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,8Гц, 2H), 7,16 (с, 1H), 7,06 (дд, J=8,4Гц и 2,0Гц, 1H), 6,36 (ш, 1H), 4,18-4,10 (м, 3H), 3,09-3,00 (м, 1H), 2,91-2,64 (м, 8H), 1,21 (т, J=6,6Гц, 3H)</p>	426,2	4,29

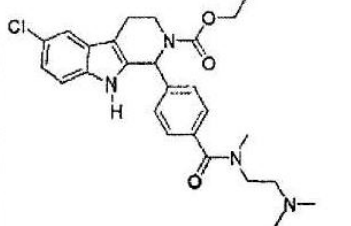
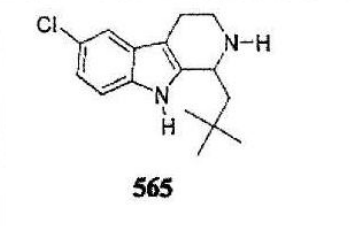
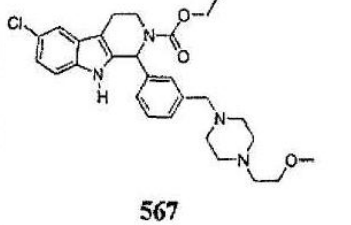
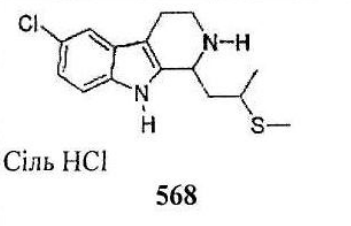
 <p>521</p>	<p>(CD₃OD, 400МГц), δ 7,81 (д, J=8,4Гц, 2H), 7,47 (д, J=1,6Гц, 1H), 7,39 (д, J=8,4Гц, 2H), 7,24 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,07 (дд, J=8,4Гц і 2,0Гц, 1H), 6,50 (ш, 1H), 4,35-4,29 (м, 3H), 3,70-3,60 (м, 1H), 3,51-3,47 (м, 2H), 3,37-3,29 (м, 1H), 3,19-3,11 (м, 2H), 2,92 (с, 3H), 2,88-2,78 (м, 2H), 2,51-2,41 (м, 1H), 2,29-2,20 (м, 1H), 2,17-2,00 (м, 2H), 1,89-1,78 (м, 2H), 1,32 (с, 3H)</p>	509,4	4,99
 <p>523</p>	<p>(CDCl₃, 400МГц), δ 7,91,7,72 (с, 1H), 7,50-7,43 (с, 1H), 7,22-7,06 (м, 6H), 5,28-5,19 (м, 1H), 4,64-4,45 (м, 1H), 4,20 (ш, 2H), 3,27-3,10 (м, 2H), 2,91-2,72 (м, 2H), 2,70-2,66 (м, 1H), 2,49-2,28 (м, 2H), 1,38-1,24 (м, 9H), 1,01, 0,96 (д, J=6,8Гц, 3H)</p>	439,0	6,11
 <p>524</p>	<p>(DMCO, 400МГц), δ 11,10 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,75 (д, J=7,2Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,51 (д, J=1,6Гц, 1H), 7,43 (т, J=7,2Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,0Гц, 1H), 7,29 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,06 (дд, J=8,8Гц і 2,4Гц, 1H), 6,39 (ш, 1H), 4,13-4,09 (м, 3H), 3,10-3,04 (м, 1H), 2,81-2,72 (м, 5H), 1,21 (с, 3H)</p>	412,1	4,13
 <p>525</p>	<p>(CD₃OD, 400МГц), δ 7,53-7,46 (м, 4H), 7,29 (ш, 1H), 7,25 (д, J=8,8Гц, 1H), 7,08 (дд, J=8,8Гц і 2,0Гц, 1H), 6,49 (ш, 1H), 4,34-4,23 (м, 3H), 3,53-3,42 (м, 2H), 3,18-3,12 (м, 5H), 2,91-2,74 (м, 3H), 1,32 (т, J=7,2Гц, 6H)</p>	495,3	3,46

 <p>526</p>	<p>(CD₃OD, 400МГц), δ 7,63 (с, 1H), 7,51 (д, J=8,0Гц, 2H), 7,41 (д, J=8,4Гц, 2H), 7,19 (д, J=1,2Гц, 2H), 6,46 (ш, 1H), 4,31 (с, 2H), 4,23-4,20 (м, 3H), 3,62-3,50 (м, 4H), 3,19-3,11 (м, 1H), 2,92 (с, 6H), 2,87-2,81 (м, 2H), 2,76 (с, 3H), 1,31 (с, 3H)</p>	513,2	4,43
 <p>527</p>	<p>(CD₃OD, 400МГц), δ 7,47 (д, J=2Гц, 1H), 7,46-7,37 (м, 4H), 7,24 (д, J=8,8Гц, 1H), 7,07 (д, J=8,8Гц i 2,0Гц, 1H), 6,49 (ш, 1H), 4,75 (ш, 1H), 4,35-4,21 (м, 3H), 3,85 (ш, 1H), 3,64 (ш, 2H), 3,45-3,37 (м, 1H), 3,19-3,12 (м, 4H), 2,91-2,80 (м, 3H), 2,28-2,00 (м, 6H), 2,12-2,05 (м, 2H), 1,61 (ш, 2H), 1,32 (с, 3H)</p>	535,3	4,94
 <p>528</p>	<p>(CDCl₃, 400МГц), δ 7,89-7,69 (м, 1H), 7,43 (ш, 1H), 7,33-7,30 (м, 2H), 7,20-7,06 (м, 4H), 5,29-5,19 (м, 1H), 4,64-4,45 (м, 1H), 4,20 (ш, 2H), 3,27-3,10 (м, 2H), 2,91-2,72 (м, 2H), 2,70-2,66 (м, 1H), 2,50 (ш, 2H), 2,29 (ш, 1H), 1,32-1,31 (м, 12H), 1,02, 0,90 (д, J=6,8Гц, 3H)</p>	453,0	6,30
 <p>529</p>	<p>(CD₃OD, 400МГц), δ 7,52-7,45 (м, 4H), 7,31 (ш, 1H), 7,25 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,08 (дд, J=8,4Гц i 2,0Гц, 1H), 6,48 (ш, 1H), 4,34-4,23 (м, 3H), 3,45 (ш, 3H), 3,23-3,13 (м, 4H), 2,92-2,80 (м, 5H), 1,32 (с, 3H)</p>	481,3	3,43
 <p>531</p>	<p>(CD₃OD, 400МГц) δ 7,48 (д, J=1,6Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,4Гц, 2H), 7,40 (д, J=8,4Гц, 2H), 7,24 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,07 (дд, J=8,4Гц i 2,0Гц, 1H), 6,50 (ш, 1H), 4,35-4,29 (м, 3H), 3,90 (ш, 1H), 3,52-3,47 (м, 3H), 3,20-3,16 (м, 2H), 3,01 (т, J=12,0Гц, 2H), 2,91-2,79 (м, 3H), 2,20 (ш, 1H), 2,00-1,97 (м, 3H), 1,82-1,71 (м, 6H), 1,56-1,48 (м, 1H), 1,32 (ш, 3H)</p>	549,6	5,21

