



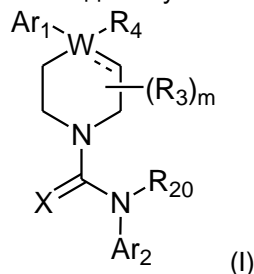
УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **103596** (13) **C2**  
(51) МПК (2013.01)**C07D 401/04** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**A61K 31/4545** (2006.01)  
**A61P 23/00**  
**C07D 417/12** (2006.01)  
**C07D 417/14** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2009 12182</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Тафессе Лейкі (ET/US),</b> <b>Куросе Норіюкі (JP)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>25.04.2008</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ПЕРДЬО ФАРМА Л.П.,</b> One Stamford Forum 201, Tresser Boulevard, Stamford, CT 06901, United States of America (US), <b>ШІОНОГІ ЕНД КО., ЛТД.,</b> 1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka 541-0045, Japan (JP)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>11.11.2013</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Пахаренко Антоніна Павлівна, реєстр.</b> <b>№4</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>60/926,661,</b> <b>60/930,036,</b> <b>60/937,003,</b> <b>60/962,409</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2005009988 A, 03.02.2005 WO 0208221 A, 31.01.2002 WO 2005009987 A, 03.02.2005 WO 2004058754 A, 15.07.2004 EP 0592949 A, 20.04.1994 WO 03066595 A, 14.08.2003 WO 2004002983 A, 08.01.2004 WO 2008005368 A, 10.01.2008 WO 2008002247 A, 03.01.2008
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>27.04.2007,</b> <b>11.05.2007,</b> <b>21.06.2007,</b> <b>27.07.2007</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>US,</b> <b>US,</b> <b>US,</b> <b>US</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>25.12.2009, Бюл.№ 24</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>11.11.2013, Бюл.№ 21</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ <b>РСТ/IB2008/001069,</b> <b>25.04.2008</b>	

**(54) ПІРИДИНВІСНІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК АНТАГОНІСТІВ ТРПВ1****(57) Реферат:**

Винахід стосується сполуки формули I



і її фармацевтично прийнятних похідних, композицій, що містять ефективну кількість сполуки формули I або її фармацевтично прийнятного похідного, і способів лікування або профілактики

UA 103596 C2

стану, такого як біль, НС, виразка, ЗЗК і СПК, що включають введення тварині, яка цього потребує, ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятного похідного.

Пріоритет цієї заявки заявлений в попередній заявці US з серійним номером 60/926,661, що подана 27 квітня 2007, попередній заявці US з серійним номером 60/930,036, що подана 11 травня 2007, попередній заявці US з серійним номером 60/937,003, що подана 21 червня 2007, і попередній заявці US з серійним номером 60/962,409, що подана 27 липня 2007, опис яких включений сюди як посилання у всій своїй повноті.

#### ГАЛУЗЬ ВІНАХОДУ

Винахід стосується сполук формули I і їх фармацевтично прийнятних похідних, композицій, що містять ефективну кількість сполуки формули I і способів лікування або профілактики стану, такого як біль, НС, виразка, ЗЗК і СПК, що включають введення тварині, яка цього потребує, ефективною кількістю сполуки формули I.

#### ПЕРЕДУМОВИ СТВОРЕННЯ ВІНАХОДУ

Біль є найбільш загальним симптомом від якого пацієнти шукають медичної консультації і лікування. Біль може бути гострим і хронічним. В той час як гострий біль зазвичай є строковим, хронічний біль триває до 3 місяців або довше і може призводити до значних змін особистості пацієнта, якості життя, функціональної здатності і загальної якості життя (K. M. Foley, Pain, in Cecil Textbook of Medicine 100-107 (J. C. Bennett and F. Plum eds., 20th ed. 1996)).

Крім того, хронічний біль може класифікуватись як або ноцицептивний, або невропатичний. Ноцицептивним болем є біль внаслідок пошкодження тканини і запальний біль, такий що пов'язаний з артритом. Невропатичний біль викликається пошкодженням периферійної або центральної нервової системи і зберігається завдяки відхиленням соматосенсорному процесінгу. Існує широкий перелік ознак відносної активності ванілоїдних рецепторів (V. DiMarzo et al., Current Opinion in Neurobiology 12: 372-379 (2002)) до розвитку болю.

Ноцицептивний біль традиційно контролюється шляхом введення неопіоїдних анальгетиків, таких як ацетилсаліцилова кислота, трисаліцилат магнійхоліну, ацетамінофен, ібупрофен, фенпрофен, дифлузінал і напроксен; або опіоїдних анальгетиків, включаючи морфін, гідроморфон, метадон, лефорфанол, фентаніл, оксикодон і оксиморфон. Ід. На додаток до вищезгаданого переліку лікарських засобів, невропатичний біль, який складно піддається лікуванню, також може лікуватись антиепілептиками (наприклад, габапентин, карбамазепін, валпроїнова кислота, топірамат, фенітоїн), антагоністи NMDA (наприклад, кетамін, декстрометорфан), лідокаїн місцево (при постгерпетичній невралгії) і трициклічні антидепресанти (наприклад, флуоксетин, сертралін і амітриптилін).

Нетримання сечі ("НС") є неконтрольованим сечопусканням, що зазвичай обумовлено нестабільністю м'язу стискача міхура. НС уражає людей усіх вікових категорій і рівнів фізичного здоров'я, і в установах охорони здоров'я і в родині в цілому. Фізіологічне скорочення міхура в більший мірі є наслідком дії ацетилхолін-індукованого стимулювання пост-гангілозних сайтів мускаринового рецептора на гладких м'язах міхура. Лікування НС включає введення лікарських засобів, що мають властивість розслабляти міхур, і які допомагають контролювати надмірну активність м'язу стискача міхура.

Жоден з існуючих комерційних препаратів для лікування НС не дає повного успіху при лікуванні всіх класів пацієнтів з НС, і при цьому лікування має значні побічні ефекти.

Лікування виразок зазвичай включає зменшення або інгібування агресивних факторів. Наприклад, антациди, такі як гідроксид алюмінію, гідроксид магнію, бікарбонат натрію і бікарбонат кальцію можуть бути використані для нейтралізації шлункових кислот. Однак, антациди можуть викликати алкалоз, що призводить до нудоти, головного болю і слабкості. Антациди також можуть перешкоджати абсорбції інших лікарських засобів кров'ю і викликати діарею.

H<sub>2</sub> антагоністи, такі як циметидин, ранітидин, фамотидин і нізатидин, також використовуються для лікування виразок. H<sub>2</sub> антагоністи промотують загоєння виразки зменшуючи секретування шлункової кислоти і травних ферментів, що регулюється гістаміном і іншими агоністами H<sub>2</sub> в шлунку і дванадцятипалій кишці. Однак, антагоністи H<sub>2</sub> можуть викликати набухання грудей і імпотенцію у чоловіків, ментальні зміни (особливо у повнолітніх), головний біль, запаморочення, нудоту, міалгію, діарею, висипи і лихоманку.

Інгібітори H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФази, такі як омепразол і лансопрозол, також використовуються для лікування виразок. Інгібітори H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФази інгібують продукування ферментів, що використовуються для секретування кислот шлунком. Побічними ефектами обумовленими інгібіторами H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФази є нудота, діарея, абдомінальні коліки, головний біль, запаморочення, сонливість, висипи на шкірі і короткочасне збільшення активності амінотрансфераз в плазмі.

Запальне захворювання кишечника ("ЗЗК") є хронічним розладом, при якому виникає запалення кишечника, що часто призводить до виникнення періодичних ненормальних судом і діареї. Двома типами ЗЗК є хвороба Крона і виразковий коліт.

Хвороба Крона, яка може включати регіональний ентирит, грануломатозний ілеїт і ілеоколіт, є хронічним запаленням стінок кишечника. Хвороба Крона зустрічається у людей обох статей і є більш загальним у предків євреїв східної Європи. У більшості випадків, хвороба Крона виникає у людей до 30 років і в основному починається у віці від 14 до 24. Захворювання типово впливає на загальну товщину стінок кишечника. Зазвичай захворювання вражає нижню частину тонкої кишки (підвздошної кишки) і товстої кишки, але може зустрічатись в будь-якій частині травного тракту.

Судоми і діарея, побічні ефекти пов'язані з хворобою Крона, можуть бути усунуті за допомогою антихолінергічних лікарських засобів, дифеноксилату, лопераміду, дезодорованої тинктури опіуму або кодеїну.

Коли хвороба Крона викликає обструкцію кишечника або коли абсцес або фістули, що не загоюються, може бути необхідне хірургічне втручання для видалення уражених хворобою ділянок кишечника. Однак, хірургічне втручання не виліковує захворювання і запалення має тенденцію повторюватись, коли кишечник зшивається. В більше ніж половині випадків буває необхідна друга операція. The Merck Manual of Medical Information 528-530 (R. Berkow ed., 1997).

Виразковий коліт є хронічним захворюванням при якому запалюється або утворюються виразки на товстій кишці, що призводить до епізодичної кривавої діареї, очеревинних судом і лихоманки. Виразковий коліт зазвичай розвивається у віці від 15 до 30; однак, незначна група людей мають перші напади хвороби у віці від 50 до 70. На відміну від хвороби Крона, виразковий коліт ніколи не вражає тонку кишку і не впливає на загальну товщину кишечника. Захворювання зазвичай розвивається в прямій кишці і сигмовидній колоночній кишці і в кінці кінців розповсюджується частково або повністю по всій товстій кишці. Причини виникнення виразкового коліту невідомі.

Лікування виразкового коліту спрямовано на контролювання запалення, зменшення симптомів і відновлення втраченої рідини і поживних речовин. При лікуванні середньої діареї вводять антихолінергічні лікарські засоби і низькі дози дифеноксилату або лопераміду. При більш інтенсивній діареї вводять високі дози дифеноксилату або лопераміду, або дезодорованої тинктури опіуму або кодеїну.

Синдром подразненого кишечника ("СПК") є розладом рухливості наповненого шлунково-кишкового тракту, що викликає очеревинний біль, запор і/або діарею. СПК виникає в три рази частіше у жінок ніж у чоловіків. При СПК, стимулюючі фактори, такі як стрес, дієта, лікарські засоби, гормони або подразник, можуть викликати ненормальні скорочення гастроінтестинального тракту. Під час випадків СПК, скорочення гастроінтестинального тракту стають довшими і більш частими, що призводить до швидкого транзиту їжі і фекалій через тонку кишку, часто приводячи до діареї. Судоми є результатом сильних скорочень товстої кишки і збільшення чутливості больових рецепторів у товстій кишці.

Лікування СПК зазвичай включає модифікування дієти СПК-пацієнта. Часто рекомендують, щоб пацієнт з СПК живив боби, капусту, сорбіт і фруктозу. Низькожирна високоволоконна дієта також може допомогти деяким пацієнтам з СПК. Регулярна фізична активність також може допомогти підтримати функціонування шлунковокишкового тракту належним чином. Лікарські засоби, такі як пропантелін, що уповільнює функціонування шлунковокишкового тракту зазвичай є неефективними для лікування СПК. Антидіарейні засоби, такі як дифеноксилат і лоперамід, допомагають при діареї. The Merck Manual of Medical Information 525-526 (R. Berkow ed., 1997).

Міжнародна публікація № WO 98/31677 описує клас ароматичних амінів, що є похідними циклічних амінів, які є корисними як антидепресанти.

Міжнародна публікація № WO 01/027107 описує клас гетероциклічних сполук, що є інгібіторами обміну натрій/протон.

Міжнародна публікація № WO 99/37304 описує заміщені оксоазагетероцикліли корисні для інгібування фактора Ха.

Патент US 6,248,756, Anthony et al. і міжнародна публікація № WO 97/38665 описують клас піперидин-вмісних сполук, що інгібують фарнезилтрансферазу (Ftase).

Міжнародна публікація № WO 98/31669 описує клас ароматичних амінів, що є похідними циклічних амінів, які є корисними як антидепресанти.

Міжнародна публікація № WO 97/28140 описує клас піперидинів, що є похідними 1-(піперазин-1-іл)арил(окси/аміно)карбоніл-4-арил-піперидину, що є корисними як антагоністи 5-HT<sub>1D $\beta$</sub>  рецептора.

Міжнародна публікація № WO 97/38665 описує клас піперидинвмісних сполук, що є корисними як інгібітори фарнезилтрансферази.

Патент US 4,797,419, Moos et al., описує клас сечовин для стимулювання вивільнення ацетилхоліну і корисні для лікування симптомів погіршення когнітивної здатності у людей

похилого віку.

Патент US 5,891,889 описує клас заміщених піперидинів, що є корисними як інгібітори фарнезилтрансферази і фарнезилювання онкогену Ras.

Патент US 6,150,129, Cook et al., описує клас diaзотвмісних гетероциклів корисних як антибіотики.

Патент US 5,529,998, Habich et al., описує клас бензоксазоліл- і бензотіазолілоксазолідонів корисних як антибактеріальні агенти.

Міжнародна публікація № WO 01/57008 описує клас 2-бензотіазолілсечовин корисних як інгібітори серин/треонін і тирозинкіназ.

Міжнародна публікація № WO 02/08221 описує арил піперазини корисні для лікування станів хронічного і гострого болю, свербіжів і нетримання сечі.

Міжнародна публікація № WO 00/59510 описує амінопіримідини корисні як інгібітори сорбітдегідрогенази.

Японська патентна заявка № 11-199573, Kiyoshi et al., описує похідні бензотіазолу, що є агоністами нейронального 5HT<sub>3</sub> рецептора нервової системи кишечника і корисні для лікування розладів травлення і панкреатичної недостатності.

Німецька патентна заявка № 199 34 799, Rainer et al., описує хіральну-сметичну рідку кристалічну суміш, що містить сполуки з 2 з'єднаними (гетеро)ароматичними кільцями або сполуки з 3 з'єднаними (гетеро)ароматичними кільцями.

M. Chu-Moyer et al., J. Med. Chem. 45:511-528 (2002) описує гетероцикл-заміщені піперазино-піримідини корисні як інгібітори сорбітдегідрогенази.

B.G. Khadse et al., Bull. Haff. Instt. 1(3):27-32 (1975) описує 2-(N<sup>4</sup>-заміщені-N<sup>1</sup>-піперазиніл)піридо(3,2-d)тіазоли і 5-нітро-2-(N<sup>4</sup>-заміщені-N<sup>1</sup>-піперазиніл)бензтіазоли корисні як антигельмінтні агенти.

Публікація заявки на патент US 2004/0186111 A1 і міжнародна публікація № WO 2004/058754 A1 описують сполуки, що є корисними для лікування болю.

Публікація заявки на патент US 2006/0199824-A1 і міжнародна публікація № WO 2005/009987 A1 описують сполуки, що є корисними для лікування болю.

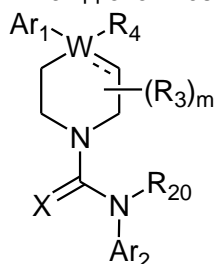
Публікація заявки на патент US 2006/0128717 A1 і міжнародна публікація № WO 2005/009988 A1 описують сполуки, що є корисними для лікування болю.

Однак, все ще залишається потреба в нових лікарських засобах корисних для лікування або профілактики болю, НС, виразки, ЗЖ, СПК.

Цитування будь-яких посилань в Розділі 2 цієї заявки не повинно розглядатись як припущення, що таке посилання є попереднім рівнем техніки представленого винаходу.

КОРОТКИЙ ОПИС ВІНАХОДУ

Винахід охоплює сполуки формули I:



(I)

або їх фармацевтично прийнятне похідне, де

X є O, S, N-CN, N-OH, або N-OR<sub>10</sub>;

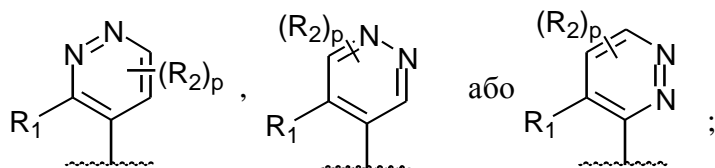
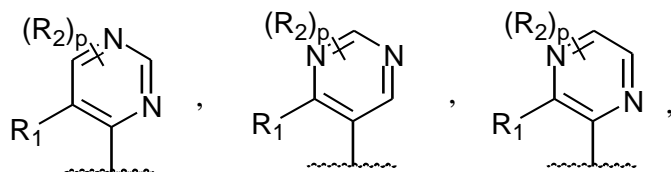
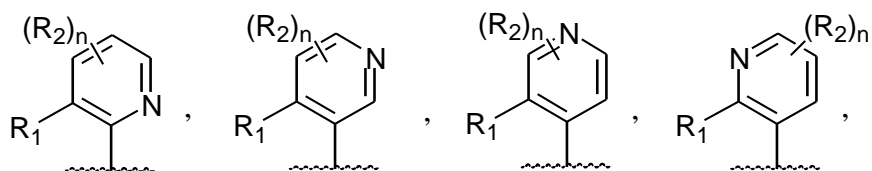
W є N або C;

пунктирна лінія означає присутність або відсутність зв'язку, і коли пунктирна лінія означає присутність зв'язку або W є N, тоді R<sub>4</sub> відсутній, інакше R<sub>4</sub> є -H, -OH, -OCF<sub>3</sub>, -гало, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>Br, -CH<sub>2</sub>I, -CH<sub>2</sub>F, -CH(гало)<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OR<sub>10</sub>, -SR<sub>10</sub>, -COOH, -COOR<sub>10</sub>, -C(O)R<sub>10</sub>, -C(O)N, -OC(O)R<sub>10</sub>, -OC(O)NHR<sub>10</sub>, -NHC(O)R<sub>13</sub>, -CON(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, або -NO<sub>2</sub>;

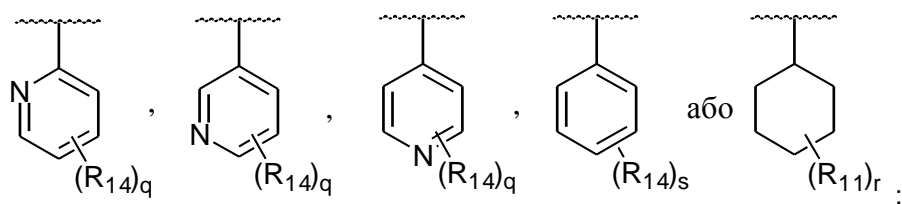
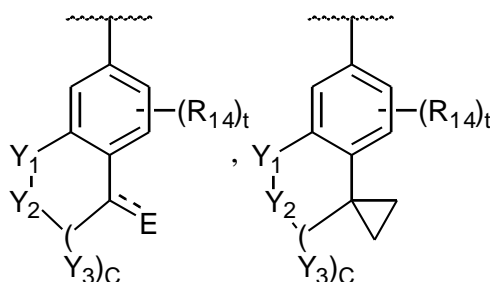
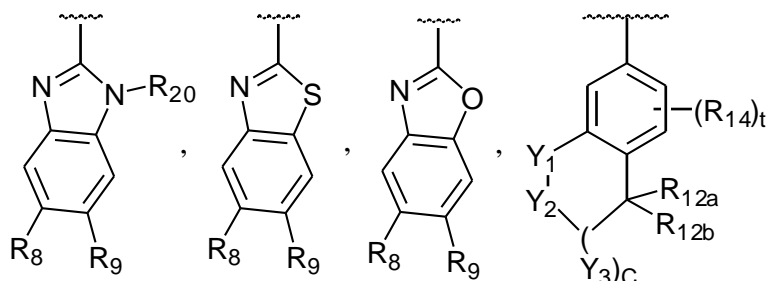
R<sub>10</sub> є -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл;

кожен R<sub>13</sub> є, незалежно, -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкеніл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкініл, або -феніл;

Ar<sub>1</sub> є



Ar<sub>2</sub> є



с є ціле число 0, 1, або 2;

5 Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub> є, незалежно, С, N, або О;

де не більше ніж один з Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, або Y<sub>3</sub> може бути О, і для кожного Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, і Y<sub>3</sub> що є N, N є зв'язаним з однією R<sub>21</sub> групою, і для кожного Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, і Y<sub>3</sub> що є С, С є зв'язаним з двома R<sub>20</sub> групами, за умови, що присутні не більше ніж дві (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільні групи, що заміщують всі з Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, і Y<sub>3</sub>;

10 R<sub>12a</sub> і R<sub>12b</sub> є, незалежно, -Н або -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл;

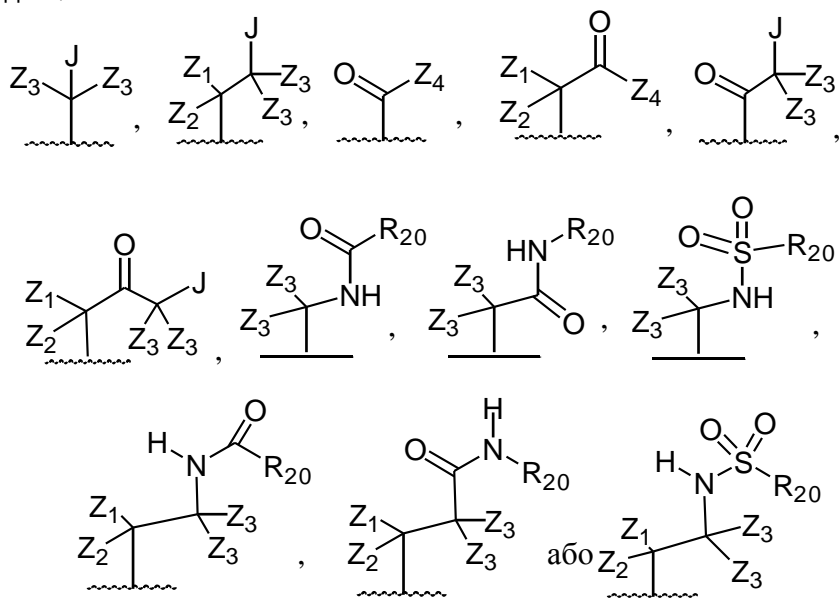
Е є =О, =S, =CH(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкіл, =CH(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкеніл, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, або =N-OR<sub>20</sub>;

R<sub>1</sub> є -Н, -гало, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, -NO<sub>2</sub>, -CN, -ОН, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -C(гало)<sub>3</sub>, -CH(гало)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(гало), -OC(гало)<sub>3</sub>, -OCH(гало)<sub>2</sub>, або -OCH<sub>2</sub>(гало);

кожен R<sub>2</sub> є, незалежно:

15 (а) -гало, -ОН, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкіл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)алкеніл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)алкініл, -феніл, або

(b) група формули Q;  
де Q є



Z<sub>1</sub> є -H, -OR<sub>7</sub>, -SR<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-OR<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-SR<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sub>20</sub>)<sub>2</sub>, або -гало;

5 Z<sub>2</sub> є -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл, -CH<sub>2</sub>-OR<sub>7</sub>, -феніл, або -гало;  
кожен Z<sub>3</sub> є, незалежно, -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл, або -феніл;

Z<sub>4</sub> є -H, -OH, -OR<sub>20</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, або -N(R<sub>20</sub>)<sub>2</sub>;

J є -OR<sub>20</sub>, -SR<sub>20</sub>, -N(R<sub>20</sub>)<sub>2</sub>, або -CN;

за умови, що принаймні одна R<sub>2</sub> група є групою формули Q, і за умови, що коли Z<sub>1</sub> є -OR<sub>7</sub>

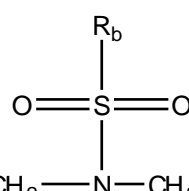
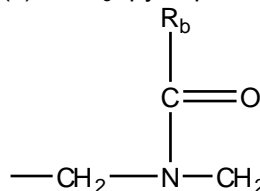
10 або -SR<sub>7</sub>, тоді Z<sub>2</sub> не є -гало;

кожен R<sub>3</sub> є, незалежно:

(a) -H, CH<sub>2</sub>OR<sub>7</sub>, або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл; або

(b) дві R<sub>3</sub> групи разом утворюють (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)місток, який є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або  
3 незалежно вибраними R<sub>8</sub> групами, і кожен місток необов'язково містить -HC=CH- в межах (C<sub>2</sub>-  
15 C<sub>6</sub>)містка; або

(c) дві R<sub>3</sub> групи разом утворюють -CH<sub>2</sub>-N(R<sub>a</sub>)-CH<sub>2</sub>- місток,



—CH<sub>2</sub>—N—CH<sub>2</sub>— місток, або —CH<sub>2</sub>—N—CH<sub>2</sub>— місток;

R<sub>a</sub> вибирають з -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл, -CH<sub>2</sub>-C(O)-R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)-C(O)-OR<sub>c</sub>,  
-(CH<sub>2</sub>)-C(O)-N(R<sub>c</sub>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sub>c</sub>)<sub>2</sub>, або -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(R<sub>c</sub>)S(O)<sub>2</sub>-R<sub>c</sub>;

20 R<sub>b</sub> вибирають з:

(a) -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл, -(3-7-членний)гетероцикл, -N(R<sub>c</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>c</sub>)-(C<sub>3</sub>-  
C<sub>8</sub>)циклоалкіл, або -N(R<sub>c</sub>)-(3-7-членний)гетероцикл; або

(b) -феніл, -(5- або 6-членний)гетероарил, -N(R<sub>c</sub>)-феніл, або -N(R<sub>c</sub>)-(5-10-  
членний)гетероарил, кожен з яких незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними  
25 R<sub>7</sub> групами;

кожен R<sub>c</sub>, незалежно, вибирають з -H або -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл;

кожен R<sub>7</sub> є, незалежно, -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл, -(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл, -  
(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкеніл, -феніл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галоалкіл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)гідроксиалкіл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>)алкіл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-N(R<sub>20</sub>)<sub>2</sub>, або -CON(R<sub>20</sub>)<sub>2</sub>;

30 кожен R<sub>8</sub> і R<sub>9</sub> є незалежно:

(a) -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл, -(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл, -(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкеніл,  
або -феніл, кожен з яких незаміщений або заміщений 1 або 2 -ОН групами; або

(b) -H, -CH<sub>2</sub>C(гало)<sub>3</sub>, -C(гало)<sub>3</sub>, -CH(гало)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(гало), -OC(гало)<sub>3</sub>, -OCH(гало)<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>(гало),  
-SC(гало)<sub>3</sub>, -SCH(гало)<sub>2</sub>, -SCH<sub>2</sub>(гало), -CN, -O-CN, -OH, -гало, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CH=NR<sub>7</sub>, -N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>,  
35 -NR<sub>7</sub>OH, -OR<sub>7</sub>, -C(O)R<sub>7</sub>, -C(O)OR<sub>7</sub>, -OC(O)R<sub>7</sub>, -OC(O)OR<sub>7</sub>, -SR<sub>7</sub>, -S(O)R<sub>7</sub>, або -S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub>;

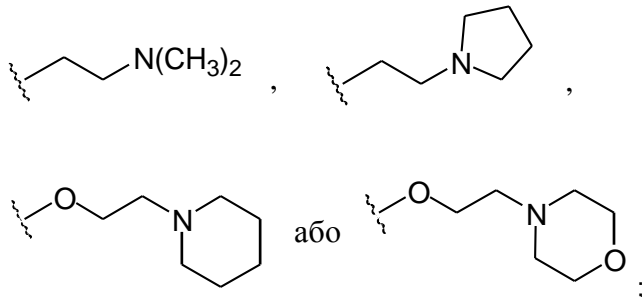
кожен R<sub>11</sub> є, незалежно, -CN, -OH, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, -гало, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -

$\text{CH}=\text{NR}_7$ ,  $-\text{NR}_7\text{OH}$ ,  $-\text{OR}_7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$ , або  $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_7$ ;

кожен  $\text{R}_{14}$  є, незалежно,  $-\text{H}$ ,  $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл,  $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкеніл,  $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкініл,  $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ циклоалкіл,  $-(\text{C}_5-\text{C}_8)$ циклоалкеніл,  $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкокси- $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл,  $-\text{феніл}$ ,  $-\text{C}(\text{гало})_3$ ,  $-\text{CH}(\text{гало})_2$ ,  $-\text{CH}_2(\text{гало})$ ,  $-(3-7\text{-членний})\text{гетероцикл}$ ,  $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ галоалкіл,  $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ галоалкеніл,  $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ галоалкініл,  $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ гідроксиалкеніл,  $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ гідроксиалкініл,  $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкокси $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкіл,  $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкокси $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкеніл,  $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкокси $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкініл,  $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкокси $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ циклоалкіл,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{гало}$ ,  $-\text{OC}(\text{гало})_3$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CH}=\text{NR}_7$ ,  $-\text{N}(\text{R}_7)_2$ ,  $-\text{NR}_7\text{OH}$ ,  $-\text{OR}_7$ ,  $-\text{SR}_7$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_b\text{OR}_7$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_b\text{SR}_7$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_b\text{N}(\text{R}_7)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}_7)(\text{CH}_2)_b\text{OR}_7$ ,  $-\text{N}(\text{R}_7)(\text{CH}_2)_b\text{SR}_7$ ,  $-\text{N}(\text{R}_7)(\text{CH}_2)_b\text{N}(\text{R}_7)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}_7)\text{COR}_7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_7$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}_7$ , або  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_7$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_7)_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{C}(\text{гало})_3$ ,  $\text{SO}_2(3-7\text{-членний})\text{гетероцикл}$ ,  $-\text{CON}(\text{R}_7)_2$ ,  $-(\text{C}_1-\text{C}_5)$ алкіл- $\text{C}=\text{NOR}_7$ ,  $-(\text{C}_1-\text{C}_5)$ алкіл- $\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_7)_2$ ,  $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл- $\text{NHSO}_2\text{N}(\text{R}_7)_2$ , або  $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл- $\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}_7)_2$ ;

кожен  $\text{R}_{20}$  є, незалежно,  $-\text{H}$ ,  $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл, або  $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ циклоалкіл;

кожен  $\text{R}_{21}$  є, незалежно,  $-\text{H}$ ,  $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл,



кожен гало є, незалежно,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ , або  $-\text{I}$ ;

$n$  є ціле число 1, 2, або 3;

$r$  є ціле число 1 або 2

кожен  $b$  є, незалежно, ціле число 1 або 2;

$q$  є ціле число 0, 1, 2, 3, або 4;

$g$  є ціле число 0, 1, 2, 3, 4, 5, або 6;

$s$  є ціле число 0, 1, 2, 3, 4, або 5;

$t$  є ціле число 0, 1, 2, або 3;  $i$

$m$  є ціле число 0, 1, або 2.