 <p>Сіль HCl</p> <p>532</p>	<p>(ДМСО, 400МГц), δ 11,39 (с, 1H), 9,80 (ш, 1H), 9,40 (ш, 1H), 7,52 (д, $J=1,6$Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,37-7,31 (м, 4H), 7,25-7,19 (м, 1H), 7,00 (дд, $J=8,8$Гц і 2Гц, 1H), 4,76 (д, $J=5,6$Гц, 1H), 3,61-3,53 (м, 1H), 3,25-3,20 (м, 1H), 2,94-2,92 (м, 2H), 2,13-1,97 (м, 1H), 1,35, 1,24 (д, $J=6,8$Гц, 3H)</p>	325,3	4,75
 <p>533</p>	<p>(CD₃OD, 400МГц), δ 8,99 (с, 1H), 7,80 (д, $J=8,0$Гц, 2H), 7,71 (д, $J=1,2$Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,47 (д, $J=1,6$Гц, 1H), 7,39 (д, $J=8,0$Гц, 2H), 7,24 (д, $J=8,4$Гц, 1H), 7,07 (д, $J=8,0$Гц, 1H), 6,51 (ш, 1H), 4,32 (т, $J=4,8$Гц, 3H), 4,23-4,21 (м, 2H), 3,43 (т, $J=6,4$Гц, 2H), 3,20-3,11 (м, 1H), 2,91-2,78 (м, 2H), 2,23-2,17 (м, 2H), 1,32 (ш, 3H)</p>	506,2	4,96
 <p>534</p>	<p>(CD₃OD, 400МГц), δ 7,79 (д, $J=8,4$Гц, 2H), 7,48 (с, 1H), 7,38 (д, $J=8,0$Гц, 2H), 7,25 (д, $J=8,8$Гц, 1H), 7,07 (дд, $J=8,4$Гц і 2,0Гц, 1H), 6,51 (ш, 1H), 4,35-4,21 (м, 3H), 3,67 (т, $J=4,6$Гц, 4H), 3,41 (к, $J=4,8$Гц, 2H), 3,20-3,11 (м, 1H), 2,91-2,79 (м, 2H), 2,62 (с, 1H), 2,46-2,42 (м, 5H), 1,83-1,79 (м, 2H), 1,32 (с, 3H)</p>	525,2	4,76
 <p>535</p>	<p>(CD₃OD, 400МГц), δ 7,62 (с, 1H), 7,49 (д, $J=8,0$Гц, 2H), 7,39 (д, $J=8,4$Гц, 2H), 7,19 (с, 2H), 6,48 (с, 1H), 4,27-4,18 (м, 5H), 3,87 (т, $J=4,6$Гц, 4H), 3,47 (т, $J=6,8$Гц, 2H), 3,34-3,30 (м, 2H), 3,16-3,12 (м, 5H), 2,89-2,75 (м, 2H), 1,30 (с, 3H)</p>	541,2	3,51
 <p>541</p>	<p>(CD₃OD, 400МГц), δ 7,60 (с, 1H), 7,51 (д, $J=8,0$Гц, 2H), 7,40 (д, $J=8,0$Гц, 2H), 7,21-7,16 (м, 2H), 6,46 (ш, 1H), 4,41 (с, 2H), 4,28-4,19 (м, 3H), 3,79-3,74 (м, 4H), 3,51-3,49 (м, 4H), 3,19-3,11 (м, 1H), 2,95 (с, 3H), 2,88-2,75 (м, 2H), 2,30 (с, 2H), 1,30 (с, 3H)</p>	525,2	4,42

 <p>542</p>	<p>(CD₃OD, 400МГц), δ 7,84 (д, J=8,0Гц, 2H), 7,47 (д, J=2,0Гц, 1H), 7,37 (д, J=8,4Гц, 2H), 7,24 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,06 (дд, J=8,4Гц і 2,0Гц, 1H), 6,49 (ш, 1H), 4,35-4,16 (м, 3H), 3,21-3,10 (м, 1H), 2,90-2,71 (м, 2H), 1,32 (ш, 3H)</p>	398,1	3,95
 <p>547</p>	<p>(CDCl₃, 400МГц), δ 7,92-7,77 (м, 1H), 7,42-7,39 (м, 8H), 7,26-7,21 (м, 1H), 7,10 (д, J=8,4Гц, 1H), 5,16-4,97 (м, 1H), 4,56-4,36 (м, 1H), 4,19-4,11 (м, 2H), 3,27-3,19 (м, 1H), 2,78-2,63 (м, 2H), 1,90 (д, J=5,6Гц, 1H), 1,74 (ш, 1H), 1,49-1,26 (м, 4H), 1,10-0,91 (м, 6H)</p>	335,2	5,45
 <p>552</p>	<p>(CD₃OD, 400МГц), δ 7,82 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,55-7,48 (м, 3H), 7,23 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,07 (дд, J=8,4Гц і 2,0Гц, 1H), 6,49 (ш, 1H), 4,33-4,21 (м, 3H), 4,05 (ш, 2H), 3,5-3,73 (м, 4H), 3,61 (ш, 2H), 3,37 (т, J=5,8Гц, 2H), 3,25-3,17 (м, 3H), 2,92-2,80 (м, 2H), 1,32 (с, 3H)</p>	511,3	3,56
 <p>553</p>	<p>(CDCl₃, 400МГц), δ 8,01, 7,91 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,23 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,11 (д, J=7,2Гц, 1H), 6,71 (д, J=7,6Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 6,57 (д, J=7,6Гц, 1H), 5,92 (с, 2H), 5,18-5,07 (м, 1H), 4,63-4,41 (м, 1H), 4,30-4,11 (м, 2H), 3,36-3,31 (м, 1H), 2,91-2,83 (м, 2H), 2,70-2,61 (м, 1H), 2,38-2,15 (м, 2H), 1,38-1,30 (м, 3H), 1,09-1,01 (м, 3H)</p>	440,9	5,75
 <p>556</p>	<p>(CD₃OD, 400МГц), δ 7,76 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,52-7,43 (м, 2H), 7,23 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,06 (д, J=7,6Гц, 1H), 6,47 (ш, 1H), 4,30-4,21 (м, 3H), 3,52 (с, 4H), 3,33 (с, 3H), 3,26-3,18 (м, 1H), 2,91-2,80 (м, 2H), 1,32 (с, 3H)</p>	456,1	4,21