Сполуки формули I є сильними стосовно рецепторів ТРПВ1, і є високорозчинними у водних розчинах при або рН 6,8, або рН 1,2.

Сполука формули I або її фармацевтично прийнятне похідне є корисною для лікування або профілактики болю, НС, виразка, ЗЗК, або СПК (кожен є "Станом") у тварини.

Винахід також стосується композицій, що містять ефективну кількість сполуки формули I або її фармацевтично прийнятного похідного і фармацевтично прийнятний носій або екціпієнт.

Композиції є корисними для лікування або профілактики Стану у тварини.

Винахід також стосується способів лікування Стану, що включає введення тварині, яка цього потребує, ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятного похідного.

Винахід також стосується застосування сполуки формули I при виготовленні медикаменту для лікування і/або профілактики Стану.

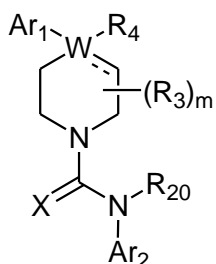
Винахід також стосується способу профілактики Стану, що включає введення тварині, яка цього потребує, ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятного похідного.

Винахід також стосується способів інгібування Транзиторного Рецепторного Потенціалу Ванілоїдного рецептору 1 ("ТРПВ1," раніше відомого як Ванілоїдний Рецептор 1 або VR1) функції в клітині, що включає контактування клітини здатної експресувати ТРПВ1 з ефективною кількістю сполуки формули I або її фармацевтично прийнятного похідного.

Винахід також стосується способу одержання композиції, що включає стадію змішування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятного похідного і фармацевтично прийнятного носія або екціпієнта.

Винахід також стосується набору, що включає контейнер, який містить ефективну кількість сполуки формули I або її фармацевтично прийнятного похідного.

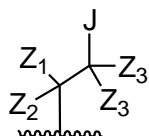
Переважними сполуками формули I є сполуки формули II:



(II)

або її фармацевтично прийнятне похідне, де пунктирна лінія, W, X, Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>20</sub>, і m є такими як визначено вище для сполуки формули I,

5 де Q є



Z<sub>1</sub> є -OH, -SH, -N(R<sub>20</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-SH, або -CH<sub>2</sub>-N(R<sub>20</sub>)<sub>2</sub>;

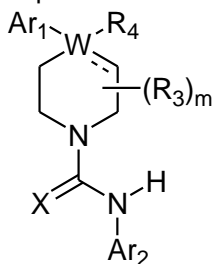
Z<sub>2</sub> є -H, -CH<sub>3</sub>, або -CH<sub>2</sub>-OR<sub>7</sub>;

кожен Z<sub>3</sub> є, незалежно, -H або -CH<sub>3</sub>; і

10 J є -OH, -SH, або -N(R<sub>20</sub>)<sub>2</sub>.

Сполуки формули II є високо розчинними у водних розчинах при або pH 6,8, або pH 1,2, є дуже сильними стосовно ТРПВ1 рецептора, мають добру біодоступність, і мають добрий терапевтичний індекс.

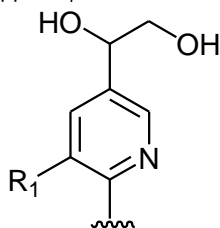
Переважаючими сполуками формули II є сполуки формули III:



(III)

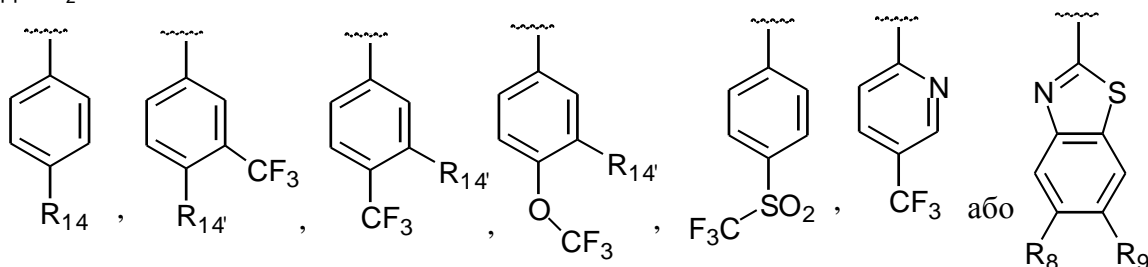
або її фармацевтично прийнятне похідне, де пунктирна лінія, W, X, Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, і m є такими як визначено вище для сполуки формули I,

де Ar<sub>1</sub> є:



20 R<sub>1</sub> є -Cl, -F, або -CF<sub>3</sub>;

де Ar<sub>2</sub> є:



25 R<sub>14</sub> є -H, -Cl, -F, -Br, -OCF<sub>3</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, або -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, і переважно є -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -Cl, або -F;

R<sub>14'</sub> є -H, -Cl, -F, -Br, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, або -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; і

кожен  $R_8$  і  $R_9$  є, незалежно, -H, -Cl, -Br, -F, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, ізо-пропіл, або трет-бутил.

Сполуки формули III є високо розчинними у водних розчинах при або pH 6,8, або pH 1,2, є винятково сильними стосовно ТРПВ1 рецепторів, мають відмінну біодоступність, мають високий терапевтичний індекс, і, як вважають, є високо ефективними у тварин для лікування болю.

Представлений винахід можна зрозуміти більш повно з посиланням на наступний детальний опис і ілюстративні приклади, які призначені для ілюстрації необмежуваних втілень винаходу.

#### КОРОТКИЙ ОПИС МАЛЮНКІВ

Фіг 1. 96-лунковий планшет з різними розчинами агоністів (Планшет агоніста). Використовували сім різних розчинів сірчаної кислоти або розчинів агоніста, з різними концентраціями сірчаної кислоти (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) (від 15,0 mM до 18 mM, як вказано) для дослідження pH, як вказано. Для лунок в ряді A, використовували тільки буфер для вимірювання. Також показана фінальна концентрація сірчаної кислоти в лунках для кожного ряду, після 1:4 розведення розчину агоніста, в кожному ряді в круглих дужках.

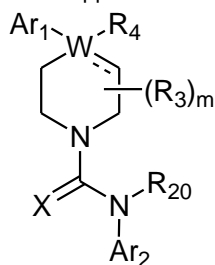
Фіг 2. pH залежні Ca<sup>2+</sup> відповіді в ТРПВ1/CHO клітинах. Приток Ca<sup>2+</sup> в ТРПВ1/CHO клітини, як виміряно за допомогою Fura-2 AM флуоресценції, показаний за допомогою кривої в межах кожного прямокутного поля. Крива показує інтенсивність флуоресценції з часом починаючи від додавання розчину агоніста. Кожна прямокутна область представляє один експеримент, що проводиться в одній лунці 96-лункового планшета. Кожен ряд представляє шість експериментів проведених з тією ж самою кінцевою концентрацією сірчаної кислоти; кінцева концентрація сірчаної кислоти показана зліва. Вимірювали фактичні значення pH після експерименту і вони вказані над кривою. До культури клітин не додавали антагоніст. Кінцеві концентрації сірчаної кислоти 3,2 і 3,3 mM, що дають прийнятну Ca<sup>2+</sup> відповідь, відбирали для наступних досліджень. Ці фінальні концентрації сірчаної кислоти можуть бути одержані 1:4 розведеннями розчину агоніста сірчаною кислотою 16,0 mM або 16,5 mM, відповідно (дивіться Фіг. 1).

Фіг 3. (A) 96-лунковий планшет з двома різними концентраціями сірчаної кислоти. Лунки в колонках 1 - 6 мали одну кінцеву концентрацію сірчаної кислоти; лунки з колонок 7 - 12 мали різні кінцеві концентрації сірчаної кислоти. Кінцеву концентрацію сірчаної кислоти одержували 1:4 розведенням двох різних розчинів агоніста сірчаною кислотою X mM і (X + 0,5) mM, відповідно. В експерименті описаному в Розділі 2 Протоколу 2, X був 16 mM. (B) 96-лунковий планшет з різними концентраціями тестованої сполуки або антагоніста, вказаними в nM. Тільки один вид тестованої сполуки використовували в 96-лунковому планшеті. Оскільки використовували дві різні концентрації сірчаної кислоти (колонки 1-6 до колонок 7-12), тестували сім лунок для кожної комбінації концентрації тестованої сполуки і розчину агоніста (наприклад, лунки A1, B1, C1, E1, F1, G1 і H1 були тестами тестованої сполуки з концентрацією 0,977 nM і розчину агоніста з розчином сірчаної кислоти X mM). Лунки в ряду D не включали антагоніст для того щоб виміряти максимальну Ca<sup>2+</sup> відповідь.

#### ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВІНАХОДУ

##### СПОЛУКИ ФОРМУЛИ I

Винахід охоплює сполуки формули I:



(I)

або її фармацевтично прийнятне похідне, де W, X, Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>20</sub>, і m є такими як визначено вище для сполуки формули I.

Деякі втілення формули I представлені нижче.

В одному з втілень, сполукою формули I є фармацевтично прийнятне похідне сполуки формули I.

В іншому втіленні, сполукою формули I є сполука формули I, де похідним є фармацевтично прийнятна сіль.

В іншому втіленні, сполукою формули I є фармацевтично прийнятна сіль сполуки формули I.

В іншому втіленні, Ar<sub>1</sub> є піридинільна група.

В іншому втіленні, Ar<sub>1</sub> є піримідинільна група.

В іншому втіленні, Ar<sub>1</sub> є піразинільна група.

В іншому втіленні,  $Ar_1$  є піридазинільна група.

В іншому втіленні,  $W \in C$ .

В іншому втіленні,  $W \in N$ .

В іншому втіленні,  $X \in O$ .

5 В іншому втіленні,  $X \in S$ .

В іншому втіленні,  $X \in N-CN$ .

В іншому втіленні,  $X \in N-OH$ .

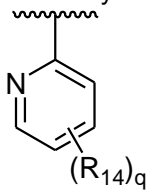
В іншому втіленні,  $X \in N-OR_{10}$ .

В іншому втіленні,  $Ar_2$  є бензоімідазолільна група.

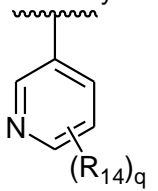
10 В іншому втіленні,  $Ar_2$  є бензотіазолільна група.

В іншому втіленні,  $Ar_2$  є бензоксазолільна група.

В іншому втіленні,  $Ar_2$  є

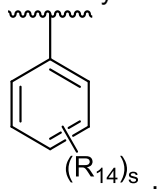


В іншому втіленні,  $Ar_2$  є

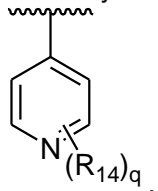


15

В іншому втіленні,  $Ar_2$  є

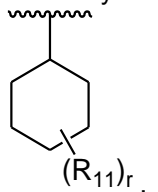


В іншому втіленні,  $Ar_2$  є

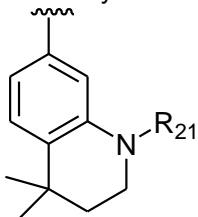


20

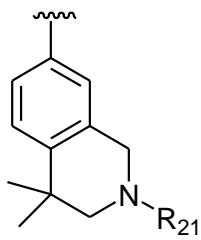
В іншому втіленні,  $Ar_2$  є



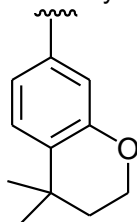
В іншому втіленні,  $Ar_2$  є



В іншому втіленні,  $Ar_2$  є



В іншому втіленні,  $Ar_2$  є



В іншому втіленні,  $n$  або  $p \in 1$ .

В іншому втіленні,  $n$  або  $p \in 2$ .

В іншому втіленні,  $n \in 3$ .

В іншому втіленні,  $m \in 2$ .

В іншому втіленні, кожен  $R_3$  є, незалежно, -H, або  $(C_1-C_6)$ алкіл.

В іншому втіленні, дві  $R_3$  групи разом утворюють  $(C_2-C_6)$ місток, який є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними  $R_8$  групами, і кожен місток необов'язково містить -HC=CH- в межах  $(C_2-C_6)$ містка.

В іншому втіленні, дві  $R_3$  групи разом утворюють  $(C_2-C_6)$ місток, який є незаміщеним або заміщеним  $R_8$  групою, і кожен місток необов'язково містить -HC=CH- в межах  $(C_2-C_6)$ містка.

В іншому втіленні, дві  $R_3$  групи разом утворюють  $(C_2-C_3)$ місток, який є незаміщеним або заміщеним  $R_8$  групою, і кожен місток необов'язково містить -HC=CH- в межах  $(C_2-C_3)$ містка.

В іншому втіленні, дві  $R_3$  групи разом утворюють  $(C_2-C_3)$ місток, який є незаміщеним і кожен місток необов'язково містить -HC=CH- в межах  $(C_2-C_3)$ містка.

В іншому втіленні, дві  $R_3$  групи разом утворюють  $(C_2)$ місток, -HC=CH- місток, або  $(C_3)$ місток, кожен з яких є незаміщеним.

В іншому втіленні, дві  $R_3$  групи разом утворюють  $(C_2-C_6)$ місток, який є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними  $R_8$  групами, кожен місток необов'язково містить -HC=CH- в межах  $(C_2-C_6)$ містка, і місток з'єднує положення 2 і 6 піперидину, 1,2,3,6-тетрагідропіридину або піперазину.

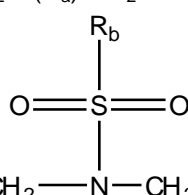
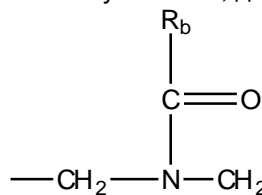
В іншому втіленні, дві  $R_3$  групи разом утворюють  $(C_2-C_6)$ місток, який є незаміщеним або заміщеним  $R_8$  групою, кожен місток необов'язково містить -HC=CH- в межах  $(C_2-C_6)$ містка, і місток з'єднує положення 2 і 6 піперидину, 1,2,3,6-тетрагідропіридину або піперазину.

В іншому втіленні, дві  $R_3$  групи разом утворюють  $(C_2-C_3)$ місток, який є незаміщеним або заміщеним  $R_8$  групою, кожен місток необов'язково містить -HC=CH- в межах  $(C_2-C_3)$ містка, і місток з'єднує положення 2 і 6 піперидину, 1,2,3,6-тетрагідропіридину або піперазину.

В іншому втіленні, дві  $R_3$  групи разом утворюють  $(C_2-C_3)$ місток, який є незаміщеним, кожен місток необов'язково містить -HC=CH- в межах  $(C_2-C_3)$ містка, і місток з'єднує положення 2 і 6 піперидину, 1,2,3,6-тетрагідропіридину або піперазину.

В іншому втіленні, дві  $R_3$  групи разом утворюють  $(C_2)$ місток, -HC=CH- місток, або  $(C_3)$ місток, кожен з яких є незаміщеним, і місток з'єднує положення 2 і 6 піперидину, 1,2,3,6-тетрагідропіридину або піперазину.

В іншому втіленні, дві  $R_3$  групи разом утворюють -CH<sub>2</sub>-N( $R_a$ )-CH<sub>2</sub>- місток (B1),



—CH<sub>2</sub>—N—CH<sub>2</sub>— місток (B2), або —CH<sub>2</sub>—N—CH<sub>2</sub>— місток (B3);

де  $R_a$  вибирають з -H,  $-(C_1-C_6)$ алкіл,  $-(C_3-C_8)$ циклоалкіл,  $-CH_2-C(O)-R_c$ ,  $-(CH_2)-C(O)-OR_c$ ,  $-(CH_2)-C(O)-N(R_c)_2$ ,  $-(CH_2)_2-O-R_c$ ,  $-(CH_2)_2-S(O)_2-N(R_c)_2$ , або  $-(CH_2)_2-N(R_c)S(O)_2-R_c$ ;

$R_b$  вибирають з:

(а) -H,  $-(C_1-C_6)$ алкіл,  $-(C_3-C_8)$ циклоалкіл,  $-(3-7\text{-членний})$ гетероцикл,  $-N(R_c)_2$ ,  $-N(R_c)-(C_3-$

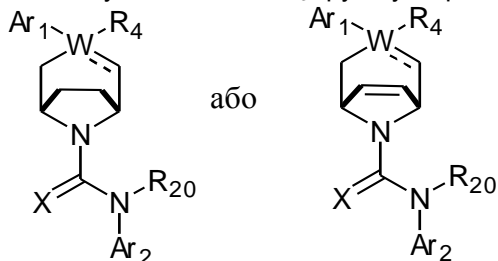
$C_8$ )циклоалкіл, або  $-N(R_c)-(3-7\text{-членний})\text{гетероцикл}$ ; або

(b)  $-\text{феніл}$ ,  $-(5\text{- або } 6\text{-членний})\text{гетероарил}$ ,  $-N(R_c)\text{-феніл}$ , або  $-N(R_c)-(5-10\text{-членний})\text{гетероарил}$ , кожен з яких незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними  $R_7$  групами; і

5 кожен  $R_c$ , незалежно, вибирають з  $-H$  або  $-(C_1-C_4)\text{алкіл}$ ;

В іншому втіленні,  $B1$ ,  $B2$ , або  $B3$  місток з'єднує положення 2 і 6 піперидину, 1,2,3,6-тетрагідропіридину або піперазину.

В іншому втіленні, дві  $R_3$  групи утворюють біциклогрупу однієї з наступних формул,



10 В іншому втіленні,  $m \in 1$ .

В іншому втіленні,  $m \in 0$ .

В іншому втіленні,  $s$  або  $q \in 0$ .

В іншому втіленні,  $s$  або  $q \in 1$ .

В іншому втіленні,  $s$  або  $q \in 2$ .

15 В іншому втіленні,  $R_1 \in -H$ .

В іншому втіленні,  $R_1 \in \text{-гало}$ .

В іншому втіленні,  $R_1 \in -Cl$ .

В іншому втіленні,  $R_1 \in -F$ .

В іншому втіленні,  $R_1 \in -CH_3$ .

20 В іншому втіленні,  $R_1 \in -NO_2$ .

В іншому втіленні,  $R_1 \in -CN$ .

В іншому втіленні,  $R_1 \in -OH$ .

В іншому втіленні,  $R_1 \in -OCH_3$ .

В іншому втіленні,  $R_1 \in -NH_2$ .

25 В іншому втіленні,  $R_1 \in -C(\text{гало})_3$ .

В іншому втіленні,  $R_1 \in -CF_3$ .

В іншому втіленні,  $R_1 \in -CH(\text{гало})_2$ .

В іншому втіленні,  $R_1 \in -CH_2(\text{гало})$ .

В іншому втіленні,  $Ar_1$  є піридилна група і  $n \in 1$ .

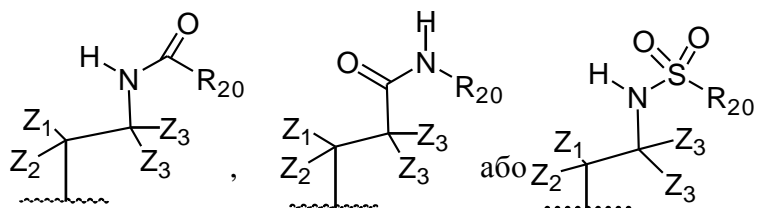
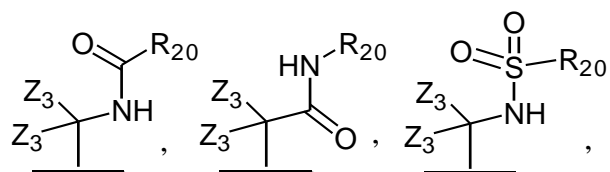
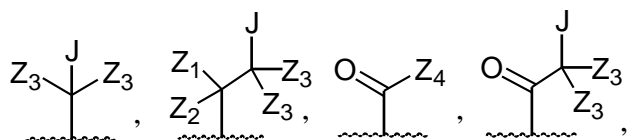
30 В іншому втіленні,  $Ar_1$  є піразинільна група і  $p \in 1$ .

В іншому втіленні,  $Ar_1$  є піримідинільна група і  $p \in 1$ .

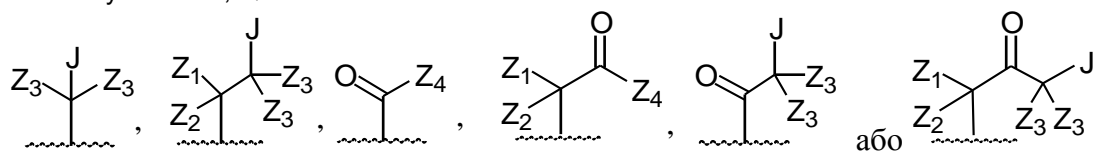
В іншому втіленні,  $Ar_1$  є піридазинільна група і  $p \in 1$ .

В іншому втіленні, коли  $n$  і  $p \in 1$ , тоді  $R_2$  повинен бути  $Q$ .

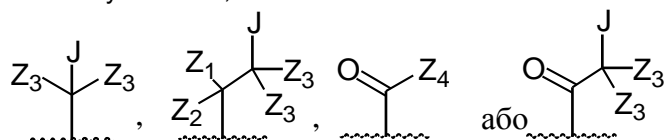
В іншому втіленні,  $Q \in$



В іншому втіленні, Q є

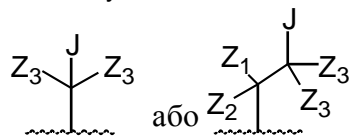


В іншому втіленні, Q є

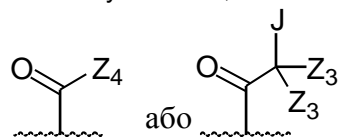


5

В іншому втіленні, Q є

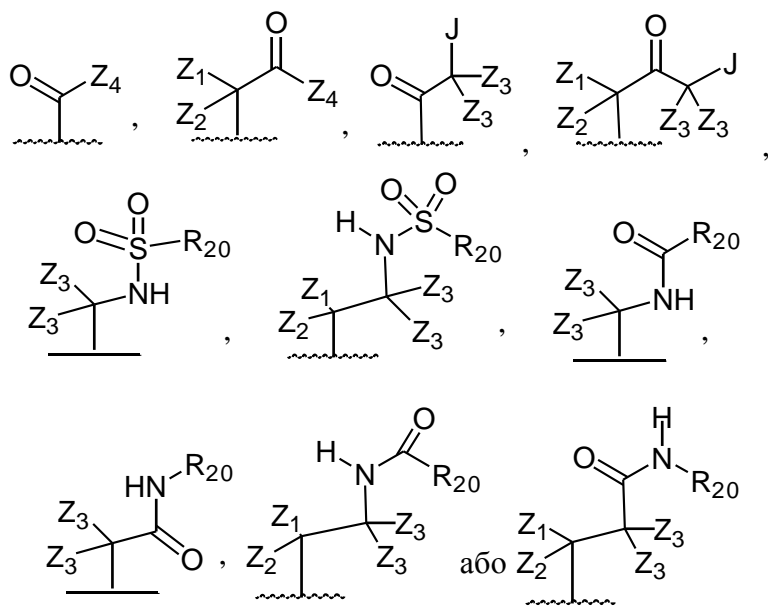


В іншому втіленні, Q є

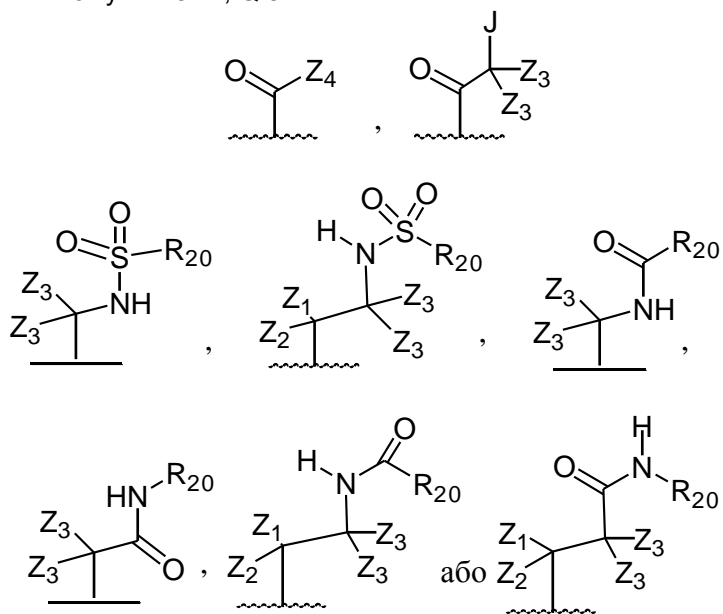


10

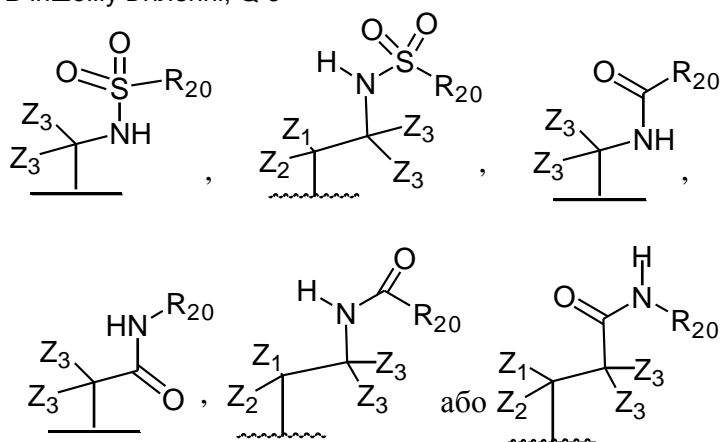
В іншому втіленні, Q є



В іншому втіленні, Q є

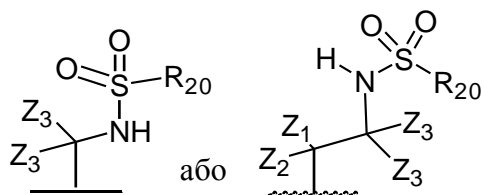


В іншому втіленні, Q є

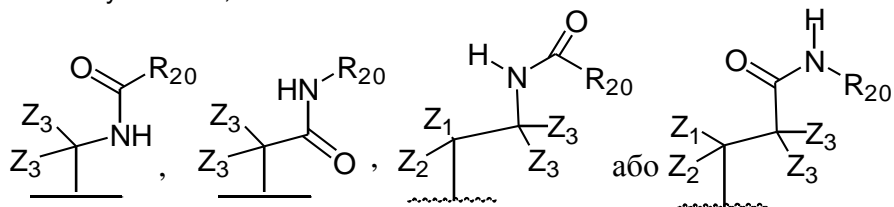


5

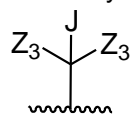
В іншому втіленні, Q є



В іншому втіленні, Q є

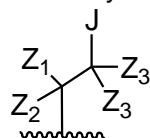


В іншому втіленні, Q є

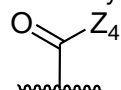


5

В іншому втіленні, Q є

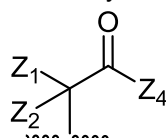


В іншому втіленні, Q є

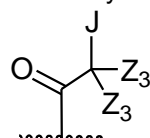


10

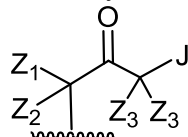
В іншому втіленні, Q є



В іншому втіленні, Q є



В іншому втіленні, Q є



15

В іншому втіленні, J є  $-OR_{20}$ ,  $-SR_{20}$  або  $-N(R_{20})_2$ .

В іншому втіленні, J є  $-OR_{20}$ .

В іншому втіленні, J є  $-OH$ .

В іншому втіленні, J є  $-CN$ .

20

В іншому втіленні,  $Z_1$  є  $-H$ .

В іншому втіленні,  $Z_1$  є  $-OH$ .

В іншому втіленні,  $Z_1$  є  $-OCH_3$ .

В іншому втіленні,  $Z_1$  є  $-CH_2OH$ .

В іншому втіленні,  $Z_2$  є  $-CH_2OR_7$ .

25

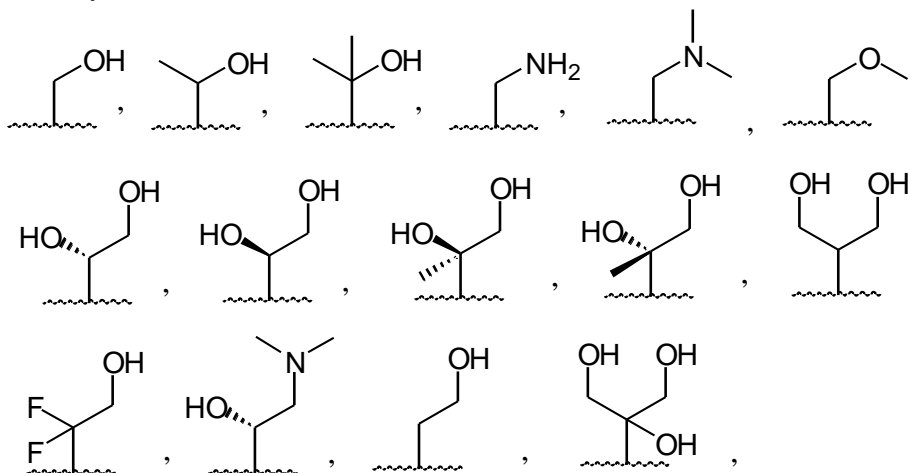
В іншому втіленні,  $Z_2$  є  $-CH_2OH$ .

В іншому втіленні,  $Z_2$  є  $-H$ ,  $-(C_1-C_6)$ алкіл,  $-(C_2-C_6)$ алкеніл,  $-(C_2-C_6)$ алкініл,  $-феніл$ , або  $-гало$ .

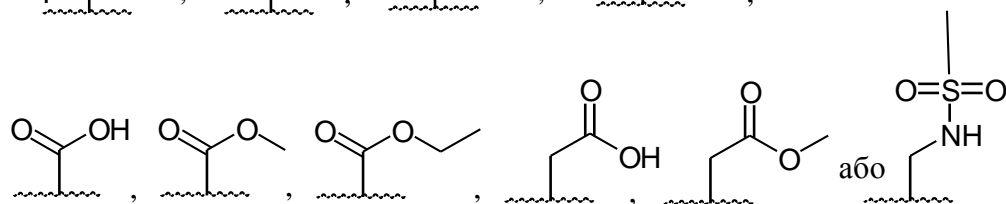
В іншому втіленні,  $Z_2$  є  $-H$ .

5

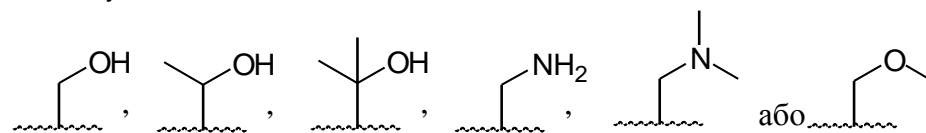
В іншому втіленні,  $Z_2$  є  $-\text{CH}_3$ .  
 В іншому втіленні,  $Z_3$  є  $-\text{H}$ .  
 В іншому втіленні,  $Z_3$  є  $-\text{CH}_3$ .  
 В іншому втіленні,  $Z_4$  є  $-\text{H}$ .  
 В іншому втіленні,  $Z_4$  є  $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл.  
 В іншому втіленні,  $Z_4$  є  $-\text{N}(\text{R}_{20})_2$ .  
 В іншому втіленні  $Z_4$  є  $-\text{OR}_{20}$ .  
 В іншому втіленні,  $Z_4$  є  $-\text{OH}$ .  
 В іншому втіленні, Q є



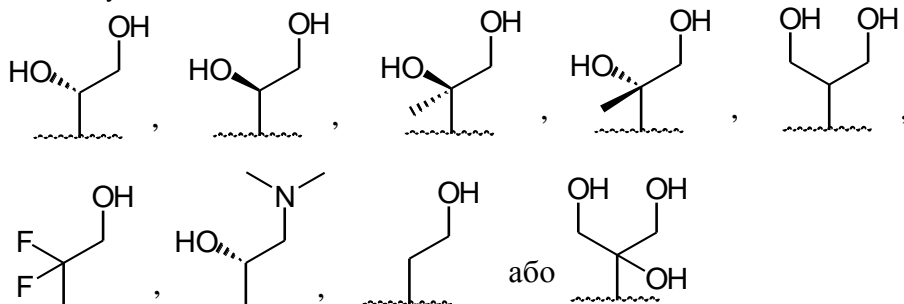
10



В іншому втіленні, Q є

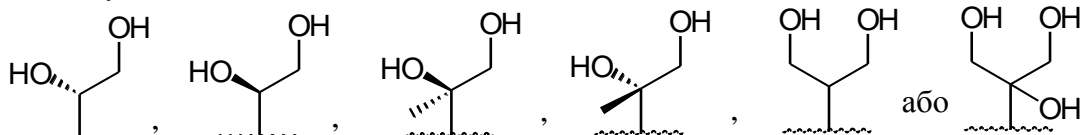


В іншому втіленні, Q є

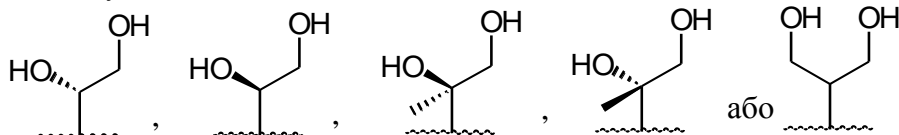


15

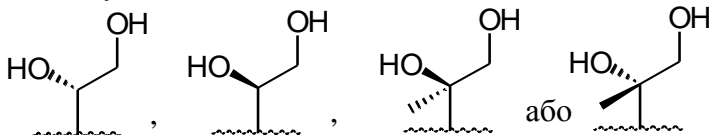
В іншому втіленні, Q є



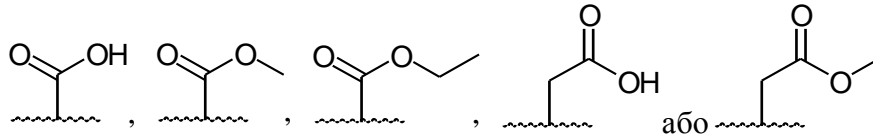
В іншому втіленні, Q є



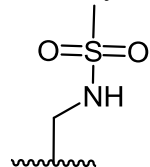
В іншому втіленні, Q є



В іншому втіленні, Q є



5 В іншому втіленні, Q є



В іншому втіленні, m є 1 і R<sub>3</sub> є -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл.

В іншому втіленні, m є 1 і R<sub>3</sub> є -CH<sub>3</sub>.

В іншому втіленні, m є 0.

10 В іншому втіленні, R<sub>4</sub> є -OH.

В іншому втіленні, R<sub>4</sub> є -OCF<sub>3</sub>.

В іншому втіленні, R<sub>4</sub> є -гало.

В іншому втіленні, R<sub>4</sub> є -F.

В іншому втіленні, R<sub>4</sub> є -Cl.

15 В іншому втіленні, R<sub>4</sub> є -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл.

В іншому втіленні, R<sub>4</sub> є -CH<sub>3</sub>.

В іншому втіленні, R<sub>4</sub> є -CH<sub>2</sub>OH.

В іншому втіленні, R<sub>4</sub> є -CH<sub>2</sub>Cl.

В іншому втіленні, R<sub>4</sub> є -CH<sub>2</sub>Br.

20 В іншому втіленні, R<sub>4</sub> є -CH<sub>2</sub>I.

В іншому втіленні, R<sub>4</sub> є -CH<sub>2</sub>F.

В іншому втіленні, R<sub>4</sub> є -CH(гало)<sub>2</sub>.

В іншому втіленні, R<sub>4</sub> є -CF<sub>3</sub>.

В іншому втіленні, R<sub>4</sub> є -NO<sub>2</sub>.

25 В іншому втіленні, R<sub>4</sub> є -OR<sub>10</sub>.

В іншому втіленні, R<sub>4</sub> є -SR<sub>10</sub>.

В іншому втіленні, R<sub>4</sub> є -C(O)R<sub>10</sub>.

В іншому втіленні, R<sub>4</sub> є -COOH.

В іншому втіленні, R<sub>4</sub> є -C(O)H.

30 В іншому втіленні, R<sub>4</sub> є -COOR<sub>10</sub>.

В іншому втіленні, R<sub>4</sub> є -OC(O)R<sub>10</sub>.

В іншому втіленні, R<sub>4</sub> є -SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>.

В іншому втіленні, R<sub>4</sub> є -OC(O)NHR<sub>10</sub>.

В іншому втіленні, R<sub>4</sub> є -NHC(O)R<sub>13</sub>.

35 В іншому втіленні, R<sub>4</sub> є -CON(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>.

В іншому втіленні, кожен R<sub>20</sub> є, незалежно, -H або -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл.

В іншому втіленні, кожен R<sub>20</sub> є -H.

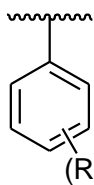
В іншому втіленні, кожен R<sub>20</sub> є -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл.

40 В іншому втіленні, Ar<sub>2</sub> є бензотіазолільна, бензоімідазолільна або бензоксазолільна група; і  
принаймні один з R<sub>8</sub> і R<sub>9</sub> є -H.

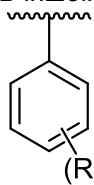
В іншому втіленні, Ar<sub>2</sub> є бензотіазолільна, бензоімідазолільна або бензоксазолільна група; і  
принаймні один з R<sub>8</sub> і R<sub>9</sub> не є -H.

В іншому втіленні, Ar<sub>2</sub> є бензотіазолільна, бензоімідазолільна або бензоксазолільна група; і  
принаймні один з R<sub>8</sub> і R<sub>9</sub> є -гало.

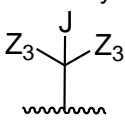
45 В іншому втіленні, Ar<sub>2</sub> є



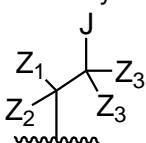
$s \in 1$  і  $R_{14} \in -(C_1-C_6)\text{алкіл}, -\text{гало}, -C(\text{гало})_3, -OC(\text{гало})_3, -OR_7, -N(R_7)_2, -SO_2R_7, \text{ або } -SO_2C(\text{гало})_3.$   
В іншому втіленні,  $Ar_2 \in$



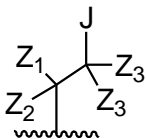
- 5  $s \in 2$ , і кожен  $R_{14} \in$ , незалежно,  $-(C_1-C_6)\text{алкіл}, -\text{гало}, -C(\text{гало})_3, -OC(\text{гало})_3, -OR_7, -N(R_7)_2, -SO_2R_7, \text{ або } -SO_2C(\text{гало})_3.$   
В іншому втіленні,  $R_4 \in -\text{гало}, n \text{ або } p \in 1, R_2 \in Q$ , де  $Q \in$



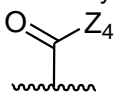
- 10 де  $J \in -OR_{20}.$   
В іншому втіленні,  $R_4 \in -\text{гало}, n \text{ або } p \in 1, R_2 \in Q$ , де  $Q \in$



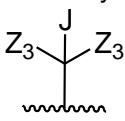
де  $J \in -OR_{20}$  і  $Z_1 \in -OR_7.$   
В іншому втіленні,  $R_4 \in -\text{гало}, n \text{ або } p \in 1, R_2 \in Q$ , де  $Q \in$



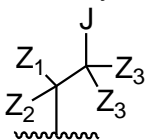
- 15 де  $J \in -OR_{20}$  і  $Z_1 \in -CH_2OR_7.$   
В іншому втіленні,  $R_4 \in -\text{гало}, n \text{ або } p \in 1, R_2 \in Q$ , де  $Q \in$



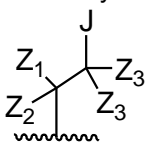
де  $Z_4 \in -OR_{20}.$   
В іншому втіленні,  $R_4 \in -\text{гало}, n \text{ або } p \in 1, R_2 \in Q$ , де  $Q \in$



- 20 де  $J \in -OH.$   
В іншому втіленні,  $R_4 \in -\text{гало}, n \text{ або } p \in 1, R_2 \in Q$ , де  $Q \in$

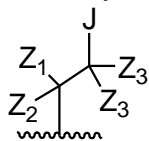


- 25 де  $J \in -OH$  і  $Z_1 \in -OH.$   
В іншому втіленні,  $R_4 \in -\text{гало}, n \text{ або } p \in 1, R_2 \in Q$ , де  $Q \in$



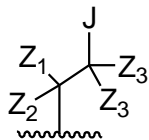
де  $J \in -OH$  і  $Z_1 \in -CH_2OH$ .

В іншому втіленні,  $R_4 \in -F$ ,  $n$  або  $p \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , де  $Q \in$



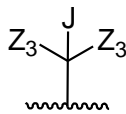
де  $J \in -OH$  і  $Z_1 \in -OH$ .

5 В іншому втіленні,  $R_4 \in -F$ ,  $n$  або  $p \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , де  $Q \in$



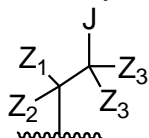
де  $J \in -OH$  і  $Z_1 \in -CH_2OH$ .

В іншому втіленні,  $R_1 \in -\text{гало}$ ,  $R_4 \in -\text{гало}$ ,  $n$  або  $p \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , де  $Q \in$



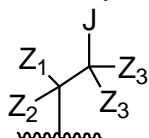
10 де  $J \in -OR_{20}$ .

В іншому втіленні,  $R_1 \in -\text{гало}$ ,  $R_4 \in -\text{гало}$ ,  $n$  або  $p \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , де  $Q \in$



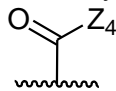
де  $J \in -OR_{20}$  і  $Z_1 \in OR_7$ .

В іншому втіленні,  $R_1 \in -\text{гало}$ ,  $R_4 \in -\text{гало}$ ,  $n$  або  $p \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , де  $Q \in$



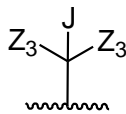
15 де  $J \in -OR_{20}$  і  $Z_1 \in -CH_2OR_7$ .

В іншому втіленні,  $R_1 \in -\text{гало}$ ,  $R_4 \in -\text{гало}$ ,  $n$  або  $p \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , де  $Q \in$



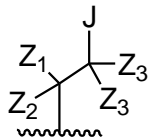
де  $Z_4 \in -OR_{20}$ .

20 В іншому втіленні,  $R_1 \in -Cl$ ,  $R_4 \in -F$ ,  $n$  або  $p \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , де  $Q \in$



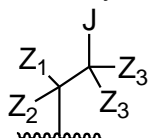
де  $J \in -OR_{20}$ .

В іншому втіленні,  $R_1 \in -Cl$ ,  $R_4 \in -F$ ,  $n$  або  $p \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , де  $Q \in$



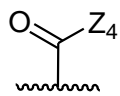
25 де  $J \in -OR_{20}$  і  $Z_1 \in -OR_7$ .

В іншому втіленні,  $R_1 \in -Cl$ ,  $R_4 \in -F$ ,  $n$  або  $p \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , де  $Q \in$



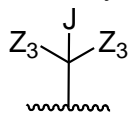
де  $J \in -OR_{20}$  і  $Z_1 \in -CH_2OR_7$ .

В іншому втіленні,  $R_1 \in -Cl$ ,  $R_4 \in -F$ ,  $n$  або  $p \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , де  $Q \in$



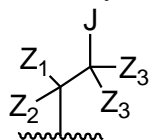
де  $Z_4 \in -OR_{20}$ .

В іншому втіленні,  $R_1 \in -Cl$ ,  $R_4 \in -F$ ,  $n$  або  $p \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , де  $Q \in$



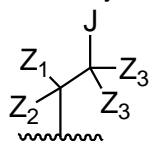
5 де  $J \in -OH$ .

В іншому втіленні,  $R_1 \in -Cl$ ,  $R_4 \in -F$ ,  $n$  або  $p \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , де  $Q \in$



де  $J \in -OH$  і  $Z_1 \in -OH$ .

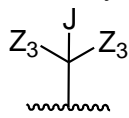
В іншому втіленні,  $R_1 \in -Cl$ ,  $R_4 \in -F$ ,  $n$  або  $p \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , де  $Q \in$



10 де  $J \in -OH$  і  $Z_1 \in -CH_2OH$ .

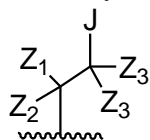
В іншому втіленні,  $Ar_1 \in$  піридилна група, де  $n \in 1$ , і  $R_2 \in Q$ .

В іншому втіленні,  $Ar_1 \in$  піридилна група, де  $n \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , і  $Q \in$



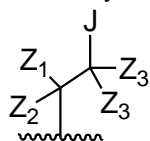
15 де  $J \in -OH$ .

В іншому втіленні,  $Ar_1 \in$  піридилна група, де  $n \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , і  $Q \in$



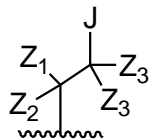
де  $J \in -OR_{20}$ , і  $Z_1 \in -OR_7$ .

В іншому втіленні,  $Ar_1 \in$  піридилна група, де  $n \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , і  $Q \in$



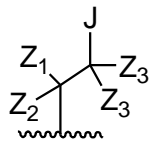
20 де  $J \in -OH$ , і  $Z_1 \in -OH$ .

В іншому втіленні,  $Ar_1 \in$  піридилна група, де  $n \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , і  $Q \in$



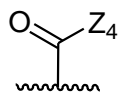
де  $J \in -OR_{20}$ , і  $Z_1 \in -CH_2OR_7$ .

25 В іншому втіленні,  $Ar_1 \in$  піридилна група, де  $n \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , і  $Q \in$



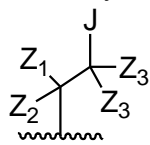
де  $J \in -OH$ , і  $Z_1 \in -CH_2OH$ .

В іншому втіленні,  $Ar_1 \in$  піридилна група, де  $n \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , і  $Q \in$



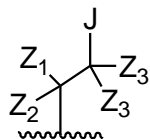
де  $Z_4 \in -OR_{20}$ .

В іншому втіленні,  $R_1 \in$  -гало,  $R_4 \in$  -гало, і  $Ar_1 \in$  піридинська група, де  $n \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , і  $Q \in$



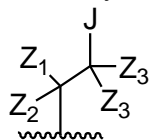
5 де  $J \in -OR_{20}$ ,  $Z_1 \in -OR_7$ .

В іншому втіленні,  $R_1 \in$  -гало,  $R_4 \in$  -гало, і  $Ar_1 \in$  піридинська група, де  $n \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , і  $Q \in$



де  $J \in -OH$ ,  $Z_1 \in -OH$ .

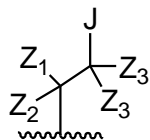
В іншому втіленні,  $R_1 \in$  -гало,  $R_4 \in$  -гало, і  $Ar_1 \in$  піридинська група, де  $n \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , і  $Q \in$



10

де  $J \in -OR_{20}$ ,  $Z_1 \in -CH_2OR_7$ .

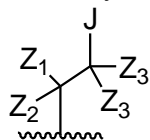
В іншому втіленні,  $R_1 \in$  -гало,  $R_4 \in$  -гало, і  $Ar_1 \in$  піридинська група, де  $n \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , і  $Q \in$



де  $J \in -OH$ ,  $Z_1 \in -CH_2OH$ .

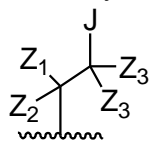
15

В іншому втіленні,  $R_1 \in$  -гало,  $R_4 \in$  -гало, і  $Ar_1 \in$  піридинська група, де  $n \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , і  $Q \in$



де  $J \in -OH$ ,  $Z_1 \in -OH$ ,  $Ar_2 \in$  бензотіазоліл, де принаймні один з  $R_8$  або  $R_9$  не є -H.

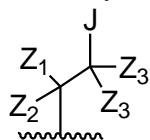
В іншому втіленні,  $R_1 \in$  -гало,  $R_4 \in$  -гало, і  $Ar_1 \in$  піридинська група, де  $n \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , і  $Q \in$



20

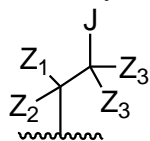
де  $J \in -OH$ ,  $Z_1 \in -CH_2OH$ ,  $Ar_2 \in$  бензотіазоліл, де принаймні один з  $R_8$  або  $R_9$  не є -H.

В іншому втіленні,  $R_1 \in$  -гало,  $R_4 \in$  -гало, і  $Ar_1 \in$  піридинська група, де  $n \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , і  $Q \in$



де  $J \in -OH$ ,  $Z_1 \in -OH$ ,  $Ar_2 \in$  бензоксазоліл, де принаймні один з  $R_8$  або  $R_9$  не є -H.

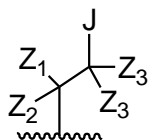
В іншому втіленні,  $R_1 \in$  -гало,  $R_4 \in$  -гало, і  $Ar_1 \in$  піридинська група, де  $n \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , і  $Q \in$



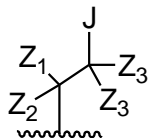
25

де  $J \in -OH$ ,  $Z_1 \in -CH_2OH$ ,  $Ar_2 \in$  бензоксазоліл, де принаймні один з  $R_8$  або  $R_9$  не є -H.

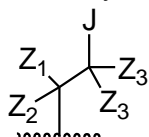
В іншому втіленні,  $R_1 \in$  -гало,  $R_4 \in$  -гало, і  $Ar_1 \in$  піридинська група, де  $n \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , і  $Q \in$



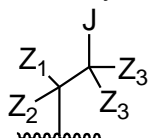
де  $J \in -OH$ ,  $Z_1 \in -OH$ ,  $Ar_2$  є бензоімідазоліл, де принаймні один з  $R_8$  або  $R_9$  не є  $-H$ .  
В іншому втіленні,  $R_1$  є -гало,  $R_4$  є -гало, і  $Ar_1$  є піридинська група, де  $n \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , і  $Q \in$



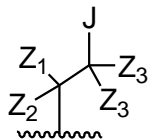
5 де  $J \in -OH$ ,  $Z_1 \in -CH_2OH$ ,  $Ar_2$  є бензоімідазоліл, де принаймні один з  $R_8$  або  $R_9$  не є  $-H$ .  
В іншому втіленні,  $R_1$  є -гало,  $R_4$  є -гало, і  $Ar_1$  є піридинська група, де  $n \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , і  $Q \in$



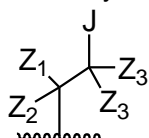
де  $J \in -OH$ ,  $Z_1 \in -OH$ ,  $Ar_2$  є феніл, де  $s \in 0$  або  $1$ .  
В іншому втіленні,  $R_1$  є -гало,  $R_4$  є -гало, і  $Ar_1$  є піридинська група, де  $n \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , і  $Q \in$



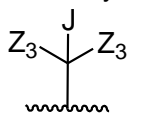
10 де  $J \in -OH$ ,  $Z_1 \in -CH_2OH$ ,  $Ar_2$  є феніл, де  $s \in 0$  або  $1$ .  
В іншому втіленні,  $R_1$  є -гало,  $R_4$  є -гало, і  $Ar_1$  є піридинська група, де  $n \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , і  $Q \in$



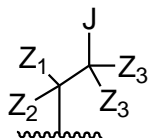
15 де  $J \in -OH$ ,  $Z_1 \in -OH$ ,  $Ar_2$  є феніл, де  $s \in 2$ .  
В іншому втіленні,  $R_1$  є -гало,  $R_4$  є -гало, і  $Ar_1$  є піридинська група, де  $n \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , і  $Q \in$



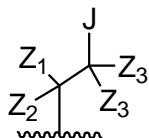
де  $J \in -OH$ ,  $Z_1 \in -CH_2OH$ ,  $Ar_2$  є феніл, де  $s \in 2$ .  
В іншому втіленні, пунктирна лінія є подвійний зв'язок,  $n$  або  $p \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , де  $Q \in$



20 де  $J \in -OR_{20}$ .  
В іншому втіленні, пунктирна лінія є подвійний зв'язок,  $n$  або  $p \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , де  $Q \in$

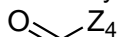


де  $J \in -OR_{20}$  і  $Z_1 \in OR_7$ .  
В іншому втіленні, пунктирна лінія є подвійний зв'язок,  $n$  або  $p \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , де  $Q \in$



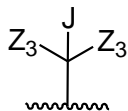
25 де  $J \in -OR_{20}$  і  $Z_1 \in -CH_2OR_7$ .