 <p>558</p>	<p>(CD₃OD, 400МГц), δ 7,48 (с, 1H), 7,46 (д, J=8,8Гц, 2H), 7,40 (д, J=7,6Гц, 2H), 7,24 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,07 (д, J=8,0Гц, 1H), 6,49 (ш, 1H), 4,35-4,21 (м, 3H), 3,64-3,61 (м, 2H), 3,20-3,11 (м, 3H), 3,01 (с, 3H), 2,93 (с, 5H), 2,89-2,78 (м, 3H), 2,12-2,05 (м, 2H), 1,32 (с, 3H)</p>	497,2	4,69
 <p>559</p>	<p>(CDCl₃, 400МГц), δ 8,17, 8,00 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,23-7,13 (м, 4H), 6,97, 6,92 (с, 1H), 6,80 (д, J=8,4Гц, 2H), 4,43, 4,34 (т, J=7,0Гц, 1H), 4,04-3,98 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,47-3,41 (м, 1H), 3,25-2,81 (м, 2H), 2,23-2,06 (м, 2H), 1,02 (т, J=6,2Гц, 3H)</p>	460,8	4,96
 <p>560</p>	<p>(DMCO, 300МГц), δ 7,63 (с, 1H), 7,49 (д, J=6,3Гц, 2H), 7,42 (д, J=6,0Гц, 2H), 7,20 (с, 2H), 6,49 (с, 1H), 4,32-4,21 (м, 3H), 3,85 (ш, 4H), 3,39-3,30 (м, 3H), 3,26-3,15 (м, 5H), 2,92-2,73 (м, 9H), 2,26-2,20 (м, 2H), 1,31 (с, 3H)</p>	596,3	4,45
 <p>561</p>	<p>(CD₃OD, 400МГц), δ 7,52 (д, J=8,4Гц, 2H), 7,47 (с, 1H), 7,39-7,36 (м, 2H), 7,24 (д, J=8,8Гц, 1H), 7,06 (дд, J=8,4Гц і 1,6Гц, 1H), 6,49 (ш, 1H), 4,45-4,23 (м, 4H), 3,84-3,45 (м, 4H), 3,20-3,12 (м, 1H), 2,91-2,78 (м, 2H), 2,25-2,10 (м, 1H), 1,98-1,89 (м, 4H), 1,32 (с, 3H)</p>	509,2	5,18
 <p>562</p>	<p>(CD₃OD, 400МГц), δ 7,52-7,45 (м, 4H), 7,32 (ш, 1H), 7,25 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,08 (дд, J=8,4Гц і 1,6Гц, 1H), 6,49 (ш, 1H), 4,34-4,23 (м, 4H), 3,69 (с, 3H), 3,31-3,30 (м, 8H), 3,21-3,12 (м, 3H), 2,91-2,74 (м, 2H), 1,32 (с, 3H)</p>	525,3	3,52

 <p style="text-align: center;">563</p>	(CD3OD, 400МГц), δ 7,51-7,48 (м, 3H), 7,40 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,24 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J=8,4$ Гц і 1,2Гц, 1H), 6,49 (ш, 1H), 4,35-4,21 (м, 3H), 3,89 (ш, 2H), 3,45 (ш, 2H), 3,19-3,10 (м, 1H), 3,05-3,01 (м, 9H), 2,91-2,78 (м, 2H), 1,32 (ш, 3H)	483,1	4,96
 <p style="text-align: center;">565</p>	(CD3OD, 400МГц), δ 7,47 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,12 (дд, $J=8,4$ Гц і $J=2,0$ Гц, 1H), 4,87 (с, 1H), 3,75-3,72 (м, 1H), 3,50-3,47 (м, 1H), 3,09-3,03 (м, 2H), 2,22 (дд, $J=15,6$ Гц і $J=2,4$ Гц, 1H), 1,84 (дд, $J=15,6$ Гц і 8,4Гц, 1H), 1,17 (с, 9H)	276,9	4,00
 <p style="text-align: center;">567</p>	(CD3OD, 400МГц), δ 7,48 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,41-7,32 (м, 3H), 7,23 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,07 (дд, $J=8,4$ Гц і 2,0Гц, 1H), 6,46 (ш, 1H), 4,32-4,17 (м, 3H), 3,80 (с, 2H), 3,67 (т, $J=5,0$ Гц, 2H), 3,39 (с, 3H), 3,30-15 (м, 6H), 2,88-2,83 (м, 6H), 1,32 (с, 3H)	511,4	4,71
 <p style="text-align: center;">568</p> <p>Сіль HCl</p>	(ДМСО, 400МГц), δ 11,39 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 9,75 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,36 (дд, $J=8,4$ Гц і 4,0Гц, 1H), 7,10 (дд, $J=8,8$ Гц і 2,0Гц, 1H), 4,82-4,71 (м, 1H), 3,62-3,56 (м, 1H), 3,14 (ш, 1H), 3,00-2,83 (м, 2H), 2,35-2,23 (м, 1H), 2,18-1,82 (м, 4H), 1,34 (к, $J=6,4$ Гц, 3H)	295,0	4,14

Приклад 2: Аналіз для оцінки впливу на експресію ендogenous VEGF, індуквану гіпоксією.

Здатність сполук цього винаходу модулювати експресію ендogenous VEGF, індуквану гіпоксією, може бути проаналізована наступним чином. Рівні білка VEGF можуть бути простежені аналізом ELISA (R&D Systems). Стисло, клітини HeLa можуть бути культивовані протягом 24-48 годин в гіпоксичних умовах (1% Сь, 5% ССь, решта - азот) в присутності або відсутності сполуки за винаходом. Узятє середовище може потім бути проаналізовано ELISA, а концентрація VEGF розрахована зі стандартної ELISA-кривої кожного аналізу.

Аналіз на дозу-ефект може бути виконаний з використанням аналізу ELISA та умов, описаних вище. Умови для аналізу дозу-ефект за ELISA аналогічні тим, що описані вище. Серії, наприклад, семи різних концентрацій можуть бути проаналізовані. Паралельно можуть бути виконані аналізи на дозу-ефект щодо цитотоксичності, використовуючи Cell Titer Glo (Promega), за тими ж самими умова-

ми, що й для ELISA, щоб впевнитися, що інгібування експресії VEGF не було викликано цитотоксичністю. Криві дозу-ефект можуть бути побудовані, використовуючи залежність інгібування, у відсотках, від концентрації сполук, а значення EC50 та CC50 можуть бути одержані для кожної сполуки за максимальним інгібуванням, встановленим як 100%, та мінімальним інгібуванням, встановленим як 0%. Переважні сполуки винаходу мають EC50 менше ніж 50, переважно менше ніж 10, більш переважно менше ніж 2, навіть більш переважно менше ніж 0,5 та навіть ще більш переважно менше ніж 0,01.

Фігура 1 показує здатність типової сполуки винаходу, сполуки № 7, інгібувати виробництво ендogenous VEGF в пухлинних клітинах в гіпоксичних умовах. За ELISA EC50 складає 0,0025 мкМ, тоді як його CC50 (50% цитотоксичність) складає більше ніж 0,2 мкМ. EC50 для серії переважних сполук цього винаходу наведені в Таблиці 6.