В іншому втіленні, пунктирна лінія є подвійний зв'язок,  $n$  або  $p \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , де  $Q \in$



де  $Z_4 \in -OR_{20}$ .

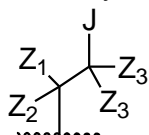
В іншому втіленні, пунктирна лінія є подвійний зв'язок,  $n$  або  $p \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , де  $Q \in$



5

де  $J \in -OH$ .

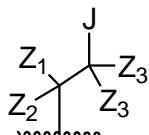
В іншому втіленні, пунктирна лінія є подвійний зв'язок,  $n$  або  $p \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , де  $Q \in$



де  $J \in -OH$  і  $Z_1 \in -OH$ .

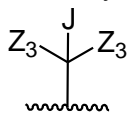
10

В іншому втіленні, пунктирна лінія є подвійний зв'язок,  $n$  або  $p \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , де  $Q \in$



де  $J \in -OH$  і  $Z_1 \in -CH_2OH$ .

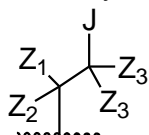
В іншому втіленні, пунктирна лінія є подвійний зв'язок,  $R_1 \in$  -гало,  $n$  або  $p \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , де  $Q \in$



15

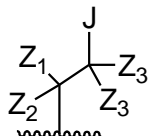
де  $J \in -OH$ .

В іншому втіленні, пунктирна лінія є подвійний зв'язок,  $R_1 \in$  -гало,  $n$  або  $p \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , де  $Q \in$



де  $J \in -OH$  і  $Z_1 \in -OH$ .

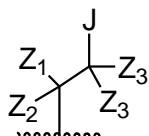
В іншому втіленні, пунктирна лінія є подвійний зв'язок,  $R_1 \in$  -гало,  $n$  або  $p \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , де  $Q \in$



20

де  $J \in -OH$  і  $Z_1 \in -CH_2OH$ .

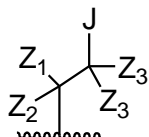
В іншому втіленні, пунктирна лінія є подвійний зв'язок,  $R_1 \in$  -гало, і  $Ag_1$  є піридилна група, де  $n \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , і  $Q \in$



25

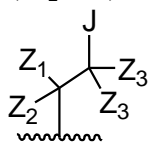
де  $J \in -OH$ ,  $Z_1 \in -OH$ .

В іншому втіленні, пунктирна лінія є подвійний зв'язок,  $R_1 \in$  -гало, і  $Ag_1$  є піридилна група, де  $n \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , і  $Q \in$



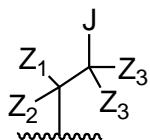
де  $J \in -OH$ ,  $Z_1 \in -CH_2OH$ .

В іншому втіленні, пунктирна лінія є подвійний зв'язок,  $R_1$  є -гало, і  $Ar_1$  є піридилна група, де  $n \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , і  $Q \in$



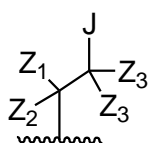
де  $J \in -OH$ ,  $Z_1 \in -OH$ ,  $Ar_2$  є бензотіазоліл, де принаймні один з  $R_8$  або  $R_9$  не є а -Н.

5 В іншому втіленні, пунктирна лінія є подвійний зв'язок,  $R_1$  є -гало, і  $Ar_1$  є піридилна група, де  $n \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , і  $Q \in$



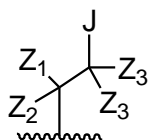
де  $J \in -OH$ ,  $Z_1 \in -CH_2OH$ ,  $Ar_2$  є бензотіазоліл, де принаймні один з  $R_8$  або  $R_9$  не є а -Н.

10 В іншому втіленні, пунктирна лінія є подвійний зв'язок,  $R_1$  є -гало, і  $Ar_1$  є піридилна група, і  $Q \in$



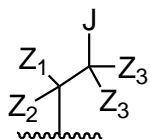
де  $J \in -OH$ ,  $Z_1 \in -OH$ ,  $Ar_2$  є бензоксазоліл, де принаймні один з  $R_8$  або  $R_9$  не є а -Н.

В іншому втіленні, пунктирна лінія є подвійний зв'язок,  $R_1$  є -гало, і  $Ar_1$  є піридилна група, де  $n \in 1$ , і  $Q \in$



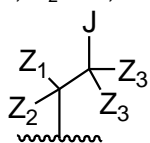
15 де  $J \in -OH$ ,  $Z_1 \in -CH_2OH$ ,  $Ar_2$  є бензоксазоліл, де принаймні один з  $R_8$  або  $R_9$  не є а -Н.

В іншому втіленні, пунктирна лінія є подвійний зв'язок,  $R_1$  є -гало, і  $Ar_1$  є піридилна група, де  $n \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , і  $Q \in$



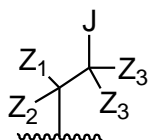
20 де  $J \in -OH$ ,  $Z_1 \in -OH$ ,  $Ar_2$  є бензоімідазоліл, де принаймні один з  $R_8$  або  $R_9$  не є а -Н.

В іншому втіленні, пунктирна лінія є подвійний зв'язок,  $R_1$  є -гало, і  $Ar_1$  є піридилна група, де  $n \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , і  $Q \in$



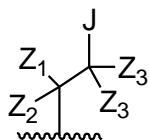
25 де  $J \in -OH$ ,  $Z_1 \in -CH_2OH$ ,  $Ar_2$  є бензоімідазоліл, де принаймні один з  $R_8$  або  $R_9$  не є а -Н.

В іншому втіленні, пунктирна лінія є подвійний зв'язок,  $R_1$  є -гало, і  $Ar_1$  є піридилна група, де  $n \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , і  $Q \in$



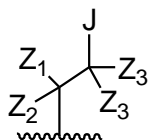
30 де  $J \in -OH$ ,  $Z_1 \in -OH$ ,  $Ar_2$  є феніл, де  $s \in 0$  або  $1$  і  $R_{14} \in -(C_1-C_6)$  алкіл, -гало,  $-C(\text{гало})_3$ ,  $-OC(\text{гало})_3$ ,  $-OR_7$ ,  $-N(R_7)_2$ ,  $-SO_2R_7$ , або  $-SO_2C(\text{гало})_3$ , і переважно є  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-CF_3$ , або  $-OCF_3$ .

В іншому втіленні, пунктирна лінія є подвійний зв'язок,  $R_1$  є -гало, і  $Ar_1$  є піридилна група, де  $n \in 1$ ,  $R_2 \in Q$ , і  $Q \in$



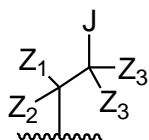
де J є -OH, Z<sub>1</sub> є -CH<sub>2</sub>OH, Ar<sub>2</sub> є феніл, де s є 0 або 1 і R<sub>14</sub> є -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -гало, -C(гало)<sub>3</sub>, -OC(гало)<sub>3</sub>, -OR<sub>7</sub>, -N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, або -SO<sub>2</sub>C(гало)<sub>3</sub>, і переважно є -F, -Cl, -CF<sub>3</sub>, або -OCF<sub>3</sub>.

В іншому втіленні, пунктирна лінія є подвійний зв'язок, R<sub>1</sub> є -гало, і Ar<sub>1</sub> є піридилна група, де n є 1, R<sub>2</sub> є Q, і Q є



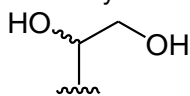
де J є -OH, Z<sub>1</sub> є -OH, Ar<sub>2</sub> є феніл, де s є 2, і кожен R<sub>14</sub> є, незалежно, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -гало, -C(гало)<sub>3</sub>, -OC(гало)<sub>3</sub>, -OR<sub>7</sub>, -N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, або -SO<sub>2</sub>C(гало)<sub>3</sub>, і переважно є -F, -Cl, -CF<sub>3</sub>, або -OCF<sub>3</sub>.

В іншому втіленні, пунктирна лінія є подвійний зв'язок, R<sub>1</sub> є -гало, і Ar<sub>1</sub> є піридилна група, де n є 1, R<sub>2</sub> є Q, і Q є



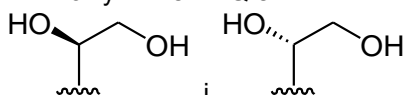
де J є -OH, Z<sub>1</sub> є -CH<sub>2</sub>OH, Ar<sub>2</sub> є феніл, де s є 2, і кожен R<sub>14</sub> є, незалежно, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -гало, -C(гало)<sub>3</sub>, -OC(гало)<sub>3</sub>, -OR<sub>7</sub>, -N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, або -SO<sub>2</sub>C(гало)<sub>3</sub>, і переважно є -F, -Cl, -CF<sub>3</sub>, або -OCF<sub>3</sub>.

В іншому втіленні Q є



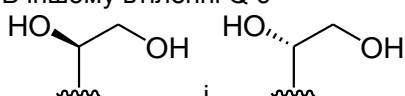
де сполука формули I є рацемічною.

В іншому втіленні Q є



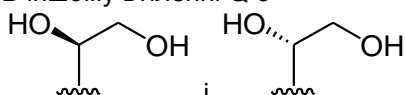
де % ee R енантіомеру є більше ніж 60 %.

В іншому втіленні Q є



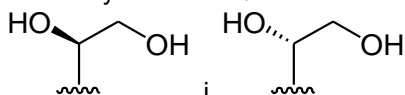
де % ee R енантіомеру є більше ніж 70 %.

В іншому втіленні Q є



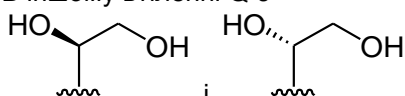
де % ee R енантіомеру є більше ніж 80 %.

В іншому втіленні Q є



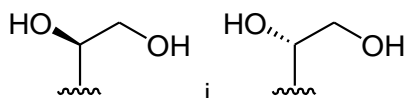
де % ee R енантіомеру є більше ніж 90 %.

В іншому втіленні Q є



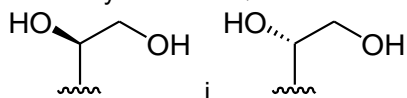
де % ee R енантіомеру є більше ніж 99 %.

В іншому втіленні Q є



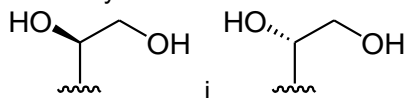
де % ee S енантіомеру є більше ніж 60 %.

В іншому втіленні Q є



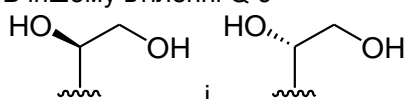
5 де % ee S енантіомеру є більше ніж 70 %.

В іншому втіленні Q є



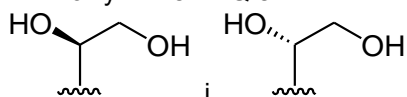
де % ee S енантіомеру є більше ніж 80 %.

В іншому втіленні Q є



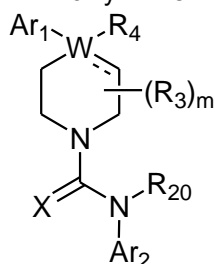
10 де % ee S енантіомеру є більше ніж 90 %.

В іншому втіленні Q є



15 де % ee S енантіомеру є більше ніж 99 %.

В іншому втіленні, винахід охоплює сполуки формули I.4:



(I.4)

або її фармацевтично прийнятну сіль, де

X є O, S, N-CN, N-OH, або N-OR<sub>10</sub>;

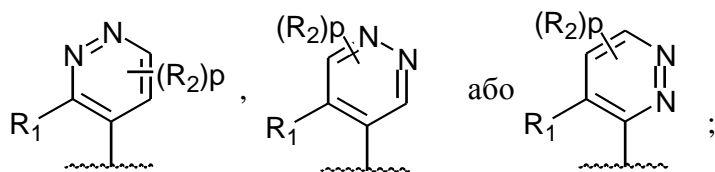
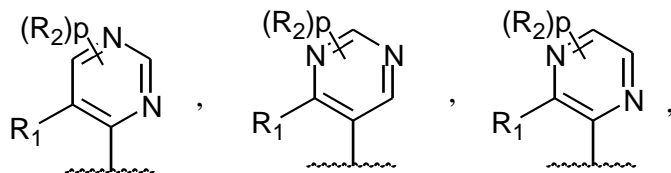
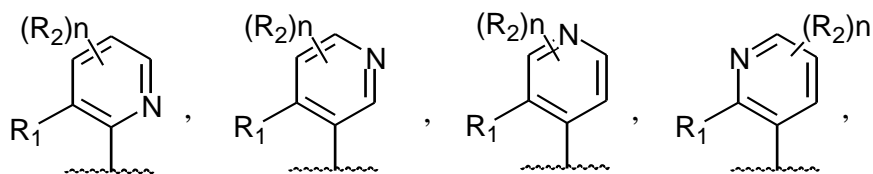
20 W є N або C;

пунктирна лінія означає присутність або відсутність зв'язку, і коли пунктирна лінія означає присутність зв'язку або W є N, тоді R<sub>4</sub> відсутній, інакше R<sub>4</sub> є -H, -OH, -OCF<sub>3</sub>, -гало, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>Br, -CH<sub>2</sub>I, -CH<sub>2</sub>F, -CH(гало)<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OR<sub>10</sub>, -SR<sub>10</sub>, -COOH, -COOR<sub>10</sub>, -C(O)R<sub>10</sub>, -C(O)H, -OC(O)R<sub>10</sub>, -OC(O)NHR<sub>10</sub>, -NHC(O)R<sub>13</sub>, -CON(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, або -NO<sub>2</sub>;

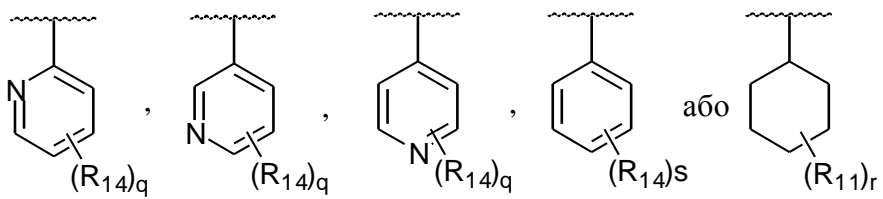
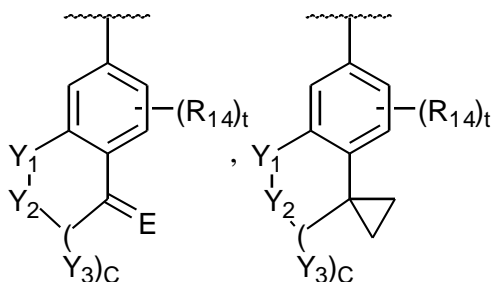
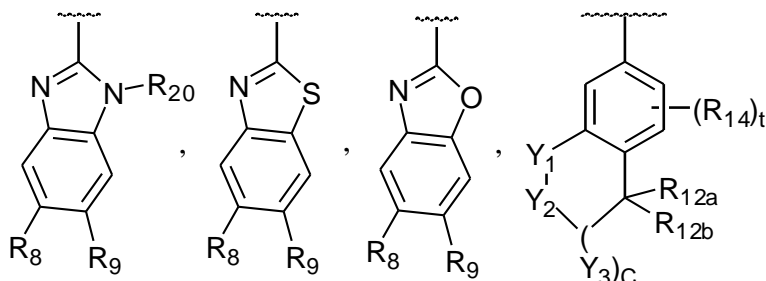
25 R<sub>10</sub> є -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл;

кожен R<sub>13</sub> є незалежно: -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкеніл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкініл, або -феніл;

Ar<sub>1</sub> є



Ar<sub>2</sub> є



с є ціле число 0, 1, або 2;

5 Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub> є, незалежно, С, N, або О;

де не більше ніж один з Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, або Y<sub>3</sub> може бути О, і для кожного Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, і Y<sub>3</sub> що є N, N є зв'язаним з однією R<sub>21</sub> групою, і для кожного Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, і Y<sub>3</sub> що є С, С є зв'язаним з двома R<sub>20</sub> групами, за умови, що присутні не більше ніж дві (С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкільні групи, що заміщують всі з Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, і Y<sub>3</sub>;

10 R<sub>12a</sub> і R<sub>12b</sub> є, незалежно, -Н або -(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкіл;

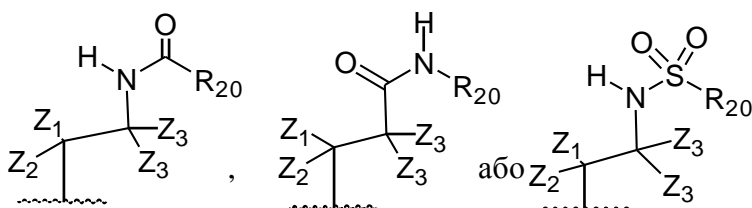
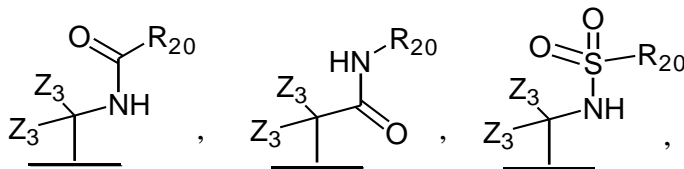
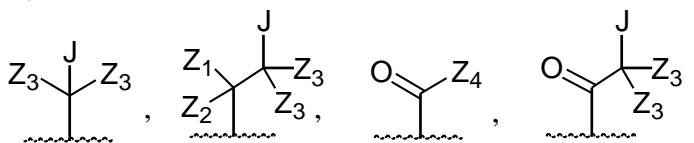
Е є =О, =S, =C(С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>)алкіл, =C(С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>)алкеніл, =NH(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкіл, або =N-OR<sub>20</sub>;

R<sub>1</sub> є -Н, -гало, -(С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>)алкіл, -NO<sub>2</sub>, -CN, -ОН, -ОСН<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -C(гало)<sub>3</sub>, -CH(гало)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(гало), -OC(гало)<sub>3</sub>, -OCH(гало)<sub>2</sub>, або -OCH<sub>2</sub>(гало);

кожен R<sub>2</sub> є, незалежно:

15 (а) -гало, -ОН, -O(С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>)алкіл, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -(С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>)алкіл, -(С<sub>2</sub>-С<sub>10</sub>)алкеніл, -(С<sub>2</sub>-С<sub>10</sub>)алкініл, -феніл, або

(b) група формули Q;  
де Q є



$Z_1$  є -H, -OR<sub>7</sub>, -SR<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-OR<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-SR<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sub>20</sub>)<sub>2</sub>, або -гало;

$Z_2$  є -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл, -феніл, або -гало;

кожен  $Z_3$  є, незалежно, -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл, або -феніл;

$Z_4$  є -H, -OH, -OR<sub>20</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, або -NR<sub>20</sub>;

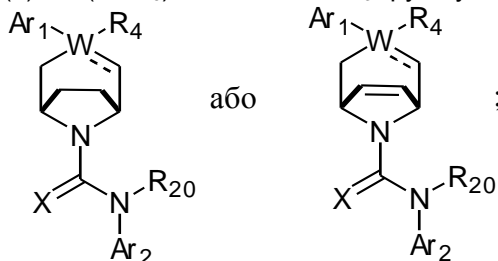
J є -OR<sub>20</sub>, -SR<sub>20</sub>, або -N(R<sub>20</sub>)<sub>2</sub>;

за умови, що принаймні одна R<sub>2</sub> група є групою формули Q, і за умови, що коли  $Z_1$  є -OR<sub>7</sub>

або -SR<sub>7</sub>, тоді  $Z_2$  не є -гало;

кожен R<sub>3</sub> є, незалежно:

(а) -H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, або дві R<sub>3</sub> групи утворюють біциклогрупу однієї з наступних формул,



кожен R<sub>7</sub> є, незалежно, -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл, -(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл, -(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкеніл, -феніл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галоалкіл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)гідроксиалкіл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-N(R<sub>20</sub>)<sub>2</sub>, або -CON(R<sub>20</sub>)<sub>2</sub>;

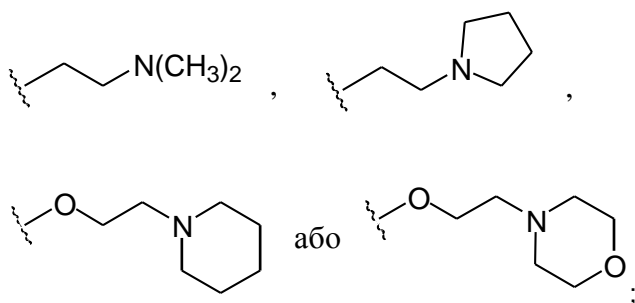
кожен R<sub>8</sub> і R<sub>9</sub> є, незалежно, -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл, -(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл, -(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкеніл, -феніл, -CH<sub>2</sub>C(гало)<sub>3</sub>, -C(гало)<sub>3</sub>, -CH(гало)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(гало), -OC(гало)<sub>3</sub>, -OCH(гало)<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>(гало), -O-CN, -OH, -гало, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CH=NR<sub>7</sub>, -N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>7</sub>OH, -OR<sub>7</sub>, -C(O)R<sub>7</sub>, -C(O)OR<sub>7</sub>, -OC(O)R<sub>7</sub>, -OC(O)OR<sub>7</sub>, -SR<sub>7</sub>, -S(O)R<sub>7</sub>, або -S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub>;

кожен R<sub>11</sub> є, незалежно, -CN, -OH, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, -гало, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -CH=NR<sub>7</sub>, -NR<sub>7</sub>OH, -OR<sub>7</sub>, -C(O)R<sub>7</sub>, -C(O)OR<sub>7</sub>, -OC(O)R<sub>7</sub>, або -OC(O)OR<sub>7</sub>;

кожен R<sub>14</sub> є, незалежно, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл, -(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл, -(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкеніл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -феніл, C(гало)<sub>3</sub>, CH(гало)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>(гало), -(3-7-членний)гетероцикл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галоалкіл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)галоалкеніл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)галоалкініл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)гідроксиалкеніл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)гідроксиалкініл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл, -CN, -OH, -гало, OC(гало)<sub>3</sub>, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CH=NR<sub>7</sub>, -N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>7</sub>OH, -OR<sub>7</sub>, -SR<sub>7</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>OR<sub>7</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>SR<sub>7</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>7</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>OR<sub>7</sub>, -N(R<sub>7</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>SR<sub>7</sub>, -N(R<sub>7</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>7</sub>)COR<sub>7</sub>, -C(O)R<sub>7</sub>, -C(O)OR<sub>7</sub>, -OC(O)R<sub>7</sub>, -OC(O)OR<sub>7</sub>, -S(O)R<sub>7</sub>, або -S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>C(гало)<sub>3</sub>, -CON(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкіл-C=NOR<sub>7</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкіл-C(O)-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-NHSO<sub>2</sub>N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, або -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-C(=NH)-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>;

кожен R<sub>20</sub> є, незалежно, -H або -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл;

кожен R<sub>21</sub> є, незалежно, -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл,



кожен гало є, незалежно, -F, -Cl, -Br, або -I;

n є ціле число 1, 2, або 3;

r є ціле число 1 або 2;

5 кожен b є, незалежно, ціле число 1 або 2;

q є ціле число 0, 1, 2, 3, або 4;

r є ціле число 0, 1, 2, 3, 4, 5, або 6;

s є ціле число 0, 1, 2, 3, 4, або 5;

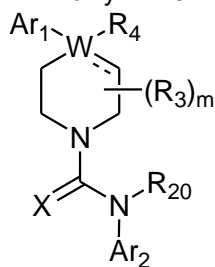
t є ціле число 0, 1, 2, або 3; i

10 m є ціле число 0, 1, або 2.

В іншому втіленні стосовно формули I.4, E є =O, =S, =CH(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкіл, =CH(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкеніл, або =N-OR<sub>20</sub>.

В іншому втіленні стосовно формули I.4, E є =O, =S, або =N-OR<sub>20</sub>.

В іншому втіленні, винахід охоплює сполуки формули I.3:



15 (I.3)

або її фармацевтично прийнятну сіль, де

X є O, S, N-CN, N-OH, або N-OR<sub>10</sub>;

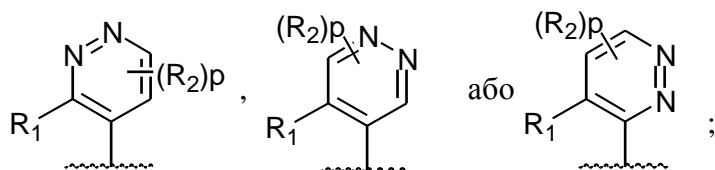
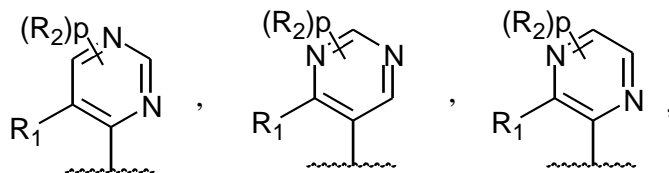
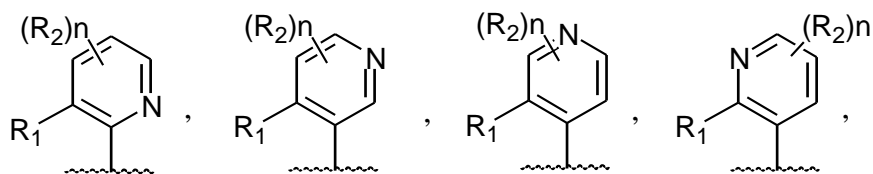
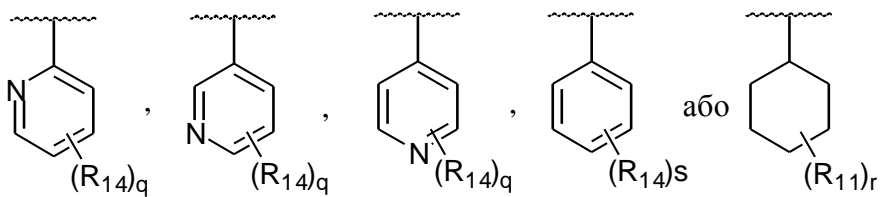
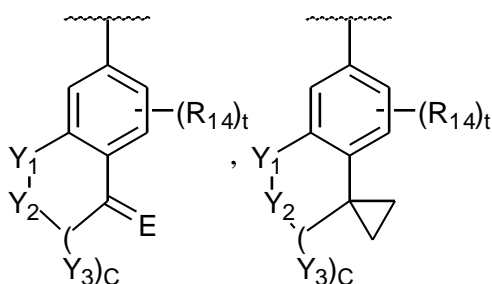
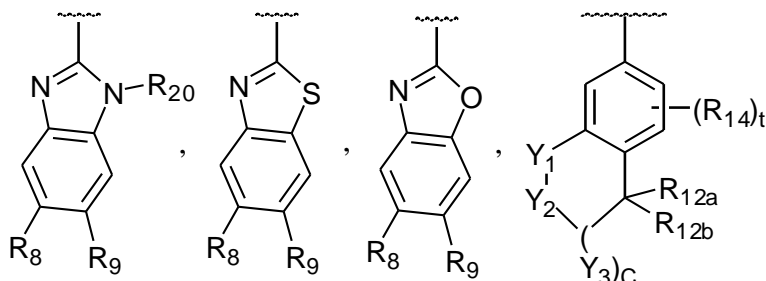
W є N або C;

20 пунктирна лінія означає присутність або відсутність зв'язку, і коли пунктирна лінія означає присутність зв'язку або W є N, тоді R<sub>4</sub> відсутній, інакше R<sub>4</sub> є -H, -OH, -OCF<sub>3</sub>, -гало, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>Br, -CH<sub>2</sub>I, -CH<sub>2</sub>F, -CH(гало)<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OR<sub>10</sub>, -SR<sub>10</sub>, -COOH, -COOR<sub>10</sub>, -C(O)R<sub>10</sub>, -C(O)N, -OC(O)R<sub>10</sub>, -OC(O)NHR<sub>10</sub>, -NHC(O)R<sub>13</sub>, -CON(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, або -NO<sub>2</sub>;

R<sub>10</sub> є -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл;

25 кожен R<sub>13</sub> є незалежно: -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкеніл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкініл, або -феніл;

Ar<sub>1</sub> є

Ar<sub>2</sub> є

с є ціле число 0, 1, або 2;

5 Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub> є, незалежно, С або N;

де для кожного Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, і Y<sub>3</sub> що є N, N є зв'язаним з однією R<sub>20</sub> групою, і для кожного Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, і Y<sub>3</sub> що є С, С є зв'язаним з двома R<sub>20</sub> групами, за умови, що присутні не більше ніж дві (С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкільні групи, що заміщують всі з Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, і Y<sub>3</sub>;

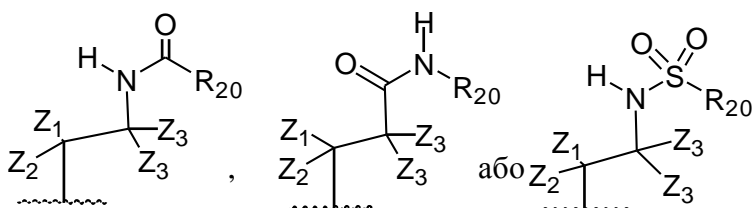
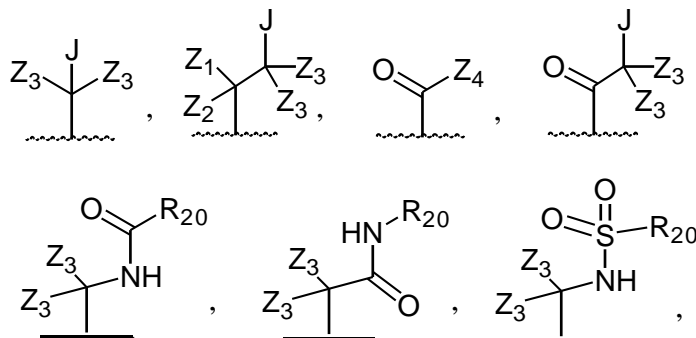
R<sub>12a</sub> і R<sub>12b</sub> є, незалежно, -Н або -(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкіл;10 E є =O, =S, =C(С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>)алкіл, =C(С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>)алкеніл, =NH(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкіл, або =N-OR<sub>20</sub>;

R<sub>1</sub> є -Н, -гало, -(С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>)алкіл, -NO<sub>2</sub>, -CN, -ОН, -ОСН<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -С(гало)<sub>3</sub>, -СН(гало)<sub>2</sub>, -СН<sub>2</sub>(гало), -ОС(гало)<sub>3</sub>, -ОСН(гало)<sub>2</sub>, або -ОСН<sub>2</sub>(гало);

кожен R<sub>2</sub> є, незалежно:(а) -гало, -ОН, -О(С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>)алкіл, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -(С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>)алкіл, -(С<sub>2</sub>-С<sub>10</sub>)алкеніл, -(С<sub>2</sub>-15 С<sub>10</sub>)алкініл, -феніл, або

(b) група формули Q;

де Q є



$Z_1$  є -H, -OR<sub>7</sub>, -SR<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-OR<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-SR<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sub>20</sub>)<sub>2</sub>, або -гало;

$Z_2$  є -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл, -феніл, або -гало;

кожен  $Z_3$  є, незалежно, -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл, або -феніл;

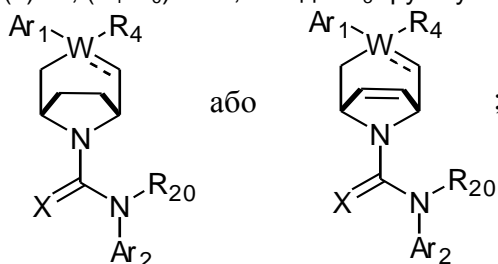
$Z_4$  є -H, -OH, -OR<sub>20</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, або -NR<sub>20</sub>;

$J$  є -OR<sub>20</sub>, -SR<sub>20</sub>, або -N(R<sub>20</sub>)<sub>2</sub>;

за умови, що принаймні одна R<sub>2</sub> група є групою формули Q, і за умови, що коли  $Z_1$  є -OR<sub>7</sub> або -SR<sub>7</sub>, тоді  $Z_2$  не є -гало;

кожен R<sub>3</sub> є, незалежно:

(а) -H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, або дві R<sub>3</sub> групи утворюють біциклогрупу однієї з наступних формул,



кожен R<sub>7</sub> є, незалежно, -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл, -(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл, -(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкеніл, -феніл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галоалкіл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)гідроксиалкіл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-N(R<sub>20</sub>)<sub>2</sub>, або -CON(R<sub>20</sub>)<sub>2</sub>;

кожен R<sub>8</sub> і R<sub>9</sub> є, незалежно, -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл, -(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл, -(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкеніл, -феніл, -CH<sub>2</sub>C(гало)<sub>3</sub>, -C(гало)<sub>3</sub>, -CH(гало)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(гало), -OC(гало)<sub>3</sub>, -OCH(гало)<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>(гало), -O-CN, -OH, -гало, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CH=NR<sub>7</sub>, -N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>7</sub>OH, -OR<sub>7</sub>, -C(O)R<sub>7</sub>, -C(O)OR<sub>7</sub>, -OC(O)R<sub>7</sub>, -OC(O)OR<sub>7</sub>, -SR<sub>7</sub>, -S(O)R<sub>7</sub>, або -S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub>;

кожен R<sub>11</sub> є, незалежно, -CN, -OH, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, -гало, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -CH=NR<sub>7</sub>, -NR<sub>7</sub>OH, -OR<sub>7</sub>, -C(O)R<sub>7</sub>, -C(O)OR<sub>7</sub>, -OC(O)R<sub>7</sub>, або -OC(O)OR<sub>7</sub>;

кожен R<sub>14</sub> є, незалежно, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл, -(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл, -(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкеніл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -феніл, C(гало)<sub>3</sub>, CH(гало)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>(гало), -(3-7-членний)гетероцикл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галоалкіл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)галоалкеніл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)галоалкініл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)гідроксиалкеніл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)гідроксиалкініл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл, -CN, -OH, -гало, OC(гало)<sub>3</sub>, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CH=NR<sub>7</sub>, -N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>7</sub>OH, -OR<sub>7</sub>, -SR<sub>7</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>OR<sub>7</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>SR<sub>7</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>7</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>OR<sub>7</sub>, -N(R<sub>7</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>SR<sub>7</sub>, -N(R<sub>7</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>7</sub>)COR<sub>7</sub>, -C(O)R<sub>7</sub>, -C(O)OR<sub>7</sub>, -OC(O)R<sub>7</sub>, -OC(O)OR<sub>7</sub>, -S(O)R<sub>7</sub>, або -S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>C(гало)<sub>3</sub>, -CON(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкіл-C=NOR<sub>7</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкіл-C(O)-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-NHSO<sub>2</sub>N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, або -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-C(=NH)-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>;

кожен R<sub>20</sub> є, незалежно, -H або -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл;

кожен гало є, незалежно, -F, -Cl, -Br, або -I;

n є ціле число 1, 2, або 3;

$p$  є ціле число 1 або 2;

кожен  $b$  є, незалежно, ціле число 1 або 2;

$q$  є ціле число 0, 1, 2, 3, або 4;

$r$  є ціле число 0, 1, 2, 3, 4, 5, або 6;

5  $s$  є ціле число 0, 1, 2, 3, 4, або 5;

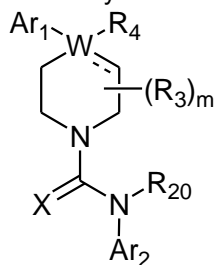
$t$  є ціле число 0, 1, 2, або 3;  $i$

$m$  є ціле число 0, 1, або 2.

В іншому втіленні стосовно формули I.3,  $E$  є  $=O$ ,  $=S$ ,  $=CH(C_1-C_5)$ алкіл,  $=CH(C_1-C_5)$ алкеніл, або  $=N-OR_{20}$ .

10 В іншому втіленні стосовно формули I.3,  $E$  є  $=O$ ,  $=S$ , або  $=N-OR_{20}$ .

В іншому втіленні, винахід охоплює сполуки формули I.2:



(I.2)

або її фармацевтично прийнятну сіль, де

15  $X$  є O, S, N-CN, N-OH, або N-OR<sub>10</sub>;

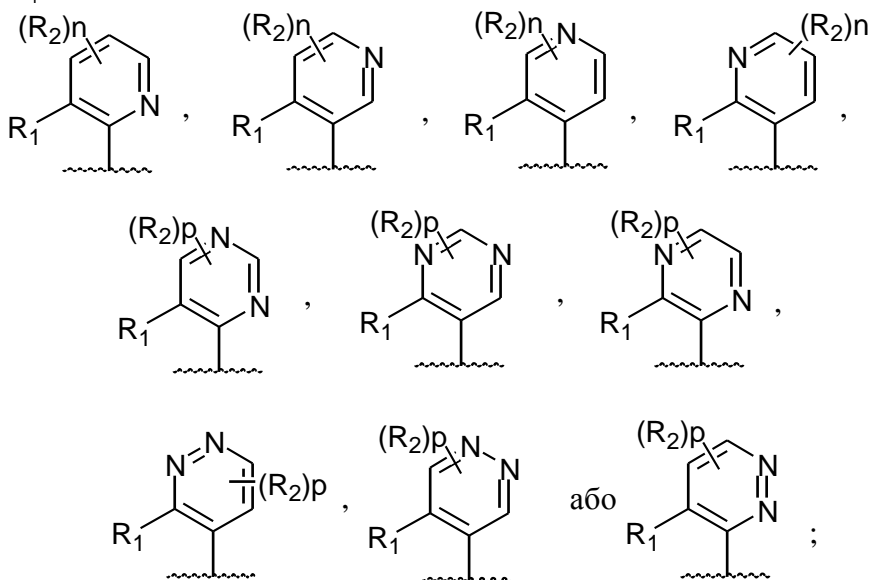
$W$  є N або C;

пунктирна лінія означає присутність або відсутність зв'язку, і коли пунктирна лінія означає присутність зв'язку або  $W$  є N, тоді  $R_4$  відсутній, інакше  $R_4$  є -H, -OH, -OCF<sub>3</sub>, -гало, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>Br, -CH<sub>2</sub>I, -CH<sub>2</sub>F, -CH(гало)<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OR<sub>10</sub>, -SR<sub>10</sub>, -COOH, -COOR<sub>10</sub>, -C(O)R<sub>10</sub>, -C(O)H, -OC(O)R<sub>10</sub>, -OC(O)NHR<sub>10</sub>, -NHC(O)R<sub>13</sub>, -CON(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, або -NO<sub>2</sub>;

20  $R_{10}$  є -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл;

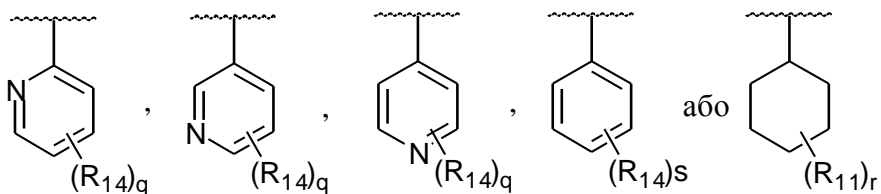
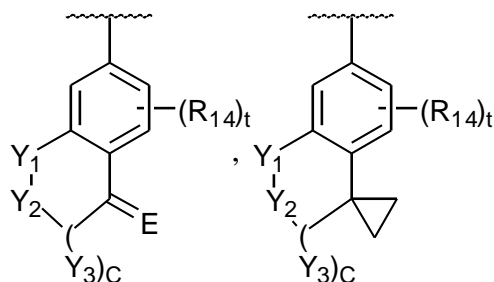
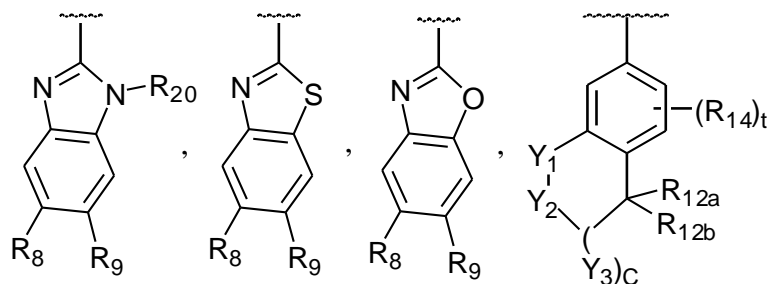
кожен  $R_{13}$  є незалежно: -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкеніл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкініл, або -феніл;

$Ar_1$  є



25

$Ar_2$  є



с є ціле число 0, 1, або 2;

$Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$  є, незалежно, С або N;

де для кожного  $Y_1$ ,  $Y_2$ , і  $Y_3$  що є N, N є зв'язаним з однією  $R_{20}$  групою, і для кожного  $Y_1$ ,  $Y_2$ , і  $Y_3$  що є С, С є зв'язаним з двома  $R_{20}$  групами, за умови, що присутні не більше ніж дві (С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкільні групи, що заміщують всі з  $Y_1$ ,  $Y_2$ , і  $Y_3$ ;

$R_{12a}$  і  $R_{12b}$  є, незалежно, -Н або -(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкіл;

$E$  є =О, =S, =C(С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>)алкіл, =C(С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>)алкеніл, =NH(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкіл, або =N-OR<sub>20</sub>;

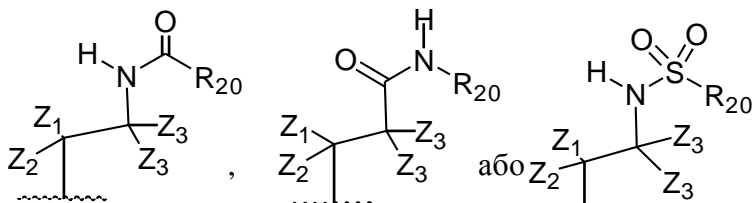
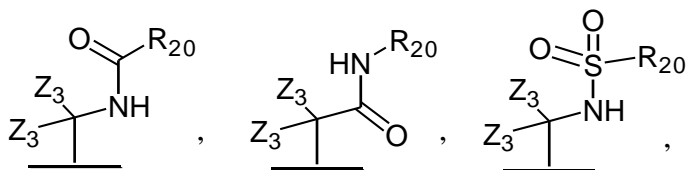
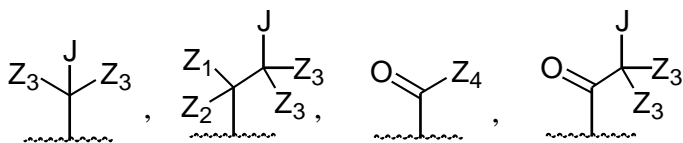
$R_1$  є -Н, -гало, -(С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>)алкіл, -NO<sub>2</sub>, -CN, -ОН, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -C(гало)<sub>3</sub>, -CH(гало)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(гало), -OC(гало)<sub>3</sub>, -OCH(гало)<sub>2</sub>, або -OCH<sub>2</sub>(гало);

кожен  $R_2$  є, незалежно:

(а) -гало, -ОН, -O(С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>)алкіл, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -(С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>)алкіл, -(С<sub>2</sub>-С<sub>10</sub>)алкеніл, -(С<sub>2</sub>-С<sub>10</sub>)алкініл, -феніл, або

(b) група формули Q;

де Q є



$Z_1$  є -H, -OR<sub>7</sub>, -SR<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-OR<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-SR<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sub>20</sub>)<sub>2</sub>, або -гало;

$Z_2$  є -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл, -феніл, або -гало;

кожен  $Z_3$  є, незалежно, -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл, або -феніл;

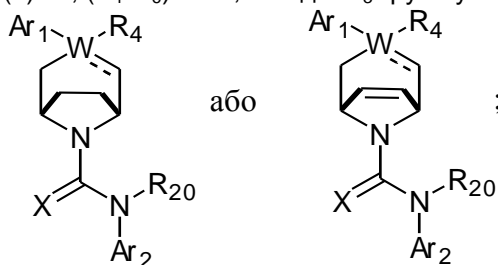
$Z_4$  є -H, -OH, -OR<sub>20</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, або -NR<sub>20</sub>;

$J$  є -OR<sub>20</sub>, -SR<sub>20</sub>, або -N(R<sub>20</sub>)<sub>2</sub>;

за умови, що принаймні одна  $R_2$  група є групою формули Q, і за умови, що коли  $Z_1$  є -OR<sub>7</sub> або -SR<sub>7</sub>, тоді  $Z_2$  не є -гало;

кожен  $R_3$  є, незалежно:

(а) -H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, або дві  $R_3$  групи утворюють біциклогрупу однієї з наступних формул,



кожен  $R_7$  є, незалежно, -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл, -(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл, -(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкеніл, -феніл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галоалкіл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)гідроксиалкіл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-N(R<sub>20</sub>)<sub>2</sub>, або -CON(R<sub>20</sub>)<sub>2</sub>;

кожен  $R_8$  і  $R_9$  є, незалежно, -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл, -(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл, -(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкеніл, -феніл, -CH<sub>2</sub>C(гало)<sub>3</sub>, -C(гало)<sub>3</sub>, -CH(гало)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(гало), -OC(гало)<sub>3</sub>, -OCH(гало)<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>(гало), -O-CN, -OH, -гало, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CH=NR<sub>7</sub>, -N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>7</sub>OH, -OR<sub>7</sub>, -C(O)R<sub>7</sub>, -C(O)OR<sub>7</sub>, -OC(O)R<sub>7</sub>, -OC(O)OR<sub>7</sub>, -SR<sub>7</sub>, -S(O)R<sub>7</sub>, або -S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub>;

кожен  $R_{11}$  є, незалежно, -CN, -OH, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, -гало, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -CH=NR<sub>7</sub>, -NR<sub>7</sub>OH, -OR<sub>7</sub>, -C(O)R<sub>7</sub>, -C(O)OR<sub>7</sub>, -OC(O)R<sub>7</sub>, або -OC(O)OR<sub>7</sub>;

кожен  $R_{14}$  є, незалежно, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл, -(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл, -(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкеніл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -феніл, C(гало)<sub>3</sub>, CH(гало)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>(гало), -(3-7-членний)гетероцикл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галоалкіл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)галоалкеніл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)галоалкініл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)гідроксиалкеніл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)гідроксиалкініл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл, -CN, -OH, -гало, OC(гало)<sub>3</sub>, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CH=NR<sub>7</sub>, -N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>7</sub>OH, -OR<sub>7</sub>, -SR<sub>7</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>OR<sub>7</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>SR<sub>7</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>7</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>OR<sub>7</sub>, -N(R<sub>7</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>SR<sub>7</sub>, -N(R<sub>7</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>7</sub>)COR<sub>7</sub>, -C(O)R<sub>7</sub>, -C(O)OR<sub>7</sub>, -OC(O)R<sub>7</sub>, -OC(O)OR<sub>7</sub>, -S(O)R<sub>7</sub>, або -S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>C(гало)<sub>3</sub>, -CON(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкіл-C=NOR<sub>7</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкіл-C(O)-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-NHSO<sub>2</sub>N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, або -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-C(=NH)-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>;

кожен  $R_{20}$  є, незалежно, -H або -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл;

кожен гало є, незалежно, -F, -Cl, -Br, або -I;

$n$  є ціле число 1, 2, або 3;

$p$  є ціле число 1 або 2;

кожен b є, незалежно, ціле число 1 або 2;

q є ціле число 0, 1, 2, 3, або 4;

r є ціле число 0, 1, 2, 3, 4, 5, або 6;

s є ціле число 0, 1, 2, 3, 4, або 5;

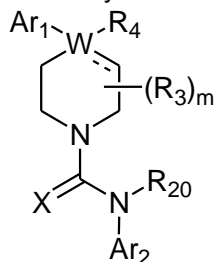
5 t є ціле число 0, 1, 2, або 3; i

m є ціле число 0, 1, або 2.

В іншому втіленні стосовно формули I.2, E є =O, =S, =CH(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкіл, =CH(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкеніл, або =N-OR<sub>20</sub>.

В іншому втіленні стосовно формули I.2, E є =O, =S, або =N-OR<sub>20</sub>.

10 В іншому втіленні, винахід охоплює сполуки формули I.1:



(I.1)

або її фармацевтично прийнятну сіль, де

X є O, S, N-CN, N-OH, або N-OR<sub>10</sub>;

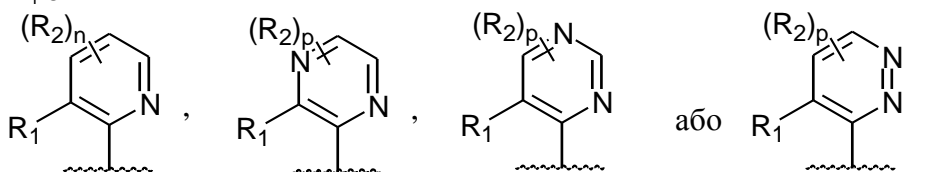
15 W є N або C;

пунктирна лінія означає присутність або відсутність зв'язку, і коли пунктирна лінія означає присутність зв'язку або W є N, тоді R<sub>4</sub> відсутній, інакше R<sub>4</sub> є -H, -OH, -OCF<sub>3</sub>, -гало, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>Br, -CH<sub>2</sub>I, -CH<sub>2</sub>F, -CH(гало)<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OR<sub>10</sub>, -SR<sub>10</sub>, -COOH, -COOR<sub>10</sub>, -C(O)R<sub>10</sub>, -C(O)H, -OC(O)R<sub>10</sub>, -OC(O)NHR<sub>10</sub>, -NHC(O)R<sub>13</sub>, -CON(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, або -NO<sub>2</sub>;

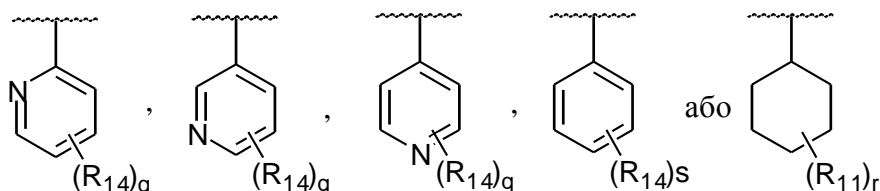
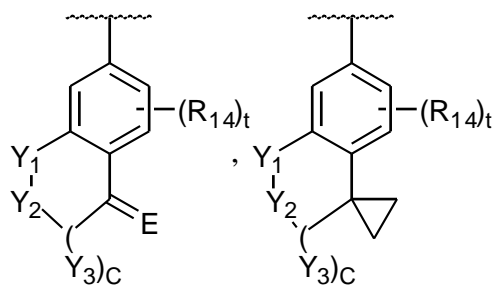
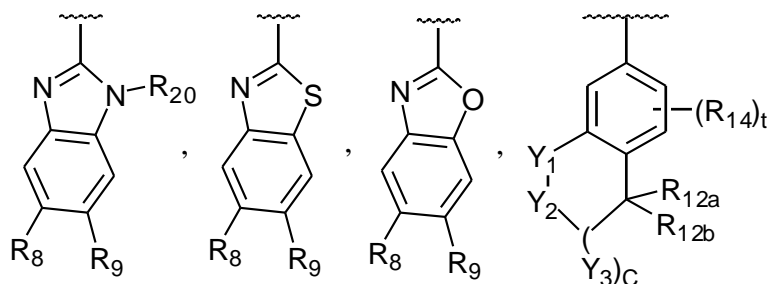
20 R<sub>10</sub> є -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл;

кожен R<sub>13</sub> є незалежно: -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкеніл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкініл, або -феніл;

Ar<sub>1</sub> є



Ar<sub>2</sub> є



с є ціле число 0, 1, або 2;

$Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$  є, незалежно, С або N;

- 5 де для кожного  $Y_1$ ,  $Y_2$ , і  $Y_3$  що є N, N є зв'язаним з однією  $R_{20}$  групою, і для кожного  $Y_1$ ,  $Y_2$ , і  $Y_3$  що є С, С є зв'язаним з двома  $R_{20}$  групами, за умови, що присутні не більше ніж дві (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільні групи, що заміщують всі з  $Y_1$ ,  $Y_2$ , і  $Y_3$ ;

$R_{12a}$  і  $R_{12b}$  є, незалежно, -Н або -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл;

Е є =О, =S, =C(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкіл, =C(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкеніл, =NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, або =N-OR<sub>20</sub>;

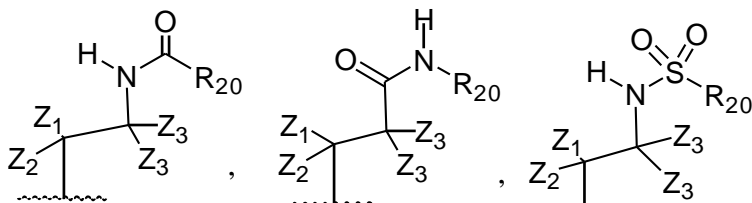
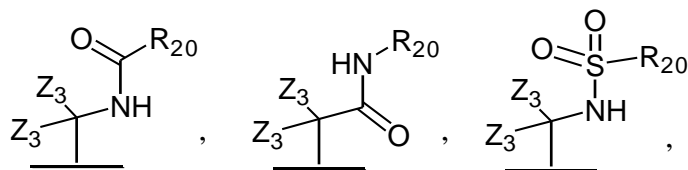
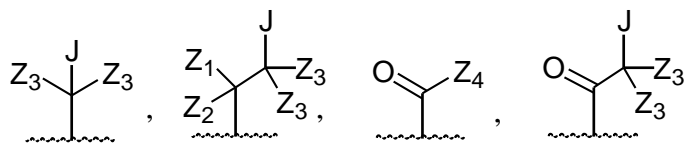
- 10  $R_1$  є -Н, -гало, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, -NO<sub>2</sub>, -CN, -ОН, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -C(гало)<sub>3</sub>, -CH(гало)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(гало), -OC(гало)<sub>3</sub>, -OCH(гало)<sub>2</sub>, або -OCH<sub>2</sub>(гало);

кожен  $R_2$  є, незалежно:

(а) -гало, -ОН, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкіл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)алкеніл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)алкініл, -феніл, або

(b) група формули Q;

- 15 де Q є



$Z_1$  є -H, -OR<sub>7</sub>, -SR<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-OR<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-SR<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sub>20</sub>)<sub>2</sub>, або -гало;

$Z_2$  є -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл, -феніл, або -гало;

кожен  $Z_3$  є, незалежно, -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл, або -феніл;