Таблиця 6

Сполука	PXMC [M+H]	Час утримування за PXMC (хвилини)	EC ₅₀ за ELISA (мкМ)
Compound	LCMS [M+H]	LCMS Retention Time (min)	ELISA EC ₅₀ μ M
1	391.20	3.67	****
2	385.28	4.01	*****
3	479.18	4.35	*****
4	435.23	4.28	*****
5	391.28	4.05	*****
6	425.28	4.07	*****
7	443.28	4.61	*****
# 8	415.26	4.25	*****
9	431.25	4.07	*****
# 10	467.15	4.51	*****
11	389.24	4.24	*****
12	414.31	3.94	*****
13	411.24	4.89	*****
14	397.22	4.57	*****
15	457.3	4.24	*****
16	435.19	4.47	*****
17	447.14	4.44	*****
18	431.14	4.55	*****
19	437.26	4.54	*****
20	389.24	4.22	*****
21	391.28	4.04	*****
22	425.28	4.11	*****
23	373.23	4.04	*****
24	411.24	4.8	*****
25	449.23	4.03	*****
26	437.15	4.52	*****
27	399.25	4.11	*****
28	399.19	4.2	*****
29	435.09	4.14	*****
30	413.22	4.42	*****
31	423.17	4.32	*****
32	467.25	4.26	*****
33	457.15	4.29	*****
34	383.19	4.42	*****

35	425.28	4.14	*****
36	383.2	4.37	*****
37	423.3	4.24	*****
38	355.24	4.07	*****
39	391.28	4.12	*****
40	403.15	4.45	*****
41	449.11	4.59	*****
42	383.19	4.44	*****
43	371.31	3.89	*****
44	479.18	4.35	*****
45	394.16	4.09	*****
46	421.19	4.22	*****
47	449.07	4.54	*****
48	403.32	4.2	*****
49	403.15	4.51	*****
50	405.18	3.81	*****
51	373.23	4.11	*****
52	355.3	4.07	*****
53	375.26	3.92	*****
54	435.23	4.3	*****
55	425.27	4.26	*****
56	414.14	4.19	*****
57	399.19	4.2	*****
58	469.22	4.32	*****
59	444.12	4.12	*****
60	433.17	4.27	*****
61	419.28	4.04	*****
62	409.14	4.22	*****
63	435.09	4.16	*****
64	435.12	4.27	*****
65	387.2	3.95	*****
66	414.17	4.24	*****
67	429.3	4.47	*****
68	359.19	3.89	*****
69	449.08	4.55	*****
70	375.25	4.19	*****
71	394.16	4.12	*****
72	403.15	4.49	*****
73	381.09	3.59	*****
# 74	400.15	4.05	*****
75	387.22	4.29	*****

76	449.26	4.3	****
77	391.28	4.19	****
78	435.12	4.24	****
79	437.19	4.49	****
80	437.2	3.84	****
81	375.03	3.57	****
82	391.28	4.05	****
83	425.28	4.16	****
84	359.22	3.95	****
85	437.15	4.44	****
86	399.19	4.22	****
87	403.15	4.44	****
88	399.19	4.17	****
89	434.07	4.04	****
90	387.23	4.26	****
91	369.27	4.17	****
92	377.29	4.04	****
93	435.23	4.29	****
94	369.17	4.24	****
95	449.06	4.51	****
96	341.27	3.89	****
97	387.19	4.2	****
98	405.18	3.79	****
99	469.22	4.29	****
100	461.32	4.61	****
101	369.17	4.26	****
102	413.28	4.02	****
103	407.1	4.05	****
104	375.27	4.11	****
105	387.21	4.19	****
106	373.18	4.04	****
107	385.28	4.02	****
108	359.16	3.92	****
109	369.34	4.16	****
110	374.24	3.07	****
111	386.19	3.89	****
112	369.27	2.63	****
113	399.13	4.01	****
114	389.3	4.05	****
115	435.13	4.14	****
116	407.16	4.09	****

117	419.28	4.05	****
118	366.29	3.79	****
119	521.19	4.16	****
120	380.31	3.92	****
121	403.32	4.27	****
122	383.31	4.37	****
123	319.2	2.19	****
124	351.14	2.53	***
125	409.3	4.14	***
126	423.3	3.95	***
127	371.31	3.9	***
128	371.31	3.62	***
129	449.13	3.81	***
130	401.23	3.56	***
131	385.22	3.74	***
132	363.06	2.31	***
133	385.15	3.86	***
134	377.3	4.04	***
135	397.15	2.42	***
136	443.33	4.11	***
137	361.07	2.53	***
138	345.07	3.15	***
139	400.27	4.01	***
140	488.23	4.36	***
141	425.21	4.37	***
142	462.15	4.11	***
143	369.23	3.74	***
144	415.33	3.84	***
145	361.3	4.39	***
146	400.21	3.81	***
147	438.21	3.97	***
148	469.01	4.42	***
149	425.25	4.24	***
150	504.2	4.68	***
151	397.01	2.44	***
152	369.21	3.59	***
153	372.21	2.36	***
154	377.29	3.97	***
155	363.11	2.32	***
156	341.21	2.46	***
157	407.14	1.78	***

158	428.11	3.85	***
159	351.13	2.47	***
160	450.15	3.95	***
161	363.05	2.32	***
162	325.26	2.66	***
163	319.2	2.24	***
164	462.19	3.87	***
165	371.31	3.65	***
166	354.28 (-Boc)	3.95	***
167	432.16	3.87	***
168	351.08	2.4	***
169	385.35	4.09	***
170	351.07	2.51	***
171	363.09	2.68	**
172	384.21	3.52	**
173	319.2	2.24	**
174	N/A	2.38	**
175	443.33	4.09	**
176	417.30	2.77	**
177	398.17	3.67	**
178	363.11	2.31	**
179	450.14	3.89	**
180	421.19	2.65	**
181	363.15	2.46	**
182	419.14	4.14	**
183	389.29	4.14	**
184	431.27	4.1	**
185	328.02	2.41	**
186	462.19	3.81	**
187	443.28	3.99	**
188	446.19	3.81	**
189	405.19	3.8	**
190	317.16	2.7	**
191	369.23	3.89	**
192	495.28	4.89	**
193	297.2	2.53	**
194	319.21	2.19	**
195	494.25	2.79	**
196	419.22	4.09	**
197	317.16	2.41	**
198	317.08	2.53	**

501

92317

502

199	448.24	3.95	**
200	363.09	2.45	**
201	365.09	2.36	**
202	464.2	4.32	**
203	301.18	2.27	**
204	429.23	3.57	**
205	301.15	2.27	**
206	476.3	4.33	**
207	395.17	2.55	**
208	367.36	2.72	**
209	353.33	3.97	**
210	313.21	2.33	**
211	415.26	4.07	**
212	389.2	2.88	**
213	407.1	2.46	**
214	357.07	2.48	**
215	319.23	2.24	**
216	283.1	2.41	**
217	418.17	3.62	**
218	435.23	3.77	**
220	308.23	2.37	**
221	460.29	4.05	**
222	365.11	2.52	**
223	441.02	2.6	**
224	341.27	2.6	**
225	467.25	4.18	**
226	369.34	4.01	**
227	327.16	2.26	**
228	369.34	2.64	**
229	373.29	4.04	*
230	401.23	3.2	*
231	313.12	2.43	*
232	433.25	2.73	*
233	430.38 (-Boc)	4.34	*
234	351.17	2.4	*
235	351.25	3.79	*
236	379.35	2.74	*
237	439.11	4.41	*
238	479.24	3.77	*
239	328.16	2.35	*
240	307.27	3.87	*

503

92317

504

241	523.19	3.7	*
242	438.27	4.14	*
243	323.20	3.49	*
244	512	2.27	*
245	485	2.62	*
246	498	2.54	*
247	471	2.36	*
248	283.23	2.24	*
249	339.17	3.07	*
250	355.30	3.57	*
251	297.26	2.26	*
252	341.21	2.44	*
253	301.27	2.29	*
254	301.25	2.27	*
255	281.31	2.2	*
256	345.2	2.26	*
257	335.21	2.34	*
258	459.27	3.72	*
259	479.24	3.52	*
260	287.26	2.36	*
261	287.26	2.56	*
262	380.24	3.92	*
263	503.50	3.20	*
264	369.36	2.52	*
265	355.26	2.54	*
266	355.26	2.42	*
267	370.22	3.61	*
268	355.26	2.42	*
269	355.27	2.37	*
270	370.23	3.19	*
271	369.34	2.62	*
272	374.31	2.90	*
273	492.25	2.76	*
274	451.30	3.17	*
275	374.31	2.61	*
276	374.31	2.72	*
277	349.28	1.5	*
278	457.28	4.11	*
279			*****
280	407.10	3.92	*
281	508.15	4.74	*

505

92317

506

282	507.08	4.42	*
283	422.32	3.86	*
284	373.29	4.01	*
285	385.24	2.25	*
286	297.2	2.52	*
287	289.22	2.48	*
288	461.26	2.57	*
289	380.29	3.82	*
290	396.27	3.60	*
291	299.17	2.43	*
292	385.18	2.6	*
293	413.22	3.8	*
294	340.25	2.27	*
295	404.34	3.84	*
296	299.17	2.23	*
297	326.24	2.4	*
298	235.13	2.18	*
299	351.16	2.62	*
300	401	2.57	*
301	313.21	2.35	*
302	398.28	3.74	*
303	355.22	2.58	*
304	440.32	4.09	*
305	341.08	2.48	*
306	364.3	3.65	*
307	350.32	3.35	*
308	432.27	3.92	*
309	474.26	3.02	****
310	289.03	2.35	*
311	345.19	2.58	*
312	420.28	4.12	*
313	279.28	2.18	*
314	293.24	2.20	*
315	297.26	2.17	*
316	472.26	3.85	*
317	428.25	3.95	*
318	309	2.25	*
319	284.09	2.1	*
320	356.21	2.37	*
321	279.2	2.1	*
322	279.2	1.76	*

507

92317

508

323	309.23	1.82	*
324	280.19	1.76	*
325	279.2	1.76	*
326	263.17	1.93	*
327	343.18	2.33	*
328	-0.005	4.16	*
329	0.0036	4.26	*
330	0.0047	4.24	*
331	~ 0.010	2.94	*
#332	~ 0.010	4	*
333	410.27	3.64	**
334	426.24	3.39	*
335	466.23	4.64	***
336	438.31	4.31	**
337	454.24	4.63	***
338	474.32	4.33	**
339	412.3	3.83	*
340	446.33	4.49	*
341	447.26	4.25	***
342	371.31	3.88	***
343	371.31	3.61	*
344	459.31	4.91	****
345	383.35	4.44	****
346	587	4.04	****
347	451.16	3.93	*****
348	479.28	4.13	*****
349	481.21	3.74	****
350	462.17	3.66	*****
351	471.17	3.93	****
352	403.29	3.98	****
353	497.16	3.94	*****
354	525.2	4.19	*****
355	511.21	3.81	*****
356	490.3	3.93	**
357	534.23	3.93	***
358	433.2	3.45	***
359	511.25	3.64	***
360	516	3.82	****
361	474.26	3.02	****
362	427	4.2	*****
363	412.4	1.80	*

509

92317

510

364	484.3	2.49	*****
365	457.3	4.06	***
366	553.3	4.42	*
367	402.8	4.37	*****
368	430.9	4.79	***
369	427.0	4.06	***
370	427.0	3.99	*****
371	469.0	5.27	***
372	486.9	4.96	*
373	470.8	5.01	***
374	436.9	4.66	***
375	461	4.92	***
376	385	3.79	***
377			*
378			*
379			*
380			*
381			*
382			*
383	417.2	4.93	*****
384	403.22	4.65	*****
385	509.51	2.57	*****
386	465.26	2.52	*****
387	465.26	2.52	*****
388	495.4	3.94	*****
389	538.3	4.29	*****
390	480.5	3.23	*****
391	562.55	3.63	*****
392	443.4	3.88	*****
393	447.1	6.55	*****
394	450.1	5.48	*****
395	481.32	3.51	*****
396	411.3	3.99	*****
397	535.3	4.29	*****
398	481.3	4.23	*****
399	429.3	3.81	*****
400	493.3	4.43	*****
401	451.3	3.99	*****
402	494.4	3.71	*****
403	479.3	4.23	*****
404	473.6	3.78	*****

405	551.17	4.58	*****
406	425.4	4.13	*****
407	457.4	4.04	*****
408	425.4	4.09	*****
409	477.4	4.18	*****
410	451.3	3.99	*****
411	443.4	3.86	*****
412	473.4	4.23	*****
413	459.3	4.16	*****
414	439.4	4.31	*****
415	637.64	2.82	*****
416	311.1	4.39	*****
417	562.47	4.15	*****
418	511.3	4.13	*****
419	491.4	3.98	*****
420	486.6	3.45	*****
421	553.30	4.05	*****
422	359.29	4.17	*****
423	447.4	3.56	*****
424	594.2 [M-H]	4.58	*****
425	539.2	3.11	*****
426	535.27	4.29	*****
427	554.3	4.45	*****
428	563.55	4.64	*****
429	564.42	2.77	*****
430	431.3	3.41	*****
431	522.2	5.05	*****
432	489.4	4.14	*****
433	578.44	2.82	*****
434	467.18	4.11	*****
435	444.3	3.95	*****
436	477.4	3.93	*****
437	543.4	3.92	*****
438	500.1	4.35	*****
439	361.2	5.95	*****
440	536.43	3.95	*****
441	482.1	5.11	*****
442	367.1	2.92	*****
443	436.2	5.25	*****
444	455.28	3.73	*****
445	478	3.67	*****

513

92317

514

446	383.3	4.10	****
447	464.9	5.11	****
448	501.27	3.65	****
449	482.24	2.62	****
450	587	4.04	****
451	644.3 [M-H]	4.80	****
452	439.3	3.56	****
453	553.1	6.13	****
454	579.3	2.75	****
455	583	3.84	****
456	474.3	2.44	****
457	455	3.4	****
458	456.3	2.51	****
459	470.3	2.61	****
460	509.30	4.16	****
461	454.3	5.98	****
462	580.56	2.85	****
463	495.44	4.13	****
464	493.0	5.71	****
465	507.4	3.98	****
466	555.2	3.14	****
467	524.2	4.02	****
468	582.2	2.81	****
469	525.2	5.07	****
470	554.3	3.90	****
471	620.18	3.85	****
472	335.3	5.52	****
473	495.3	4.68	****
474	511.2	4.99	****
475	483	3.87	****
476	400	3.45	****
477	249.1	3.67	****
478	525.1	3.25	****
479	538.3	2.76	****
480	456.1	4.26	****
481	549.3	5.29	****
482	522.3	3.95	****
483	470.1	4.46	****
484	539.2	3.02	****
485	398.9	4.18	****
486	349.1	6.03	****