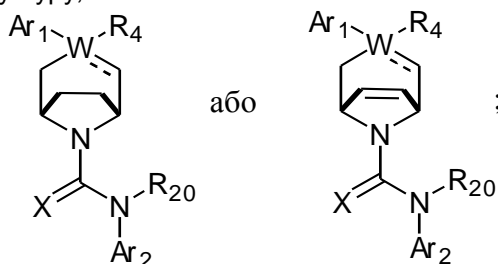
$Z_4$  є -H, -OH, -OR<sub>20</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, або -NR<sub>20</sub>;

$J$  є -OR<sub>20</sub>, -SR<sub>20</sub>, або -N(R<sub>20</sub>)<sub>2</sub>;

за умови, що принаймні одна  $R_2$  група є групою формули Q, і за умови, що коли  $Z_1$  є -OR<sub>7</sub> або -SR<sub>7</sub>,  $Z_2$  не є -гало;

кожен  $R_3$  є, незалежно:

(а) -H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, або дві  $R_3$  групи можуть утворювати біциклогрупу, яка має наступну структуру,



кожен  $R_7$  є, незалежно, -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл, -(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл, -(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкеніл, -феніл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галоалкіл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)гідроксиалкіл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-N(R<sub>20</sub>)<sub>2</sub>, або -CON(R<sub>20</sub>)<sub>2</sub>;

кожен  $R_8$  і  $R_9$  є, незалежно, -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл, -(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл, -(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкеніл, -феніл, -CH<sub>2</sub>C(галo)<sub>3</sub>, -C(галo)<sub>3</sub>, -CH(галo)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(галo), -OC(галo)<sub>3</sub>, -OCH(галo)<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>(галo), -O-CN, -OH, -галo, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CH=NR<sub>7</sub>, -N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>7</sub>OH, -OR<sub>7</sub>, -C(O)R<sub>7</sub>, -C(O)OR<sub>7</sub>, -OC(O)R<sub>7</sub>, -OC(O)OR<sub>7</sub>, -SR<sub>7</sub>, -S(O)R<sub>7</sub>, або -S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub>;

кожен  $R_{11}$  є, незалежно, -CN, -OH, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, -галo, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -CH=NR<sub>7</sub>, -NR<sub>7</sub>OH, -OR<sub>7</sub>, -C(O)R<sub>7</sub>, -C(O)OR<sub>7</sub>, -OC(O)R<sub>7</sub>, або -OC(O)OR<sub>7</sub>;

кожен  $R_{14}$  є, незалежно, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл, -(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл, -(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкеніл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -феніл, C(галo)<sub>3</sub>, CH(галo)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>(галo), -(3-7-членний)гетероцикл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галoалкіл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)галoалкеніл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)галoалкініл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)гідроксиалкеніл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)гідроксиалкініл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл, -CN, -OH, -галo, OC(галo)<sub>3</sub>, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CH=NR<sub>7</sub>, -N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>7</sub>OH, -OR<sub>7</sub>, -SR<sub>7</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>OR<sub>7</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>SR<sub>7</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>7</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>OR<sub>7</sub>, -N(R<sub>7</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>SR<sub>7</sub>, -N(R<sub>7</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>7</sub>)COR<sub>7</sub>, -C(O)R<sub>7</sub>, -C(O)OR<sub>7</sub>, -OC(O)R<sub>7</sub>, -OC(O)OR<sub>7</sub>, -S(O)R<sub>7</sub>, або -S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>C(галo)<sub>3</sub>, -CON(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкіл-C=NOR<sub>7</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкіл-C(O)-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-NHSO<sub>2</sub>N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, або -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-C(=NH)-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>;

кожен  $R_{20}$  є, незалежно, -H або -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл;

кожен гало є, незалежно, -F, -Cl, -Br, або -I;

$n$  є ціле число 1, 2, або 3;

p є ціле число 1 або 2;

кожен b є, незалежно, ціле число 1 або 2;

q є ціле число 0, 1, 2, 3, або 4;

r є ціле число 0, 1, 2, 3, 4, 5, або 6;

5 s є ціле число 0, 1, 2, 3, 4, або 5;

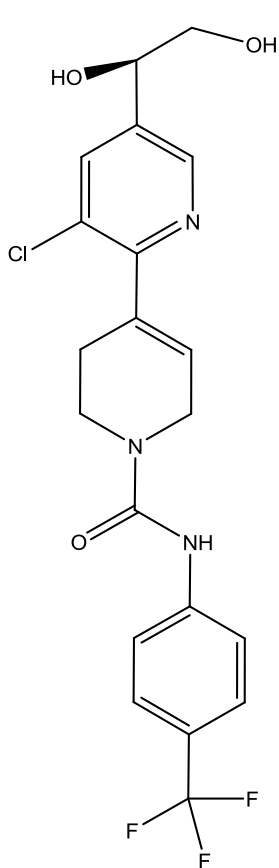
t є ціле число 0, 1, 2, або 3; i

m є ціле число 0, 1, або 2.

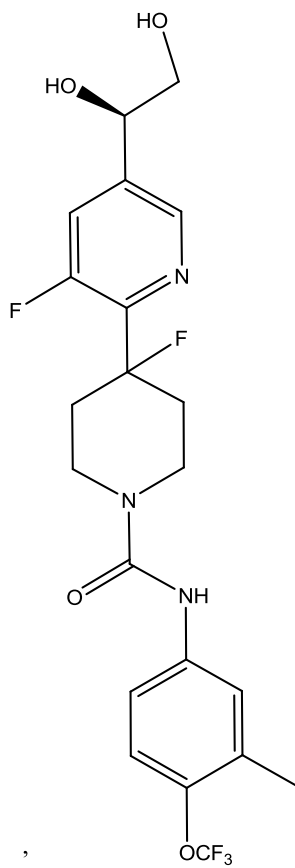
В іншому втіленні стосовно формули I.1, E є =O, =S, =CH(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкіл, =CH(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкеніл, або =N-OR<sub>20</sub>.

10 В іншому втіленні стосовно формули I.1, E є =O, =S, або =N-OR<sub>20</sub>.

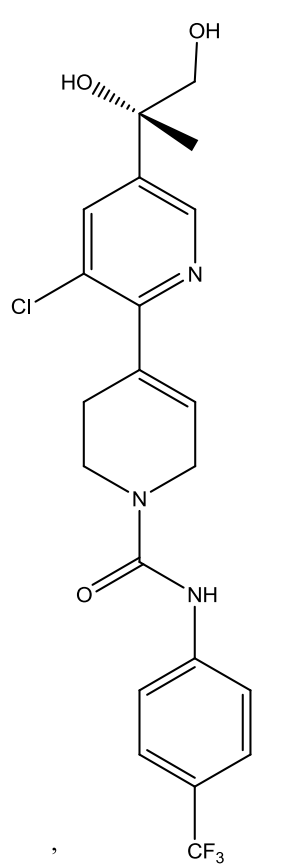
В інших втіленнях, сполукою формули I є



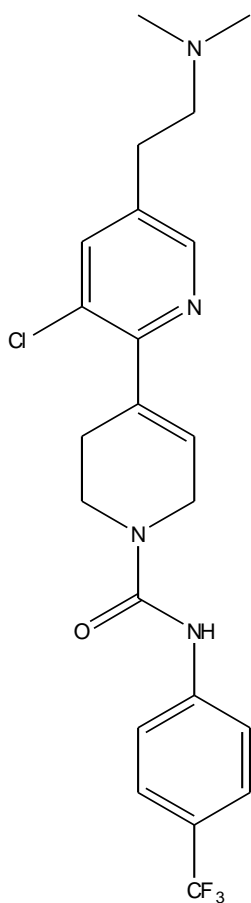
**Q5**



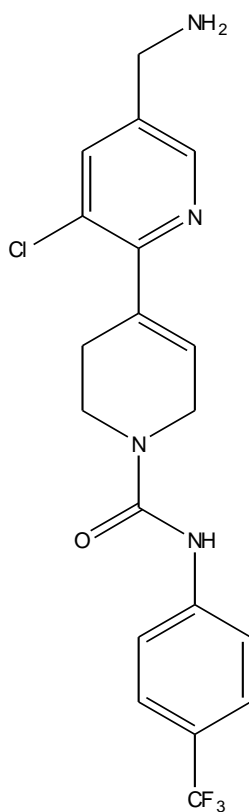
**S5**



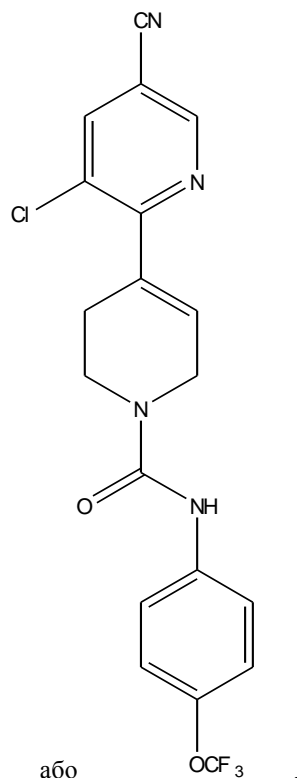
**R6**



**S6**

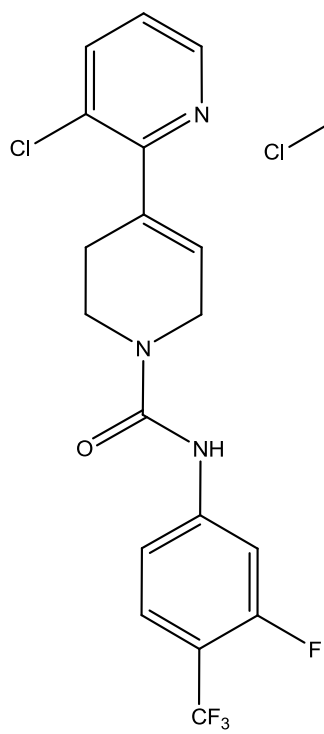


**T6**

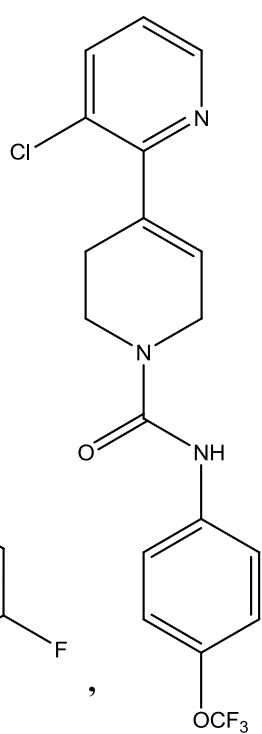


**U6**

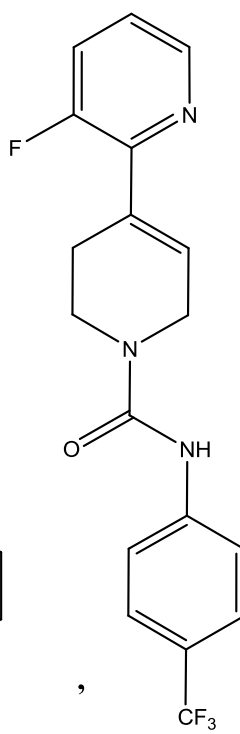
Іншими цікавими сполуками є



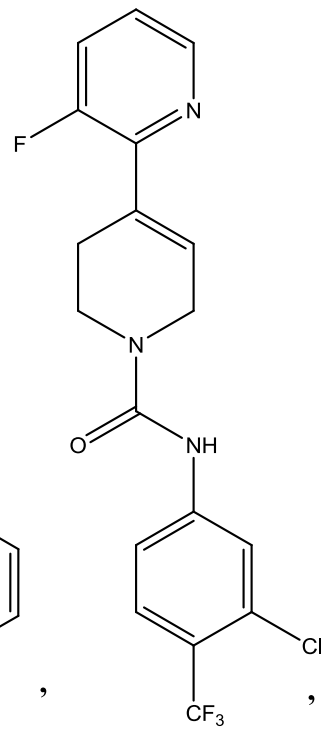
**213**



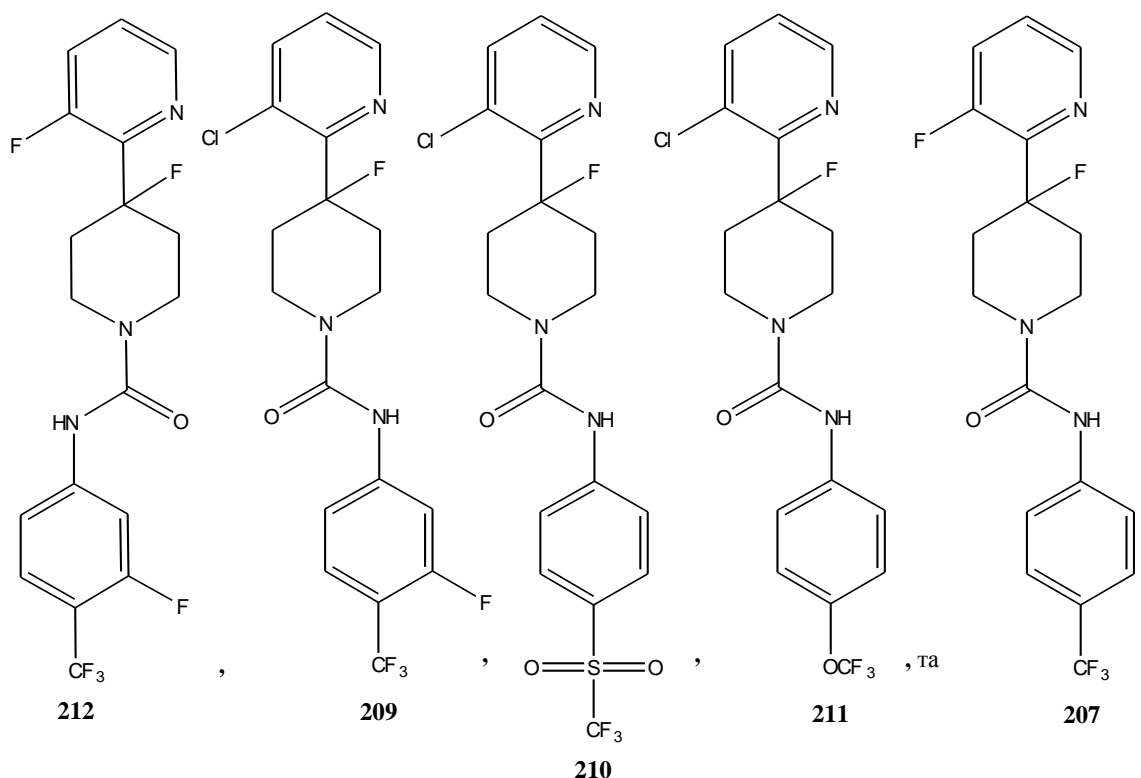
**214**



**208**



**215**

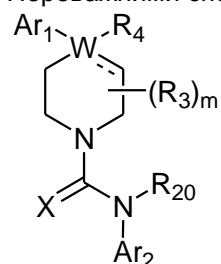


Розчинність у воді сполук часто є бажаною ознакою. Наприклад, розчинність у воді сполуки дозволяє більш легко формувати сполуку в різні дозовані форми, що можуть бути введені тварині. Коли сполука не повністю розчинна у крові, вона може осідати в крові, і дія лікарського засобу на тварину не буде відповідати введеній дозі. Розчинність у воді збільшує імовірність того, що сполука не буде осідати в крові тварини, і збільшує здатність до прогнозування дії цільової сполуки.

Сполуки формули I є високо розчинними у водному розчині. Наприклад, при або pH 6,8, або pH 1,2, сполука 200 нерозчинна у водному розчині, тобто, має розчинність у воді <0,1 мкМ. Навпаки, розчинність у воді при pH 6,8, в мкМ, сполук формули I F2, E6, F6, і G2 є 3,0, 9,0, 9,2, і 38,2, відповідно. Розчинність у воді при pH 1,2, в мкМ, сполук формули I F2, E6, F6 і G2 є 1,0, 27,2, >50 і >50, відповідно. Крім того, розчинність у воді при або pH 6,8. або pH 1,2 кожної із сполук формули I G6, H6, J2, і Z<sub>1</sub> є >50 мкМ. Наступні сполуки є нерозчинними у воді при pH 6,8: 203, 207, 200, і 208. Наступні сполуки мають дуже низьку розчинність у воді при pH 6,8: 209, 210, 211, 212, 213, 214, і 215 мають розчинність у воді, в мкМ, 1,0, 0,4, 0,4, 1,9, 0,8, 1,8, і 0,6, відповідно. Розчинність у воді, в мкМ, при pH 1,2 сполук 209, 210, 211, 212, 213, 214 і 215 є 9,3, 2,0, 1,3, 10,3, 39,6, >50 і 9,6, відповідно. Навпаки, розчинність у воді при pH 6,8, в мкМ, сполук формули I N1, F1, C1, Y3, і U3 є 28,0, 22,6, 15,7, 17,4, і 26,4, відповідно. При pH 1,2, сполуки формули I N1, F1, C1, Y3 і U3 всі мають розчинність у воді >50 мкМ. Розчинність у воді, при або pH 6,8, або pH 1,2, є >50 мкМ для кожної з наступних сполук формули I: N1, N6, Z1, S1, E2, і U1.

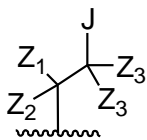
#### СПОЛУКИ ФОРМУЛИ II

Переважаючими сполуками формули I є сполуки формули II:



(II)

або її фармацевтично прийнятне похідне, де пунктирна лінія, W, X, Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>20</sub>, і m є такими як визначено вище для сполуки формули I, де Q є



$Z_1$  є -OH, -SH, -N(R<sub>20</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-SH, або -CH<sub>2</sub>-N(R<sub>20</sub>)<sub>2</sub>;

$Z_2$  є -H, -CH<sub>3</sub>, або -CH<sub>2</sub>-OR<sub>7</sub>;

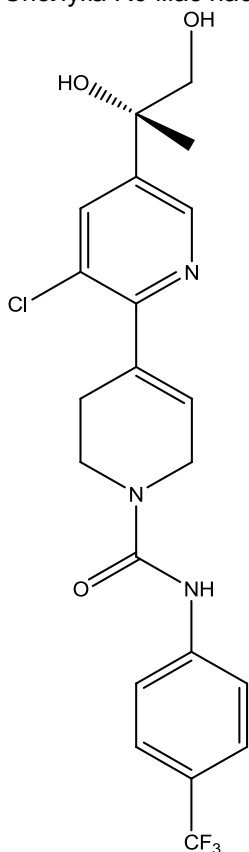
кожен  $Z_3$  є, незалежно, -H або -CH<sub>3</sub>; і

5  $J$  є -OH, -SH, або -N(R<sub>20</sub>)<sub>2</sub>.

На додаток до високої розчинності у водному розчині, сполуки формули II є переважними, оскільки побічні ефекти є менш важкими (наприклад, зменшення або усунення побічної дії на центральну нервову систему) у тварин при введенні сполуки формули II. Наприклад, м'язове розслаблення є меншим або відсутнє у тварин при введенні сполуки формули II. Седативний ефект є меншим або відсутній у тварин при введенні сполуки формули II. Атаксія є меншою або відсутня у тварин при введенні сполуки формули II. Синдром розпластаного тіла є меншим або відсутній у тварин при введенні сполуки формули II. Тремор є меншим або відсутній у тварин при введенні сполуки формули II. Коли сполука викликає менше важких побічних ефектів, терапевтичний індекс, який є різницею між ефективною дозою і дозою, що викликає небажані ефекти, збільшується. Терапевтичний індекс є мірою безпечності сполуки, коли вводиться тварині. Чим більше терапевтичний індекс, тим безпечніша сполука.

Сполуки формули II також мають відмінні фармакокінетичні властивості. Особливо, рівень в плазмі сполуки формули II у тварини є дозопропорційним. Крім того, кількість сполуки в плазмі тварини можна більш легко контролювати згідно з дозою сполуки, що введена тварині. Крім того, для даної введеної дози, концентрація в плазмі тварини є вищою і досягається більш швидко для сполуки формули II. Наприклад, сполука 200 досягає свого максимуму концентрації в плазмі через 3,1 г після введення. В порівнянні, сполука формули II Z1 досягає свого максимуму концентрації в плазмі через 2,5 г після введення і максимум концентрації в плазмі є в 2,5 рази більшим ніж максимум для сполуки 200. Крім того, сполука формули II R6 досягає свого максимуму концентрації в плазмі через 1,85 г після введення і максимум концентрації в плазмі є в 5,3 рази більшим ніж максимум для сполуки 200. Для кожної з сполук формули II Z1 і R6, концентрація в плазмі до 24 г є погоджено вищою для кожної порівняно із сполукою 200.

Сполука R6 має наступну структуру:



Сполуки формули II також є переважними, оскільки, вони мають високий терапевтичний індекс. Терапевтичний індекс є різницею між кількістю сполуки, що є ефективною для лікування Стану і кількістю тієї ж самої сполуки, що викликає небажані ефекти.

Інші втілення формули II представлені нижче.

В одному з втілень, сполукою формули II є фармацевтично прийнятне похідне сполуки формули II.

В іншому втіленні, сполукою формули II є сполука формули II, де похідним є фармацевтично прийнятна сіль.

В іншому втіленні, сполукою формули II є фармацевтично прийнятна сіль сполуки формули II.

В іншому втіленні,  $Ar_1$  є піридинільна група.

В іншому втіленні,  $Ar_1$  є піримідинільна група.

В іншому втіленні,  $Ar_1$  є піразинільна група.

В іншому втіленні,  $Ar_1$  є піридазинільна група.

В іншому втіленні,  $W$  є C.

В іншому втіленні,  $W$  є N.

В іншому втіленні,  $X$  є O.

В іншому втіленні,  $X$  є S.

В іншому втіленні,  $X$  є N-CN.

В іншому втіленні,  $X$  є N-OH.

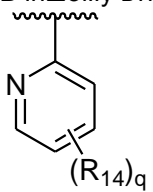
В іншому втіленні,  $X$  є N-OR<sub>10</sub>.

В іншому втіленні,  $Ar_2$  є бензоімідазолільна група.

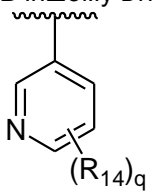
В іншому втіленні,  $Ar_2$  є бензотіазолільна група.

В іншому втіленні,  $Ar_2$  є бензоксазолільна група.

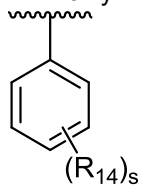
В іншому втіленні,  $Ar_2$  є



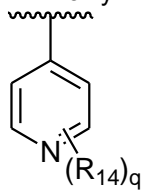
В іншому втіленні,  $Ar_2$  є



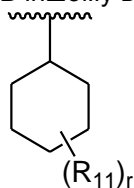
В іншому втіленні,  $Ar_2$  є



В іншому втіленні,  $Ar_2$  є



В іншому втіленні,  $Ar_2$  є



В іншому втіленні,  $n$  або  $p \in 1$ .

В іншому втіленні,  $n$  або  $p \in 2$ .

В іншому втіленні,  $n \in 3$ .

В іншому втіленні,  $m \in 2$ .

5 В іншому втіленні, дві  $R_3$  групи разом утворюють  $(C_2-C_6)$ місток, який є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними  $R_8$  групами, і кожен місток необов'язково містить  $-HC=CH-$  в межах  $(C_2-C_6)$ містка.

В іншому втіленні, дві  $R_3$  групи разом утворюють  $(C_2-C_6)$ місток, який є незаміщеним або заміщеним  $R_8$  групою, і кожен місток необов'язково містить  $-HC=CH-$  в межах  $(C_2-C_6)$ містка.

10 В іншому втіленні, дві  $R_3$  групи разом утворюють  $(C_2-C_3)$ місток, який є незаміщеним або заміщеним  $R_8$  групою, і кожен місток необов'язково містить  $-HC=CH-$  в межах  $(C_2-C_3)$ містка.

В іншому втіленні, дві  $R_3$  групи разом утворюють  $(C_2-C_3)$ місток, який є незаміщеним і кожен місток необов'язково містить  $-HC=CH-$  в межах  $(C_2-C_3)$ містка.

15 В іншому втіленні, дві  $R_3$  групи разом утворюють  $(C_2)$ місток,  $-HC=CH-$  місток, або  $(C_3)$ місток, кожен з яких є незаміщеним.

В іншому втіленні, дві  $R_3$  групи разом утворюють  $(C_2-C_6)$ місток, який є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними  $R_8$  групами, кожен місток необов'язково містить  $-HC=CH-$  в межах  $(C_2-C_6)$ містка, і місток з'єднує положення 2 і 6 піперидину, 1,2,3,6-тетрагідропіридину або піперазину.

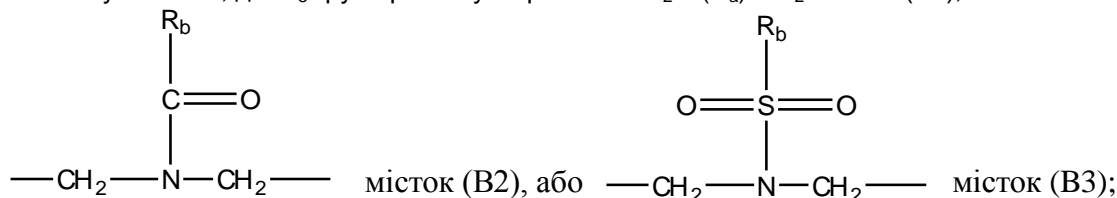
20 В іншому втіленні, дві  $R_3$  групи разом утворюють  $(C_2-C_6)$ місток, який є незаміщеним або заміщеним  $R_8$  групою, кожен місток необов'язково містить  $-HC=CH-$  в межах  $(C_2-C_6)$ містка, і місток з'єднує положення 2 і 6 піперидину, 1,2,3,6-тетрагідропіридину або піперазину.

В іншому втіленні, дві  $R_3$  групи разом утворюють  $(C_2-C_3)$ місток, який є незаміщеним або заміщеним  $R_8$  групою, кожен місток необов'язково містить  $-HC=CH-$  в межах  $(C_2-C_3)$ містка, і місток з'єднує положення 2 і 6 піперидину, 1,2,3,6-тетрагідропіридину або піперазину.

25 В іншому втіленні, дві  $R_3$  групи разом утворюють  $(C_2-C_3)$ місток, який є незаміщеним, кожен місток необов'язково містить  $-HC=CH-$  в межах  $(C_2-C_3)$ містка, і місток з'єднує положення 2 і 6 піперидину, 1,2,3,6-тетрагідропіридину або піперазину.

В іншому втіленні, дві  $R_3$  групи разом утворюють  $(C_2)$ місток,  $-HC=CH-$  місток, або  $(C_3)$ місток, кожен з яких є незаміщеним, і місток з'єднує положення 2 і 6 піперидину, 1,2,3,6-тетрагідропіридину або піперазину.