515

92317

516

487	505	3.66	***
488	555.2	3.34	***
489	538.3	4.15	***
490	486.1	3.80	***
491	537.31	2.64	***
492	468	5.52	***
493	504.3	2.68	***
494	482.2	5.74	***
495	403.3	4.16	***
496	430.2	3.65	***
497	281.0	3.84	***
498	481.4	4.81	***
499	423.3	5.15	***
500	506.29	3.85	***
501	534.3	2.68	***
502	518.3	2.76	***
503	508.2	5.72	***
504	359.1	5.65	***
505	442.0	4.06	***
506	386.3	5.32	***
507	450	3.19	***
508	397.1	5.97	***
509	511.4	5.05	***
510	321.4	5.19	***
511	383.1	5.75	***
512	523.1	5.69	***
513	361.1	5.12	***
514	495.3	4.67	***
515	363.5	6.34	**
516	527.1	3.16	**
517	464.2	5.86	**
518	517.6	5.03	**
519	527.2	3.88	**
520	426.2	4.29	**
521	509.4	4.99	**
522	383.3	4.10	**
523	439.0	6.11	**
524	412.1	4.13	**
525	4.95.3	3.46	**
526	513.2	4.43	**
527	535.3	4.94	**

517

92317

518

528	453.0	6.30	**
529	481.3	3.43	**
530	466.28	3.21	**
531	549.6	5.21	**
532	325.3	4.75	**
533	506.2	4.96	**
534	525.2	4.76	**
535	541.2	3.51	**
536	482.29	3.29	**
537	476.3	2.51	**
538	516.37	3.49	**
539	337.3 [M-H]	2.14	**
540	428.28	3.43	**
541	525.2	4.42	**
542	398.1	3.95	**
543	466.34	3.29	**
544	723.58	3.92	*****
545	466.31	3.28	**
546	426.3	2.26	**
547	335.2	5.45	**
548	516.37	3.46	**
549	414	2.89	**
550	496	4.58	**
551	544.5	2.78	**
552	511.3	3.56	**
553	440.9	5.75	**
554	482.32	3.41	**
555	372	2.89	**
556	456.1	4.21	**
557	538.4	3.71	**
558	497.2	4.69	**
559	460.8	4.96	**
560	596.3	4.45	*
561	509.2	5.18	*
562	525.3	3.52	*
563	483.1	4.96	*
564	432	2.18	*
565	276.9	4.00	*
566	384.4	1.73	*
567	511.4	4.71	*
568	295.0	4.14	*

519

92317

520

569	480.21	3.50	*****
570	549.22	4.59	*****
571	497.13	3.50	**
572	525.29	4.14	*****
573	341.34	2.14	*****
574	427.37	2.23	*
575	437.33	3.16	**
576	575.43	3.71	***
577	453.28	3.34	***
578	610.45	3.94	***
579	481.32	3.51	*****
580	495.29	3.64	*****
581	465.43	3.64	*
582	516.34	3.31	*
583	512.26	3.39	***
584	466.37	3.34	***
585	516.33	3.46	***
586	387.27	2.13	*****
587	467.29	3.66	***
588	455.26	3.69	***
589	471.3	3.83	***
590	495.31	3.64	*****
591	541.35	3.73	*****
592	523.42	3.58	*****
593	541.38	3.69	*****
594	505.38	3.83	***
595	431.21	4.01	*****
596	431.24	3.99	*****
597	445.24	4.19	*****
598	459.24	4.36	*****
599	513.17	4.19	*****
600	479.23	3.99	*****
601	504.21	3.79	*****
602	493.2	4.18	***
603	513.16	4.19	***
604	446.18	2.86	*
605	503.23	3.84	*****
606	461.19	3.46	***
607	442.25	3.46	***
608	489.2	3.72	***
609	433.27	3.98	**

521

92317

522

610			***
611			**
612	491.23	3.56	***
613	513.14	4.18	***
614	463	3.88	**
615	381	3.48	***
616	540	4.17	**
617	621.57	4.13	***
618	493.6	2.63	***
619	521.6	2.80	***
620	445.5	3.23	***
621	459.5	3.40	***
622	459.5	3.38	***
623	473.5	3.57	***
624	479.5	3.28	***
625	507.6	3.53	***
626	493.6	3.48	***
627	511.6	3.53	***
628	527.4	3.62	**
629	527.5	3.72	***
630	573.5	3.75	***
631	507.6	3.65	***
632	538.6	3.53	***
633	443.5	3.32	***
634	457.6	3.30	***
635	523.6	3.47	***
636	463.6	3.12	***
637	621.62	2.77	***
638	580.56	2.80	***
639	496.54	3.28	***
640	552.64	2.48	***
641	445.55	4.13	***
642	381.49	3.97	***
643	397.47	3.95	***
644	395.45	3.78	***
645	521.15	4.17	***
646	531.11	4.58	***
647	505.18	4.7	***
648	437.19	4.15	***
649	477.21	4.1	***
650	487.18	4.3	***

651	548.3	2.53	***
652	419.23	4.15	***
653	449.24	4.12	***
654	433.26	4.3	***
655	453.19	4.33	***
656	444.17	4.02	***
657	464.22	4.08	***
658	461.6	4.30	***
659	489.7	4.78	***
660	543.7	4.92	***
661	459.5	3.63	***
662	471.5	3.87	***
663	491.6	3.63	***
664	507.6	3.80	***
665	485.6	3.85	***
666	485.6	3.83	***
667	486.6	3.95	***
668	503.6	3.58	***
669	521.6	3.88	***
670	521.6	4.02	***
671	501.6	4.13	***
672	501.6	4.10	***
673	539.6	4.02	
674	555.6	4.13	***
675	555.6	4.22	***
676	535.6	4.05	***
677	535.6	4.15	***
678	551.6	3.98	***
679	487.6	3.93	***
680	599.5	4.27	***
681	566.6	4.02	***
682	496.5	2.13	**
683	486.5	2.03	**
684	484.6	2.67	**
685	514.6	2.15	**
686	512.6	2.12	**
687	510.6	2.13	**
688	525.6	1.85	**
689	494.5	3.12	**
690	524.6	2.32	**
691	514.6	2.23	**

525

92317

526

692	512.6	2.35	***
693	542.6	2.35	***
694	540.6	2.27	***
695	538.6	2.35	***
696	553.6	2.07	***
697	522.6	3.95	***
698	578.5	2.43	***
699	568.5	2.35	***
700	566.6	2.45	***
701	596.6	2.47	***
702	594.6	2.43	***
703	592.6	2.48	***
704	607.6	2.20	***
705	575.5	2.47	***
706	576.5	3.58	***
707	477.51	2.77	***
708	491.53	2.73	***
709	503.55	2.68	***
710	495.45	4.42	***
711	475.51	4.62	***
712	513.50	4.42	***
713	529.46	4.62	***
714	509.51	4.43	***
715	482.46	4.28	***
716	457.47	4.05	***
717	459.59	4.33	***
718	491.5	4.10	***
719	527.5	4.47	***
720	489.5	4.75	***
721	517.5	4.26	***
722	519.5	3.84	***
723	555.4	4.09 (non polar)	***
724	541.54	2.90	***
725	478.47	3.58	***
726	516.5	2.67	***
727	526.5	2.78	***
728	544.5	2.80	***
729	542.5	2.72	***
730	540.5	2.83	***
731	555.6	2.43	***
732	580.6	2.40	***