В іншому втіленні, дві  $R_3$  групи разом утворюють  $-CH_2-N(R_a)-CH_2-$  місток (B1),



35 де  $R_a$  вибирають з  $-H$ ,  $-(C_1-C_6)$ алкіл,  $-(C_3-C_8)$ циклоалкіл,  $-CH_2-C(O)-R_c$ ,  $-(CH_2)-C(O)-OR_c$ ,  $-(CH_2)-C(O)-N(R_c)_2$ ,  $-(CH_2)_2-O-R_c$ ,  $-(CH_2)_2-S(O)_2-N(R_c)_2$ , або  $-(CH_2)_2-N(R_c)S(O)_2-R_c$ ;

$R_b$  вибирають з:

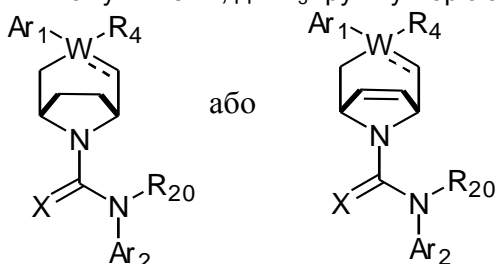
(а)  $-H$ ,  $-(C_1-C_6)$ алкіл,  $-(C_3-C_8)$ циклоалкіл,  $-(3-7\text{-членний})$ гетероцикл,  $-N(R_c)_2$ ,  $-N(R_c)-(C_3-C_8)$ циклоалкіл, або  $-N(R_c)-(3-7\text{-членний})$ гетероцикл; або

40 (б)  $-феніл$ ,  $-(5\text{- або } 6\text{-членний})$ гетероарил,  $-N(R_c)-феніл$ , або  $-N(R_c)-(5-10\text{-членний})$ гетероарил, кожен з яких незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними  $R_7$  групами; і

кожен  $R_c$ , незалежно, вибирають з  $-H$  або  $-(C_1-C_4)$ алкіл;

В іншому втіленні, B1, B2, або B3 місток з'єднує положення 2 і 6 піперидину, 1,2,3,6-тетрагідропіридину або піперазину.

45 В іншому втіленні, дві  $R_3$  групи утворюють біциклогрупу однієї з наступних формул,



В іншому втіленні,  $m \in 1$ .

В іншому втіленні,  $m \in 0$ .

В іншому втіленні,  $s$  або  $q \in 0$ .

В іншому втіленні,  $s$  або  $q \in 1$ .

В іншому втіленні,  $s$  або  $q \in 2$ .

5 В іншому втіленні,  $R_1 \in -H$ .

В іншому втіленні,  $R_1 \in -\text{гало}$ .

В іншому втіленні,  $R_1 \in -Cl$ .

В іншому втіленні,  $R_1 \in -F$ .

В іншому втіленні,  $R_1 \in -CH_3$ .

10 В іншому втіленні,  $R_1 \in -NO_2$ .

В іншому втіленні,  $R_1 \in -CN$ .

В іншому втіленні,  $R_1 \in -OH$ .

В іншому втіленні,  $R_1 \in -OCH_3$ .

В іншому втіленні,  $R_1 \in -NH_2$ .

15 В іншому втіленні,  $R_1 \in -C(\text{гало})_3$ .

В іншому втіленні,  $R_1 \in CF_3$ .

В іншому втіленні,  $R_1 \in -CH(\text{гало})_2$ .

В іншому втіленні,  $R_1 \in -CH_2(\text{гало})$ .

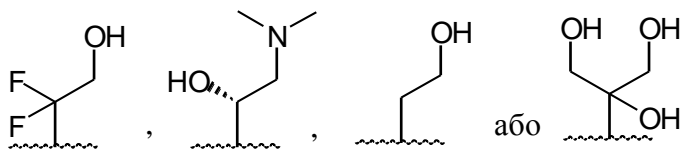
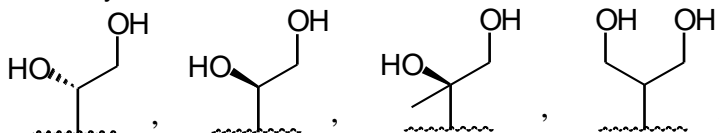
В іншому втіленні,  $Ar_1$  є піридинільна група і  $n \in 1$ .

20 В іншому втіленні,  $Ar_1$  є піразинільна група і  $p \in 1$ .

В іншому втіленні,  $Ar_1$  є піримідинільна група і  $p \in 1$ .

В іншому втіленні,  $Ar_1$  є піридазинільна група і  $p \in 1$ .

В іншому втіленні,  $Q \in$



25 В іншому втіленні,  $J \in -OR_{20}$ .

В іншому втіленні,  $J \in -OH$ .

В іншому втіленні,  $Z_1 \in -OR_7$ .

В іншому втіленні,  $Z_1 \in -OH$ .

В іншому втіленні,  $Z_1 \in -CH_2-OR_7$ .

30 В іншому втіленні,  $Z_1 \in -CH_2OH$ .

В іншому втіленні,  $Z_2 \in -CH_2-OR_7$ .

В іншому втіленні,  $Z_2 \in -CH_2OH$ .

В іншому втіленні,  $Z_2 \in -H$  або  $-CH_3$ .

В іншому втіленні,  $Z_2 \in -H$ .

35 В іншому втіленні,  $Z_2 \in -CH_3$ .

В іншому втіленні,  $Z_3 \in -H$ .

В іншому втіленні,  $Z_3 \in -CH_3$ .

В іншому втіленні,  $m \in 1$  і  $R_3 \in -(C_1-C_6)\text{алкіл}$ .

В іншому втіленні,  $m \in 1$  і  $R_3 \in -CH_3$ .

40 В іншому втіленні,  $R_4 \in -OH$ .

В іншому втіленні,  $R_4 \in -OCF_3$ .

В іншому втіленні,  $R_4 \in -\text{гало}$ .

В іншому втіленні,  $R_4 \in -F$ .

В іншому втіленні,  $R_4 \in -Cl$ .

45 В іншому втіленні,  $R_4 \in -(C_1-C_6)\text{алкіл}$ .

В іншому втіленні,  $R_4 \in -CH_3$ .

В іншому втіленні,  $R_4 \in -CH_2OH$ .

В іншому втіленні,  $R_4 \in -CH_2Cl$ .

В іншому втіленні,  $R_4 \in -CH_2Br$ .

50 В іншому втіленні,  $R_4 \in -CH_2I$ .

В іншому втіленні,  $R_4$  є  $-\text{CH}_2\text{F}$ .

В іншому втіленні,  $R_4$  є  $-\text{CH}(\text{гало})_2$ .

В іншому втіленні,  $R_4$  є  $-\text{CF}_3$ .

В іншому втіленні,  $R_4$  є  $-\text{NO}_2$ .

5 В іншому втіленні,  $R_4$  є  $-\text{OR}_{10}$ .

В іншому втіленні,  $R_4$  є  $-\text{SR}_{10}$ .

В іншому втіленні,  $R_4$  є  $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$ .

В іншому втіленні,  $R_4$  є  $-\text{COOH}$ .

В іншому втіленні,  $R_4$  є  $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ .

10 В іншому втіленні,  $R_4$  є  $-\text{COOR}_{10}$ .

В іншому втіленні,  $R_4$  є  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{10}$ .

В іншому втіленні,  $R_4$  є  $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ .

В іншому втіленні,  $R_4$  є  $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_{10}$ .

В іншому втіленні,  $R_4$  є  $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_{13}$ .

15 В іншому втіленні,  $R_4$  є  $-\text{CON}(\text{R}_{13})_2$ .

В іншому втіленні, кожен  $\text{R}_{20}$  є, незалежно,  $-\text{H}$  або  $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл.

В іншому втіленні, кожен  $\text{R}_{20}$  є, незалежно,  $-\text{H}$  або  $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ циклоалкіл.

В іншому втіленні, кожен  $\text{R}_{20}$  є, незалежно,  $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл або  $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ циклоалкіл.

В іншому втіленні, кожен  $\text{R}_{20}$  є  $-\text{H}$ .

20 В іншому втіленні, кожен  $\text{R}_{20}$  є  $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл.

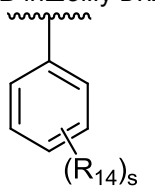
В іншому втіленні, кожен  $\text{R}_{20}$  є  $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ циклоалкіл.

В іншому втіленні,  $\text{Ar}_2$  є бензотіазолільна, бензоімідазолільна або бензоксазолільна група; і принаймні один з  $\text{R}_8$  і  $\text{R}_9$  є  $-\text{H}$ .

В іншому втіленні,  $\text{Ar}_2$  є бензотіазолільна, бензоімідазолільна або бензоксазолільна група; і принаймні один з  $\text{R}_8$  і  $\text{R}_9$  не є  $-\text{H}$ .

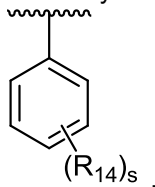
25 В іншому втіленні,  $\text{Ar}_2$  є бензотіазолільна, бензоімідазолільна або бензоксазолільна група; і принаймні один з  $\text{R}_8$  і  $\text{R}_9$  є  $-\text{гало}$ .

В іншому втіленні,  $\text{Ar}_2$  є



30  $s \in 1$  і  $\text{R}_{14}$  є  $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл,  $-\text{гало}$ ,  $-\text{C}(\text{гало})_3$ ,  $-\text{OC}(\text{гало})_3$ ,  $-\text{OR}_7$ ,  $-\text{N}(\text{R}_7)_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}_7$ , або  $-\text{SO}_2\text{C}(\text{гало})_3$ .

В іншому втіленні,  $\text{Ar}_2$  є



$s \in 2$ , і кожен  $\text{R}_{14}$  є, незалежно,  $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл,  $-\text{гало}$ ,  $-\text{C}(\text{гало})_3$ ,  $-\text{OC}(\text{гало})_3$ ,  $-\text{OR}_7$ ,  $-\text{N}(\text{R}_7)_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}_7$ , або  $-\text{SO}_2\text{C}(\text{гало})_3$ .

35 В іншому втіленні,  $\text{J}$  є  $-\text{OH}$ , і  $\text{Z}_1$  є  $-\text{OH}$ .

В іншому втіленні,  $\text{J}$  є  $-\text{OH}$  і  $\text{Z}_1$  є  $-\text{CH}_2\text{OH}$ .

В іншому втіленні,  $\text{J}$  є  $-\text{OH}$ ,  $\text{Z}_1$  є  $-\text{OH}$ ,  $\text{Z}_2$  є  $-\text{H}$ , і  $\text{Z}_3$  є  $-\text{H}$ .

В іншому втіленні,  $\text{J}$  є  $-\text{OH}$ ,  $\text{Z}_1$  є  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{Z}_2$  є  $-\text{H}$ , і  $\text{Z}_3$  є  $-\text{H}$ .

В іншому втіленні,  $\text{R}_4$  є  $-\text{гало}$ ,  $\text{J}$  є  $-\text{OH}$ ,  $\text{Z}_1$  є  $-\text{OH}$ ,  $\text{Z}_2$  є  $-\text{H}$ , і  $\text{Z}_3$  є  $-\text{H}$ .

40 В іншому втіленні,  $\text{R}_4$  є  $-\text{гало}$ ,  $\text{J}$  є  $-\text{OH}$ ,  $\text{Z}_1$  є  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{Z}_2$  є  $-\text{H}$ , і  $\text{Z}_3$  є  $-\text{H}$ .

В іншому втіленні,  $\text{R}_4$  є  $-\text{F}$ ,  $\text{J}$  є  $-\text{OH}$ ,  $\text{Z}_1$  є  $-\text{OH}$ ,  $\text{Z}_2$  є  $-\text{H}$ , і  $\text{Z}_3$  є  $-\text{H}$ .

В іншому втіленні,  $\text{R}_4$  є  $-\text{F}$ ,  $\text{J}$  є  $-\text{OH}$ ,  $\text{Z}_1$  є  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{Z}_2$  є  $-\text{H}$ , і  $\text{Z}_3$  є  $-\text{H}$ .

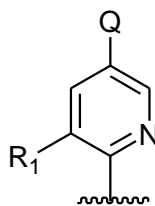
В іншому втіленні,  $\text{R}_1$  є  $-\text{гало}$ ,  $\text{R}_4$  є  $-\text{гало}$ ,  $\text{J}$  є  $-\text{OH}$ ,  $\text{Z}_1$  є  $-\text{OH}$ ,  $\text{Z}_2$  є  $-\text{H}$ , і  $\text{Z}_3$  є  $-\text{H}$ .

В іншому втіленні,  $\text{R}_1$  є  $-\text{гало}$ ,  $\text{R}_4$  є  $-\text{гало}$ ,  $\text{J}$  є  $-\text{OH}$ ,  $\text{Z}_1$  є  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{Z}_2$  є  $-\text{H}$ , і  $\text{Z}_3$  є  $-\text{H}$ .

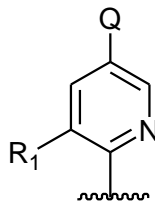
45 В іншому втіленні,  $\text{R}_1$  є  $-\text{Cl}$ ,  $\text{R}_4$  є  $-\text{F}$ ,  $\text{J}$  є  $-\text{OH}$ ,  $\text{Z}_1$  є  $-\text{OH}$ ,  $\text{Z}_2$  є  $-\text{H}$ , і  $\text{Z}_3$  є  $-\text{H}$ .

В іншому втіленні,  $\text{R}_1$  є  $-\text{Cl}$ ,  $\text{R}_4$  є  $-\text{F}$ ,  $\text{J}$  є  $-\text{OH}$ ,  $\text{Z}_1$  є  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{Z}_2$  є  $-\text{H}$ , і  $\text{Z}_3$  є  $-\text{H}$ .

В іншому втіленні  $\text{Ar}_1$  є

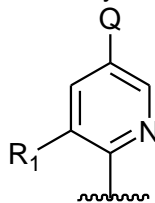


В іншому втіленні,  $R_1$  є -гало,  $R_4$  є -гало,  $Ar_1$  є



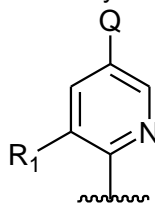
$J$  є -OH,  $Z_1$  є -OH,  $Z_2$  є -H, і  $Z_3$  є -H.

5 В іншому втіленні,  $R_1$  є -гало,  $R_4$  є -гало,  $Ar_1$  є



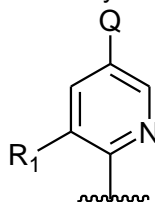
$J$  є -OH,  $Z_1$  є -CH<sub>2</sub>OH,  $Z_2$  є -H, і  $Z_3$  є -H.

В іншому втіленні,  $R_1$  є -гало,  $R_4$  є -гало,  $Ar_1$  є



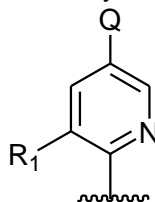
10  $J$  є -OH,  $Z_1$  є -OH,  $Z_2$  є -H,  $Z_3$  є -H,  $Ar_2$  є бензоксазоліл, де принаймні один з  $R_8$  або  $R_9$  не є -H.

В іншому втіленні,  $R_1$  є -гало,  $R_4$  є -гало,  $Ar_1$  є



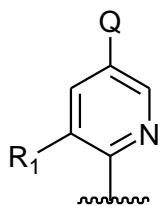
$J$  є -OH,  $Z_1$  є -CH<sub>2</sub>OH,  $Z_2$  є -H,  $Z_3$  є -H,  $Ar_2$  є бензоксазоліл, де принаймні один з  $R_8$  або  $R_9$  не є -H.

15 В іншому втіленні,  $R_1$  є -гало,  $R_4$  є -гало,  $Ar_1$  є



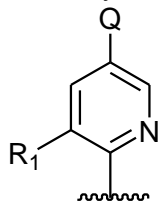
$J$  є -OH,  $Z_1$  є -OH,  $Z_2$  є -H,  $Z_3$  є -H,  $Ar_2$  є бензотіазоліл, де принаймні один з  $R_8$  або  $R_9$  не є -H.

В іншому втіленні,  $R_1$  є -гало,  $R_4$  є -гало,  $Ar_1$  є



5 J є -OH, Z<sub>1</sub> є -CH<sub>2</sub>OH, Z<sub>2</sub> є -H, Z<sub>3</sub> є -H, Ar<sub>2</sub> є бензотіазоліл, де принаймні один з R<sub>8</sub> або R<sub>9</sub> не є -H.

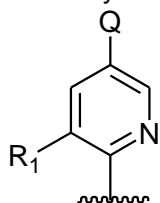
В іншому втіленні, R<sub>1</sub> є -гало, R<sub>4</sub> є -гало, Ar<sub>1</sub> є



5

J є -OH, Z<sub>1</sub> є -OH, Z<sub>2</sub> є -H, Z<sub>3</sub> є -H, Ar<sub>2</sub> є бензоімідазоліл, де принаймні один з R<sub>8</sub> або R<sub>9</sub> не є -H.

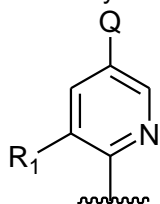
В іншому втіленні, R<sub>1</sub> є -гало, R<sub>4</sub> є -гало, Ar<sub>1</sub> є



10

J є -OH, Z<sub>1</sub> є -CH<sub>2</sub>OH, Z<sub>2</sub> є -H, Z<sub>3</sub> є -H, Ar<sub>2</sub> є бензоімідазоліл, де принаймні один з R<sub>8</sub> або R<sub>9</sub> не є -H.

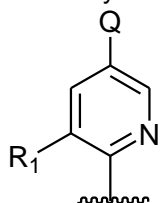
В іншому втіленні, R<sub>1</sub> є -гало, R<sub>4</sub> є -гало, Ar<sub>1</sub> є,



15

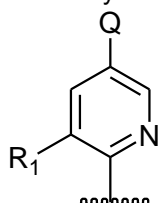
J є -OH, Z<sub>1</sub> є -OH, Z<sub>2</sub> є -H, Z<sub>3</sub> є -H, Ar<sub>2</sub> є феніл, де s є 1.

В іншому втіленні, R<sub>1</sub> є -гало, R<sub>4</sub> є -гало, Ar<sub>1</sub> є



J є -OH, Z<sub>1</sub> є -CH<sub>2</sub>OH, Z<sub>2</sub> є -H, Z<sub>3</sub> є -H, Ar<sub>2</sub> є феніл, де s є 2.

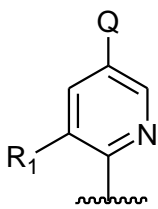
В іншому втіленні, пунктирна лінія є подвійний зв'язок, R<sub>1</sub> є -гало, Ar<sub>1</sub> є



20

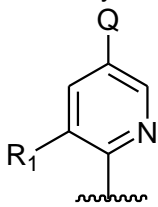
J є -OH, Z<sub>1</sub> є -OH, Z<sub>2</sub> є -H, і Z<sub>3</sub> є -H.

В іншому втіленні, пунктирна лінія є подвійний зв'язок, R<sub>1</sub> є -гало, Ar<sub>1</sub> є

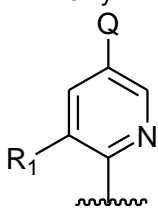


J є -OH, Z<sub>1</sub> є -CH<sub>2</sub>OH, Z<sub>2</sub> є -H, і Z<sub>3</sub> є -H.

В іншому втіленні, пунктирна лінія є подвійний зв'язок, R<sub>1</sub> є -гало, Ar<sub>1</sub> є

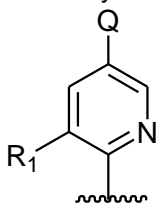


- 5 J є -OH, Z<sub>1</sub> є -OH, Z<sub>2</sub> є -H, Z<sub>3</sub> є -H, Ar<sub>2</sub> є бензоксазоліл, де принаймні один з R<sub>8</sub> або R<sub>9</sub> не є -H.  
В іншому втіленні, пунктирна лінія є подвійний зв'язок, R<sub>1</sub> є -гало, Ar<sub>1</sub> є

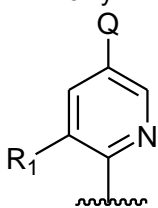


J є -OH, Z<sub>1</sub> є -CH<sub>2</sub>OH, Z<sub>2</sub> є -H, Z<sub>3</sub> є -H, Ar<sub>2</sub> є бензоксазоліл, де принаймні один з R<sub>8</sub> або R<sub>9</sub> не є -H.

- 10 В іншому втіленні, пунктирна лінія є подвійний зв'язок, R<sub>1</sub> є -гало, Ar<sub>1</sub> є

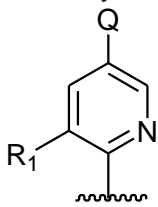


J є -OH, Z<sub>1</sub> є -OH, Z<sub>2</sub> є -H, Z<sub>3</sub> є -H, Ar<sub>2</sub> є бензотіазоліл, де принаймні один з R<sub>8</sub> або R<sub>9</sub> не є -H.  
В іншому втіленні, пунктирна лінія є подвійний зв'язок, R<sub>1</sub> є -гало, Ar<sub>1</sub> є



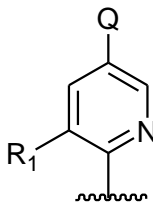
- 15 J є -OH, Z<sub>1</sub> є -CH<sub>2</sub>OH, Z<sub>2</sub> є -H, Z<sub>3</sub> є -H, Ar<sub>2</sub> є бензотіазоліл, де принаймні один з R<sub>8</sub> або R<sub>9</sub> не є -H.

В іншому втіленні, пунктирна лінія є подвійний зв'язок, R<sub>1</sub> є -гало, Ar<sub>1</sub> є



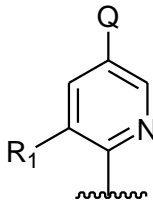
- 20 H. J є -OH, Z<sub>1</sub> є -OH, Z<sub>2</sub> є -H, Z<sub>3</sub> є -H, Ar<sub>2</sub> є бензоімідазоліл, де принаймні один з R<sub>8</sub> або R<sub>9</sub> не є -

В іншому втіленні, пунктирна лінія є подвійний зв'язок, R<sub>1</sub> є -гало, Ar<sub>1</sub> є



$J \in -OH$ ,  $Z_1 \in -CH_2OH$ ,  $Z_2 \in -H$ ,  $Z_3 \in -H$ ,  $Ar_2$  є бензоімідазоліл, де принаймні один з  $R_8$  або  $R_9$  не є  $-H$ .

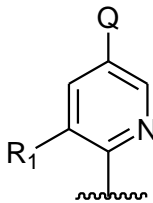
В іншому втіленні, пунктирна лінія є подвійний зв'язок,  $R_1$  є -гало,  $Ar_1$  є



5

$J \in -OH$ ,  $Z_1 \in -OH$ ,  $Z_2 \in -H$ ,  $Z_3 \in -H$ ,  $Ar_2$  є феніл, де  $s \in 1$ .

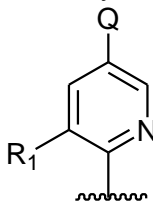
В іншому втіленні, пунктирна лінія є подвійний зв'язок,  $R_1$  є -гало,  $Ar_1$  є



$J \in -OH$ ,  $Z_1 \in -OH$ ,  $Z_2 \in -H$ ,  $Z_3 \in -H$ ,  $Ar_2$  є феніл, де  $s \in 2$ .

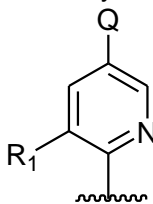
10

В іншому втіленні, пунктирна лінія є подвійний зв'язок,  $R_1$  є -гало,  $Ar_1$  є



$J \in -OH$ ,  $Z_1 \in -CH_2OH$ ,  $Z_2 \in -H$ ,  $Z_3 \in -H$ ,  $Ar_2$  є феніл, де  $s \in 1$ .

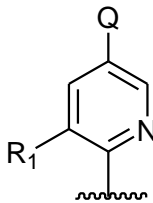
В іншому втіленні, пунктирна лінія є подвійний зв'язок,  $R_1$  є -гало,  $Ar_1$  є



15

$J \in -OH$ ,  $Z_1 \in -CH_2OH$ ,  $Z_2 \in -H$ ,  $Z_3 \in -H$ ,  $Ar_2$  є феніл, де  $s \in 2$ .

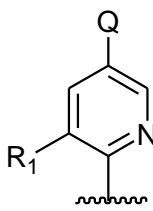
В іншому втіленні, пунктирна лінія є подвійний зв'язок,  $R_1$  є -гало,  $Ar_1$  є



$J \in -OH$ ,  $Z_1 \in -OH$ ,  $Z_2 \in -H$ ,  $Z_3 \in -H$ ,  $Ar_2$  є феніл, де  $s \in 1$ , і  $R_{14} \in -(C_1-C_6)$ алкіл, -гало,  $-C(гало)_3$ ,  $-OC(гало)_3$ ,  $-OR_7$ ,  $-N(R_7)_2$ ,  $-SO_2R_7$ , або  $-SO_2C(гало)_3$ .

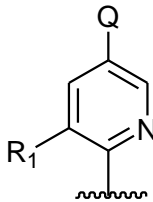
20

В іншому втіленні, пунктирна лінія є подвійний зв'язок,  $R_1$  є -гало,  $Ar_1$  є



J є -OH, Z<sub>1</sub> є -CH<sub>2</sub>OH, Z<sub>2</sub> є -H, Z<sub>3</sub> є -H, Ar<sub>2</sub> є феніл, де s є 1, і R<sub>14</sub> є -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -гало, -C(гало)<sub>3</sub>, -OC(гало)<sub>3</sub>, -OR<sub>7</sub>, -N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, або -SO<sub>2</sub>C(гало)<sub>3</sub>.

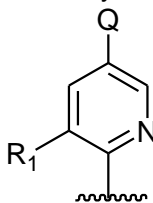
В іншому втіленні, пунктирна лінія є подвійний зв'язок, R<sub>1</sub> є -гало, Ar<sub>1</sub> є



5

J є -OH, Z<sub>1</sub> є -OH, Z<sub>2</sub> є -H, Z<sub>3</sub> є -H, Ar<sub>2</sub> є феніл, де s є 2, і кожен R<sub>14</sub> є, незалежно, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -гало, -C(гало)<sub>3</sub>, -OC(гало)<sub>3</sub>, -OR<sub>7</sub>, -N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, або -SO<sub>2</sub>C(гало)<sub>3</sub>.

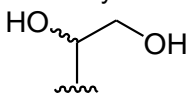
В іншому втіленні, пунктирна лінія є подвійний зв'язок, R<sub>1</sub> є -гало, Ar<sub>1</sub> є



10

J є -OH, Z<sub>1</sub> є -CH<sub>2</sub>OH, Z<sub>2</sub> є -H, Z<sub>3</sub> є -H, Ar<sub>2</sub> є феніл, де s є 2, і кожен R<sub>14</sub> є, незалежно, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -гало, -C(гало)<sub>3</sub>, -OC(гало)<sub>3</sub>, -OR<sub>7</sub>, -N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, або -SO<sub>2</sub>C(гало)<sub>3</sub>.

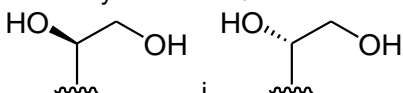
В іншому втіленні Q є



де сполука формули II є рацемічною.

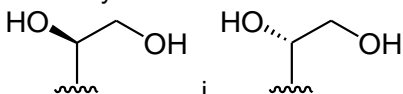
15

В іншому втіленні Q є



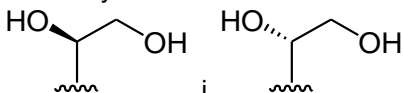
де % ee R енантіомеру є більше ніж 60 %.

В іншому втіленні Q є



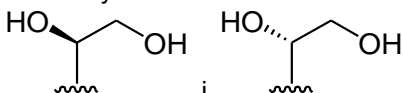
де % ee R енантіомеру є більше ніж 70 %.

В іншому втіленні Q є



де % ee R енантіомеру є більше ніж 80 %.

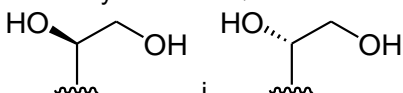
В іншому втіленні Q є



25

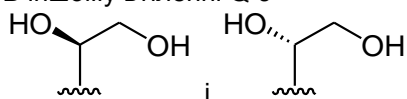
де % ee R енантіомеру є більше ніж 90 %.