527

92317

528

733	523.5	2.78	*****
734	524.5	3.40	*****
735	552.5	2.98	*****
736	562.5	3.15	*****
737	580.6	3.17	*****
738	578.5	3.02	*****
739	576.6	3.17	*****
740	591.6	2.75	***
741	616.5	2.62	***
742	559.5	3.13	*****
743	560.5	3.83	*****
744	514.6	2.80	*****
745	524.6	2.92	*****
746	512.5	2.93	*****
747	542.6	2.93	*****
748	540.5	2.85	*****
749	538.6	2.93	*****
750	553.6	2.55	*****
751	521.5	2.92	*****
752	522.5	3.87	*****
753	542.6	2.98	*****
754	552.6		*****
755	540.6	3.17	*****
756	570.6	3.17	*****
757	568.6	3.07	*****
758	566.6	3.17	***
759	581.6	2.78	***
760	549.6	3.13	*****
761	550.5	4.17	*****
762	544.5	2.68	*****
763	554.5	2.77	*****
764	542.6	2.78	*****
765	572.5	2.75	*****
766	570.6	2.70	*****
767	568.6	2.82	*****
768	583.6	2.47	*****
769	608.6	2.38	***
770	551.5	2.73	*****
771	552.5	3.65	*****
772	580.5	3.03	*****
773	590.6	3.12	*****

774	578.5	3.12	***
775	608.6	3.05	*****
776	606.5	3.05	*****
777	604.6	3.12	*****
778	619.6	2.77	*****
779	644.5	2.63	***
780	587.5	3.10	*****
781	588.5	4.05	*****
782	596.5	3.10	*****
783	606.5	3.18	*****
784	594.5	3.27	*****
785	624.5	3.22	*****
786	622.5	3.12	*****
787	620.5	3.20	*****
788	635.6	2.85	*****
789	660.5	2.68	***
790	603.5	3.22	*****
791	604.5	4.25	*****
792	480.50	2.98	*****
793	494.50	2.97	*****
794	494.50	2.97	***
795	496.48	2.97	*****
796	563.50	2.41	*****
797	522.48	2.50	*****
798	538.48	2.92	*****
799	535.49	2.35	***
800	503.40	2.52	*****
801	504.43	3.42	*****
802	504.42	3.37	*****
803	579.48	2.42	*****
804	538.48	2.43	*****
805	584.50	2.52	*****
806	554.40	2.47	*****
807	540.47	2.50	*****
808	551.48	2.33	***
809	516.45	2.47	*****
810	520.40	3.21	*****
811	520.40	3.12	*****
812	466.4	3.27	*****
813	466.4	3.18	*****
814	465.4	2.38	*****

531

92317

532

815	465.4	3.45	*****
# 816	497.4	2.70	*****
# 817	511.4	2.62	*****
# 818	491.4	2.43	*****
819	494.4	3.53	*****
820	494.4	3.47	*****
821	493.4	2.55	*****
822	493.4	3.73	*****
# 823	525.4	2.95	*****
# 824	539.4	2.83	*****
# 825	519.4	2.58	*
826	496.4	3.07	***
827	496.4	2.98	*****
828	495.4	2.32	***
829	495.4	3.28	***
# 830	527.4	2.53	*****
# 831	541.4	2.50	*****
# 832	521.4	2.35	
833	532.4	3.50	***
834	532.4	3.42	*****
835	531.4	2.57	***
836	531.4	3.67	*****
# 837	563.4	2.93	*****
# 838	577.4	2.82	*****
839	548.3	3.63	*****
840	548.3	3.58	*****
# 841	579.3	3.08	*****
# 842	593.3	2.95	*****
# 843	573.4	2.75	*****
844	451.91	3.58	***
845	648.48	4.45	***
846	526.45	2.57	***
847	568.37	3.40	*****
848	585.30	3.57	*****
849	604.37	3.52	*****
850	540.39	2.60	***
851	495.06	4.37	*****
852	539.08	4.17	*****
853	549.09	4.38	*****
854	523.17	4.73	*****
855	455.19	4.15	*****

533

92317

534

856	495.18	4.10	*****
857	505.16	4.30	*****
858	566.3	2.57	*****
859	437.22	4.15	*****
860	467.2	4.13	*****
861	451.12	4.10	*****
862	471.17	4.32	*****
863	514.55	4.38	*****
864	462.28	4.00	*****
865	482.13	4.08	*****
866	447.37	4.04	*****
867	577.43	2.85	*****
868	477.14	4.37	*****
869	504.53	3.62	*****
870	493.55	2.80	*****
871	489.54	2.72	*****
872	493.55	2.80	*****
873	503.54	2.73	*****
874	479.2	2.74	*****
875	425.52	4.27	*****
876	492.52	3.57	*****
877	489.54	2.72	*****
878	508.55	3.82	*****
879	507.55	2.90	*****
880	459.49	4.24	*****
881	471.45	4.22	*****
882	542.51	3.87	*****
883	494.50	3.67	*****
884	544.27	2.79	*****
885	490.54	3.54	*****
886	494.57	3.68	*****
887	521.62	2.93	*****
888	558.54	3.70	*****
889	545.55	2.93	*****
890	490.49	3.48	*****
891	528.49	3.69	*****
892	546.50	3.75	*****
893	461.49	4.36	*****
894	580.47	2.72	*****
895	491.51	2.77	*****
896	576.49	4.00	*****

535

92317

536

897	504.51	3.52	***
898	457.53	4.25	***
899	481.37	4.17	***
900	541.55	3.00	***
901	575.54	2.98	***
902	471.49	4.12	***
903	621.39	2.72	***
904	596.54	2.85	***
905	542.54	3.78	***
906	489.53	4.82	***
907	514.47	3.54	***
908	582.43	2.79	***
909	514.21	2.75	***
910	539.45	3.97	***
911	527.54	2.88	***
912	530.53	2.67	***
913	626.6	2.88	***
914	514.55	2.60	***
915	509.56	4.63	***
916	626.40	2.82	***
917	561.46	2.95	***
918	642.56	2.85	***
919	543.45	4.82	***
920	557.57	2.87	***
921	527.39	4.52	***
922	561.53	2.85	***
923	612.51	2.92	***
924	498.20	2.71	***
925	596.54	2.88	***
926	5.62	3.85	***
927	540.65	4.25	***
928	510.52	3.10	***
929	506.46	2.95	***
930	500.48	2.83	***
931	467.39	4.17	***
932	548.49	3.17	***
933	596.37	2.79	***
934	561.53	2.95	***
935	496.54	3.37	***
936	582.6	2.83	***
937	555.61	2.55	***

537

92317

538

938	582.53	2.85	*****
939	560.63	2.68	*****
940	541.43	2.45	*****
941	562.55	3.63	*****
942	623.35	2.73	*****
943	499	2.72	*****
944	525.56	4.36	*****
945	509.43	4.73	*****
946	566.53	2.77	*****
947	510	2.44	*****
948	482.47	2.88	*****
949	524.55	3.22	*****
950	506.46	2.87	*****
951	544.53	3.27	*****
952	530.53	3.12	*****
953	552.46	2.90	*****
954	403	4.11	*****
955	397	3.9	*****
956	484.55	2.42	*****
957	495.52	2.62	*****
958	542.36	3.84	*****
959	496.24	2.81	*****
960	639.57	2.70	*****
961	593.52	2.64	*****
962	516.59	2.65	*****
963	593.61	2.72	*****
964	598.55	2.83	*****
965	544.53	3.15	*****
966	564.45	3.32	*****
967	491.57	4.00	*****
968	512.51	2.73	*****
969	492.46	2.90	*****
970	609.54	2.72	*****
971	468.46	2.78	*****
972	496.47	3.02	*****
973	578.47	3.80	*****
974	528.34	3.79	*****
975	431.5	3.10	*****
976	564.46	3.23	*****
977	568.53	2.85	*****
978	578.45	3.30	*****

979	470.55	2.45	***
980	527.61	2.50	***
981	560.51	3.12	***
982	425.60	3.78	***
983	375.37	2.27	***
984	506.19	3.97	***
985	407.31	1.82	*
986	531.56	2.17	*
987	497.1	4.4	***
988	605.62	2.52	***
989	564.61	2.55	***
990	610.62	2.67	***
991	580.58	2.60	***
992	566.61	2.60	***
993	577.61	2.45	***
994	545.54	2.57	***
995	546.57	3.53	***
996	578.46	3.71	***

одержаний і протестований (S) ізомер.

Де:

1 зірочка, >1мкМ (>1000нМ)

2 зірочки, від 0,2 до 1мкМ (від 200нМ до 1000нМ)

3 зірочки, від 0,04мкМ до 0,2мкМ (від 40нМ до 200нМ)

4 зірочки, від 0,008мкМ до 0,04мкМ (від 8нМ до 40нМ)

5 зірочок, <0,008мкМ (<8нМ)

Приклад 3: Сполуки цього винаходу інгібують експресію VEGF та зростання пухлини in vivo на фармакодинамічній моделі зростання пухлини.

Сполуки цього винаходу також демонструють активність на наступних фармакодинамічних моделях, що визначають внутрішньопухлинні рівні VEGF. Стисло, клітини HT1080 (клітинна лінія фібросаркоми людини) може бути імплантована підшкірно голим мишам. Після семи днів мишам можуть бути перорально введені сполуки в бажаному діапазоні доз, наприклад, 200мг/кг/добу, протягом 7 днів. Потім пухлини можуть бути вилучені з миші та гомогенізовані в буфері Tris-HCl, що містить протеїназні інгібітори. Moulder et al, Cancer Res. 61(24): 8887-95 (2001). Потім вимірюють внутрішньопухлинні рівні VEGF, використовуючи набір для ELISA VEGF людини (R&D System). Концентрації білків гомогенатів вимірюють за допомогою набору для аналізу білків Bio-Rad, а внутрішньопухлинні рівні VEGF нормалізують стосовно концентрацій білків.

Переважають сполуки цього винаходу, коли вони використовуються протягом одного тижня на пухлинах у 100мм³, будуть взагалі інгібувати зростання пухлини на принаймні 50% у порівнянні з конт-

рольними групами, яким вводили носій (дані не показані).

Приклад 4: Сполуки винаходу не впливають на активність фосфодіестерази 5.

Сполуки цього винаходу протестували, щоб оцінити їх вплив на активність фосфодіестерази 5 (PDE5). Вплив на активність PDE5 визначають з використанням набору для аналізу високоефективної флюоресцентної поляризації (HEFP) від Molecular Devices. Активність PDE-5 вимірюють за аналізом HEFP, використовуючи мічені флуоресцеїном похідні cGMP як субстрат. Коли мічені флуоресцеїном похідні cGMP гідролізовані за допомогою PDE-5, вони здатні зв'язуватися зі зв'язувальним реагентом. Комплекс cGMP-субстрат:зв'язувальний реагент призводить до надзвичайно високого стану поляризованої флуоресценції.

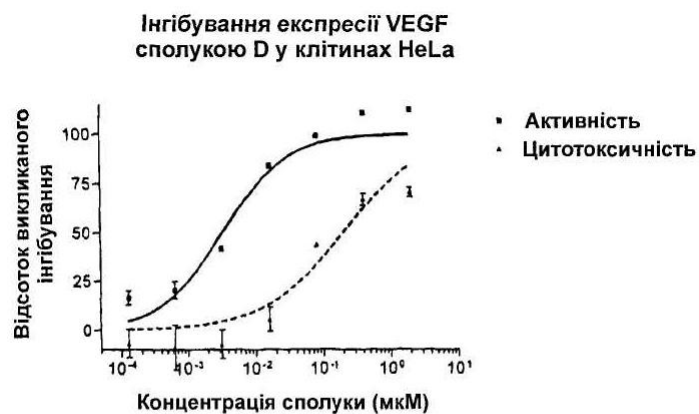
Фіг.2 демонструє результати впливу сполук цього винаходу на активність PDE-5. Після об'єднання рекомбінантного PDE5 (CalBioChem) та cGMP-субстрату, суміш витримували при кімнатній температурі протягом 45 хвилин у присутності або відсутності сполук або позитивного контролю (Tadalafil). Реакцію зупиняли додаванням зв'язувального реагенту. Флуоресцентну поляризацію визначали на приладі Viewlux, використовуючи настройки, рекомендовані виробником.

Як видно на Фіг.2, сполуки винаходу не інгібують активність PDE-5 в порівнянні з позитивним контролем.

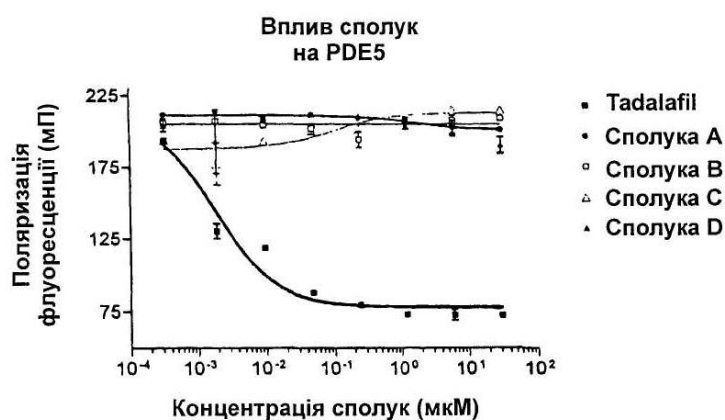
Усі публікації та патенти, що цитовані тут, включені шляхом посилання у тому самому обсязі, якби кожна окрема публікація або заявка на патент була б особливо та окремо вказана для включення шляхом посилання.

Хоча певні варіанти здійснення були докладно описані вище, звичайні фахівці у цій галузі ясно розуміють, що можливі численні модифікації ва-

ріантів здійснення без відходу від викладеного тут. Усі такі модифікації вважаються охопленими формулою цього винаходу.



Фіг. 1



Фіг. 2