В іншому втіленні Q є



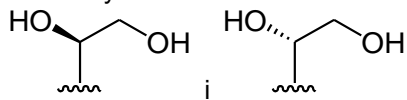
де % ee R енантіомеру є більше ніж 99 %.

В іншому втіленні Q є



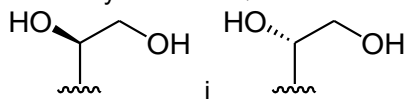
де % ee S енантіомеру є більше ніж 60 %.

В іншому втіленні Q є



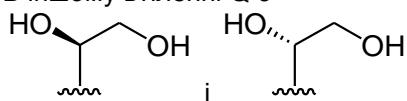
де % ee S енантіомеру є більше ніж 70 %.

В іншому втіленні Q є



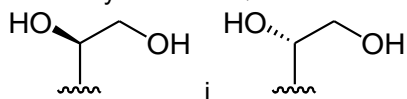
де % ee S енантіомеру є більше ніж 80 %.

В іншому втіленні Q є



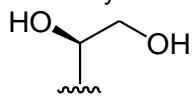
де % ee S енантіомеру є більше ніж 90 %.

В іншому втіленні Q є

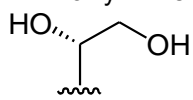


де % ee S енантіомеру є більше ніж 99 %.

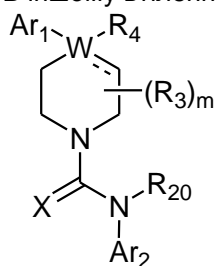
В іншому втіленні Q є



В іншому втіленні Q є



В іншому втіленні, винахід охоплює сполуки формули II.4:

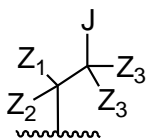


(II.4)

або її фармацевтично прийнятну сіль, де пунктирна лінія, W, X, Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>20</sub>, і m є

такими як визначено вище для сполуки формули I.4,

де Q є



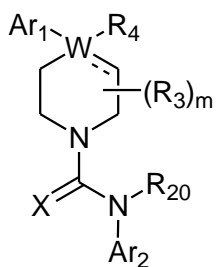
Z<sub>1</sub> є -OH, -SH, N(R<sub>20</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-SH, або -CH<sub>2</sub>-N(R<sub>20</sub>)<sub>2</sub>;

Z<sub>2</sub> є -H або -CH<sub>3</sub>;

кожен Z<sub>3</sub> є, незалежно, -H або -CH<sub>3</sub>; і

J є -OH, -SH, або -N(R<sub>20</sub>)<sub>2</sub>.

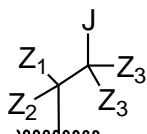
В іншому втіленні, винахід охоплює сполуки формули II.3:



(II.3)

або її фармацевтично прийнятну сіль, де пунктирна лінія, W, X, Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>20</sub>, і m є такими як визначено вище для сполуки формули I.3,

де Q є



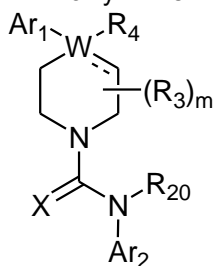
Z<sub>1</sub> є -OH, -SH, N(R<sub>20</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-SH, або -CH<sub>2</sub>-N(R<sub>20</sub>)<sub>2</sub>;

Z<sub>2</sub> є -H або -CH<sub>3</sub>;

кожен Z<sub>3</sub> є, незалежно, -H або -CH<sub>3</sub>; і

J є -OH, -SH, або -N(R<sub>20</sub>)<sub>2</sub>.

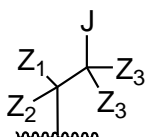
В іншому втіленні, винахід охоплює сполуки формули II.2:



(II.2)

або її фармацевтично прийнятну сіль, де пунктирна лінія, W, X, Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>20</sub>, і m є такими як визначено вище для сполуки формули I.2,

де Q є



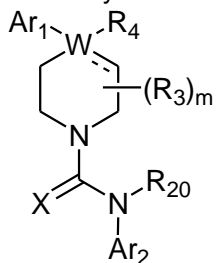
Z<sub>1</sub> є -OH, -SH, N(R<sub>20</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-SH, або -CH<sub>2</sub>-N(R<sub>20</sub>)<sub>2</sub>;

Z<sub>2</sub> є -H або -CH<sub>3</sub>;

кожен Z<sub>3</sub> є, незалежно, -H або -CH<sub>3</sub>; і

J є -OH, -SH, або -N(R<sub>20</sub>)<sub>2</sub>.

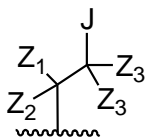
В іншому втіленні, винахід охоплює сполуки формули II.1:



(II.1)

або її фармацевтично прийнятну сіль, де пунктирна лінія, W, X, Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>20</sub>, і m є такими як визначено вище для сполуки формули I.1,

де Q є



$Z_1$  є -OH, -SH,  $N(R_{20})_2$ , -CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-SH, або -CH<sub>2</sub>-N( $R_{20}$ )<sub>2</sub>;

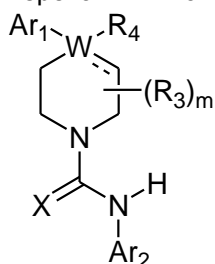
$Z_2$  є -H або -CH<sub>3</sub>;

кожен  $Z_3$  є, незалежно, -H або -CH<sub>3</sub>; і

$J$  є -OH, -SH, або -N( $R_{20}$ )<sub>2</sub>.

СПОЛУКИ ФОРМУЛИ III

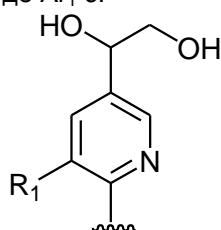
Переважними сполуками формули II є сполуки формули III:



(III)

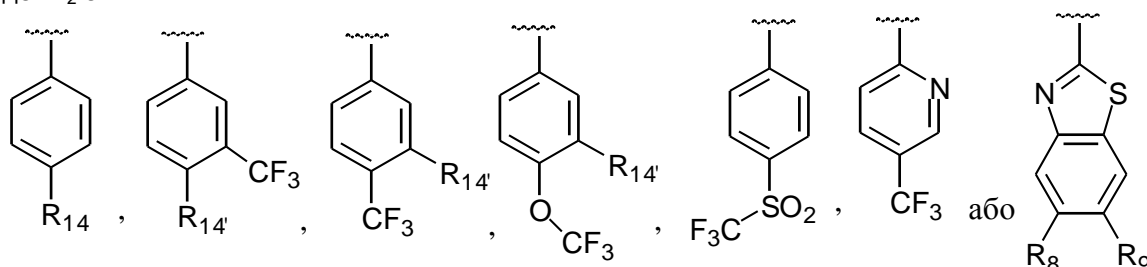
або її фармацевтично прийнятне похідне, де пунктирна лінія, W, X, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, і m є такими як визначено вище для сполуки формули I,

де Ar<sub>1</sub> є:



R<sub>1</sub> є -Cl, -F, або -CF<sub>3</sub>;

де Ar<sub>2</sub> є:



R<sub>14</sub> є -H, -Cl, -F, -Br, -OCF<sub>3</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, або -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, і переважно є -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -Cl, або -F;

R<sub>14'</sub> є -H, -Cl, -F, Br, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, або -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; і

кожен R<sub>8</sub> і R<sub>9</sub> є, незалежно, -H, -Cl, -Br, -F, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, ізо-пропіл, або трет-бутил.

На додаток до високої розчинності у водному розчині при pH 6,8, і pH 1,2, дуже високого терапевтичного індексу і відмінних фармакокінетичних параметрів, як описано для формул I і II, сполуки формули III є переважними тому, що вони є також дуже біодоступними, і, як вважають, будуть високо ефективними у тварин для лікування болю. Біодоступність є мірою, яка показує яка кількість сполуки від введеної дози досягає системного циркулювання після орального введення. Наприклад, сполуки формули III R6 і G1 мають 68,9 % і 70,7 % біодоступність після перорального введення, відповідно. Сполука формули III D2 забезпечує 78,7 % максимуму реверсивної FCA-індукованої гіпералгезії протягом 5 годин після введення, з ED<sub>50</sub> 1,63 мг/кг.

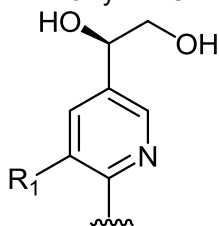
Деякі втілення формули III представлені нижче.

В одному з втілень, сполукою формули III є фармацевтично прийнятне похідне сполуки формули III.

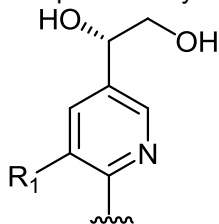
В іншому втіленні, сполукою формули I є сполука формули III, де похідним є фармацевтично прийнятна сіль.

В іншому втіленні, сполукою формули III є фармацевтично прийнятна сіль сполуки формули III.

В іншому втіленні,  $Ar_1$  є:



5 В переважному втіленні,  $Ar_1$  є:



В іншому втіленні,  $m \in 2$ .

10 В іншому втіленні, дві  $R_3$  групи разом утворюють  $(C_2-C_6)$ місток, який є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними  $R_8$  групами, і кожен місток необов'язково містить  $-HC=CH-$  в межах  $(C_2-C_6)$ містка.

В іншому втіленні, дві  $R_3$  групи разом утворюють  $(C_2-C_6)$ місток, який є незаміщеним або заміщеним  $R_8$  групою, і кожен місток необов'язково містить  $-HC=CH-$  в межах  $(C_2-C_6)$ містка.

В іншому втіленні, дві  $R_3$  групи разом утворюють  $(C_2-C_3)$ місток, який є незаміщеним або заміщеним  $R_8$  групою, і кожен місток необов'язково містить  $-HC=CH-$  в межах  $(C_2-C_3)$ містка.

15 В іншому втіленні, дві  $R_3$  групи разом утворюють  $(C_2-C_3)$ місток, який є незаміщеним і кожен місток необов'язково містить  $-HC=CH-$  в межах  $(C_2-C_3)$ містка.

В іншому втіленні, дві  $R_3$  групи разом утворюють  $(C_2)$ місток,  $-HC=CH-$  місток, або  $(C_3)$ місток, кожен з яких є незаміщеним.

20 В іншому втіленні, дві  $R_3$  групи разом утворюють  $(C_2-C_6)$ місток, який є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними  $R_8$  групами, кожен місток необов'язково містить  $-HC=CH-$  в межах  $(C_2-C_6)$ містка, і місток з'єднує положення 2 і 6 піперидину, 1,2,3,6-тетрагідропіридину або піперазину.

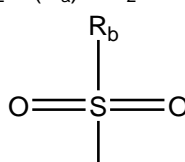
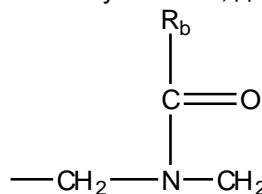
25 В іншому втіленні, дві  $R_3$  групи разом утворюють  $(C_2-C_6)$ місток, який є незаміщеним або заміщеним  $R_8$  групою, кожен місток необов'язково містить  $-HC=CH-$  в межах  $(C_2-C_6)$ містка, і місток з'єднує положення 2 і 6 піперидину, 1,2,3,6-тетрагідропіридину або піперазину.

В іншому втіленні, дві  $R_3$  групи разом утворюють  $(C_2-C_3)$ місток, який є незаміщеним або заміщеним  $R_8$  групою, кожен місток необов'язково містить  $-HC=CH-$  в межах  $(C_2-C_3)$ містка, і місток з'єднує положення 2 і 6 піперидину, 1,2,3,6-тетрагідропіридину або піперазину.

30 В іншому втіленні, дві  $R_3$  групи разом утворюють  $(C_2-C_3)$ місток, який є незаміщеним, кожен місток необов'язково містить  $-HC=CH-$  в межах  $(C_2-C_3)$ містка, і місток з'єднує положення 2 і 6 піперидину, 1,2,3,6-тетрагідропіридину або піперазину.

В іншому втіленні, дві  $R_3$  групи разом утворюють  $(C_2)$ місток,  $-HC=CH-$  місток, або  $(C_3)$ місток, кожен з яких є незаміщеним, і місток з'єднує положення 2 і 6 піперидину, 1,2,3,6-тетрагідропіридину або піперазину.

35 В іншому втіленні, дві  $R_3$  групи разом утворюють  $-CH_2-N(R_a)-CH_2-$  місток (B1),



—CH<sub>2</sub>—N—CH<sub>2</sub>— місток (B2), або —CH<sub>2</sub>—N—CH<sub>2</sub>— місток (B3);

де  $R_a$  вибирають з  $-H$ ,  $-(C_1-C_6)$ алкіл,  $-(C_3-C_8)$ циклоалкіл,  $-CH_2-C(O)-R_c$ ,  $-(CH_2)-C(O)-OR_c$ ,  $-(CH_2)-C(O)-N(R_c)_2$ ,  $-(CH_2)_2-O-R_c$ ,  $-(CH_2)_2-S(O)_2-N(R_c)_2$ , або  $-(CH_2)_2-N(R_c)S(O)_2-R_c$ ;

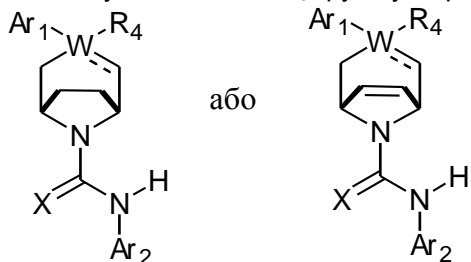
$R_b$  вибирають з:

40 (a)  $-H$ ,  $-(C_1-C_6)$ алкіл,  $-(C_3-C_8)$ циклоалкіл,  $-(3-7\text{-членний})$ гетероцикл,  $-N(R_c)_2$ ,  $-N(R_c)-(C_3-C_8)$ циклоалкіл, або  $-N(R_c)-(3-7\text{-членний})$ гетероцикл; або  
(b)  $-\text{феніл}$ ,  $-(5\text{- або } 6\text{-членний})$ гетероарил,  $-N(R_c)-\text{феніл}$ , або  $-N(R_c)-(5-10-$

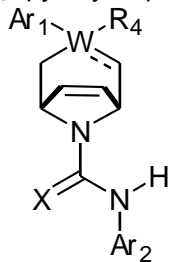
кожен R<sub>c</sub>, незалежно, вибирають з -H або -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл;

В іншому втіленні, В1, В2, або В3 місток з'єднує положення 2 і 6 піперидину, 1,2,3,6-тетрагідропіридину або піперазину.

В іншому втіленні, дві  $R_3$  групи утворюють біциклогрупу однієї з наступних формул,



або



В іншому втіленні,  $m \in 1$ .

В іншому втіленні,  $m \in 0$ .

10 В іншому втіленні  $X \in O$ .

В іншому втіленні пунктирна лінія означає присутність зв'язку і  $R_4$  відсутній.

В іншому втіленні  $W \in N$  і  $R_4$  відсутній.

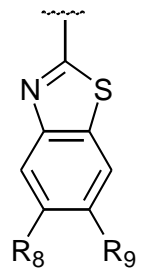
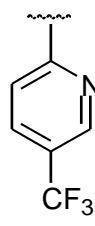
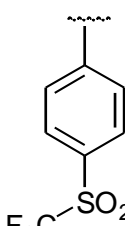
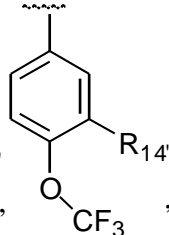
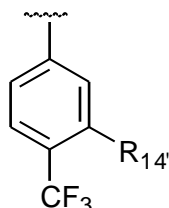
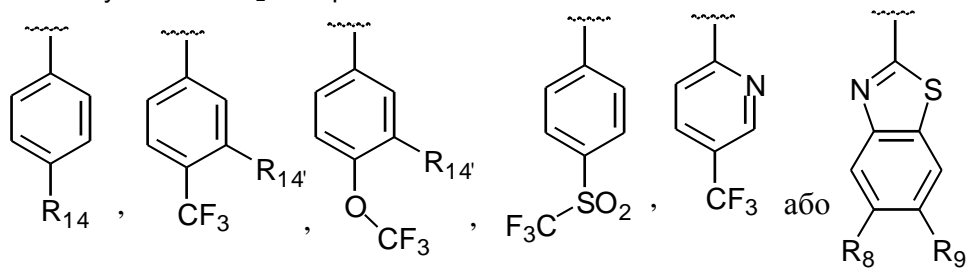
В іншому втіленні  $R_4 \in -H, -OH, -Cl$ , або  $F$ .

В іншому втіленні, кожен  $R_{20}$  є, незалежно, -H або  $-(C_1-C_6)$ алкіл.

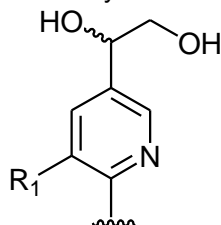
15 В іншому втіленні, кожен  $R_{20} \in -H$ .

В іншому втіленні, кожен  $R_{20}$  є  $-(C_1-C_6)$ алкіл.

В іншому втіленні  $\text{Ar}_2$  вибирають з



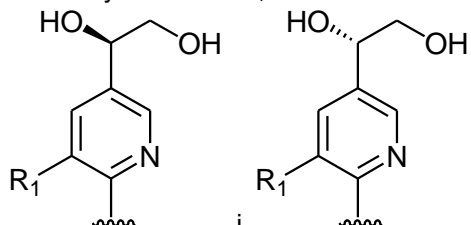
В іншому втіленні  $Ar_1 \in$



20

де сполука формули III є рацемічною.

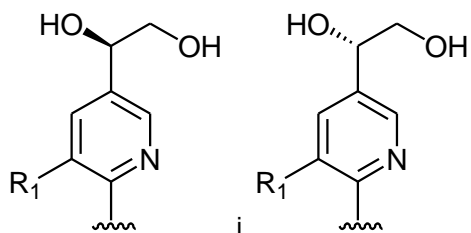
В іншому втіленні  $Ar_1 \in$



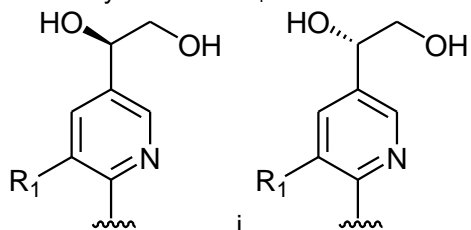
де % ee R енантіомеру є більше ніж 60 %.

25

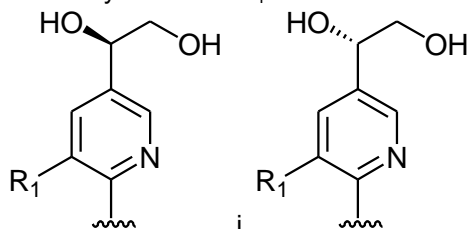
В іншому втіленні  $Ar_1 \in$



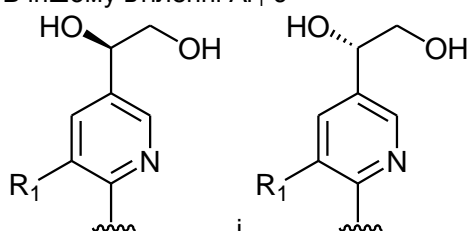
де % ee R енантіомеру є більше ніж 70 %.  
В іншому втіленні  $Ar_1$  є



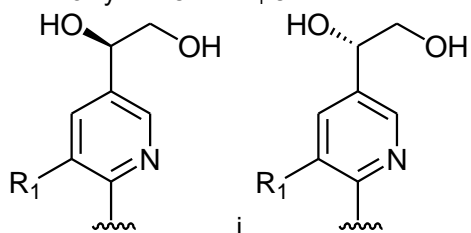
5 де % ee R енантіомеру є більше ніж 80 %.  
В іншому втіленні  $Ar_1$  є



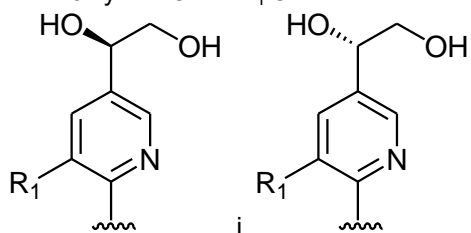
де % ee R енантіомеру є більше ніж 90 %.  
В іншому втіленні  $Ar_1$  є



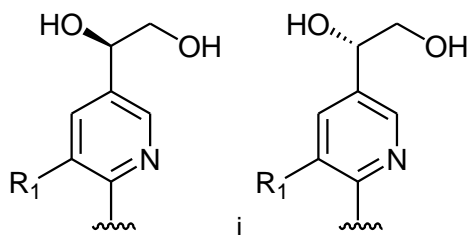
10 де % ee R енантіомеру є більше ніж 99 %.  
В іншому втіленні  $Ar_1$  є



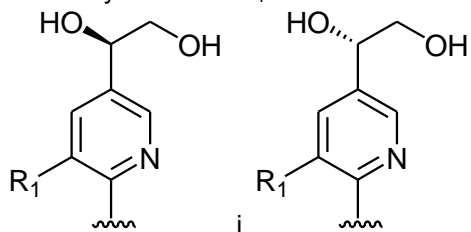
15 де % ee S енантіомеру є більше ніж 60 %.  
В іншому втіленні  $Ar_1$  є



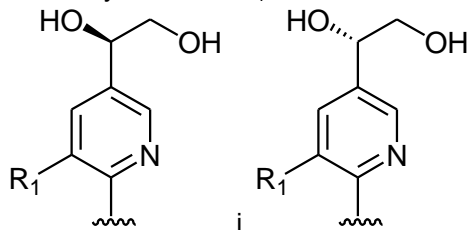
де % ee S енантіомеру є більше ніж 70 %.  
В іншому втіленні  $Ar_1$  є



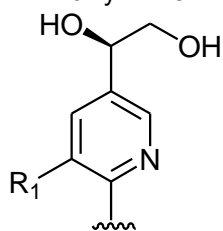
де % ee S енантіомеру є більше ніж 80 %.  
В іншому втіленні  $Ar_1$  є



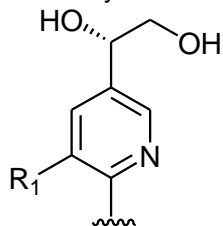
5 де % ee S енантіомеру є більше ніж 90 %.  
В іншому втіленні  $Ar_1$  є



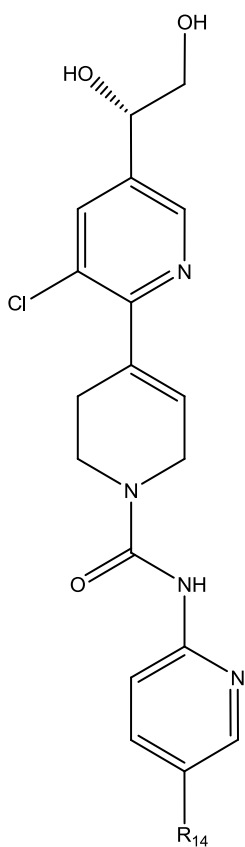
де % ee S енантіомеру є більше ніж 99 %.  
В іншому втіленні  $Ar_1$  є



10 В іншому втіленні  $Ar_1$  є

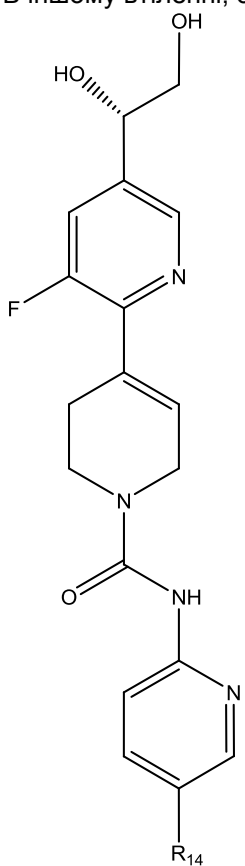


В іншому втіленні, сполукою формули III є



I. або її фармацевтично прийнятне похідне, де R<sub>14</sub> є таким як визначено для сполуки формули

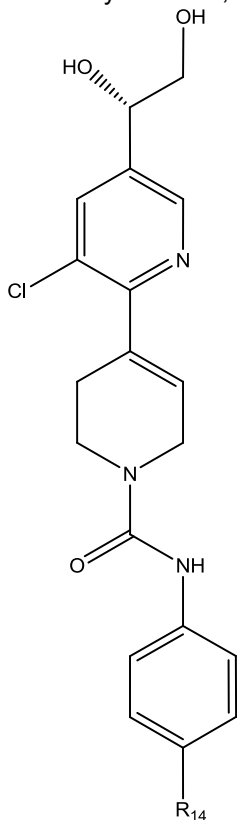
В іншому втіленні, сполукою формули III є



5

I. або її фармацевтично прийнятне похідне, де R<sub>14</sub> є таким як визначено для сполуки формули

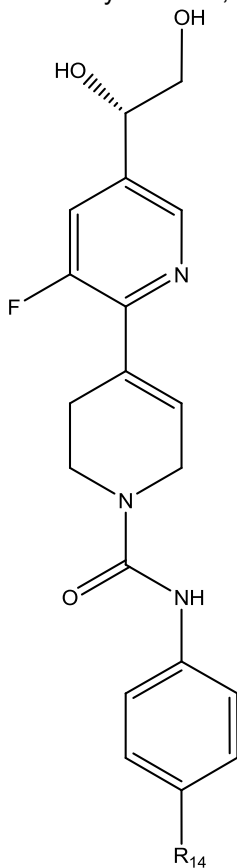
В іншому втіленні, сполукою формули III є



або її фармацевтично прийнятне похідне, де R<sub>14</sub> є таким як визначено для сполуки формули

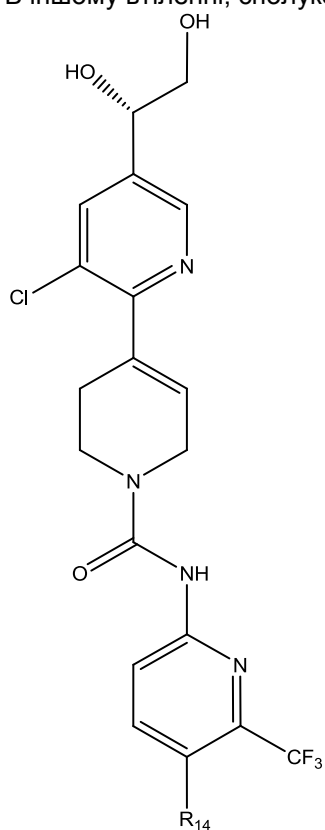
I.

5 В іншому втіленні, сполукою формули III є

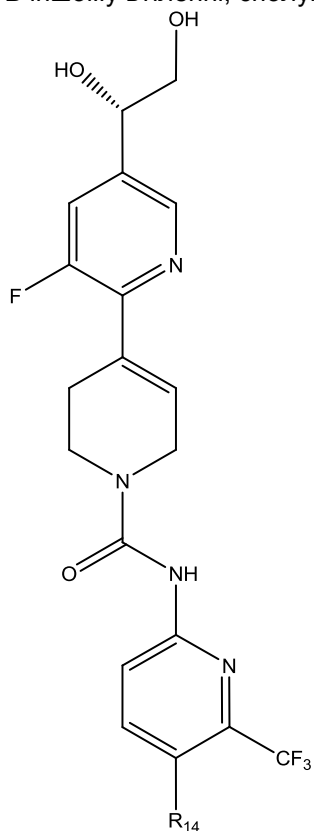


або її фармацевтично прийнятне похідне, де R<sub>14</sub> є таким як визначено для сполуки формули

- I. В іншому втіленні, сполукою формули III є



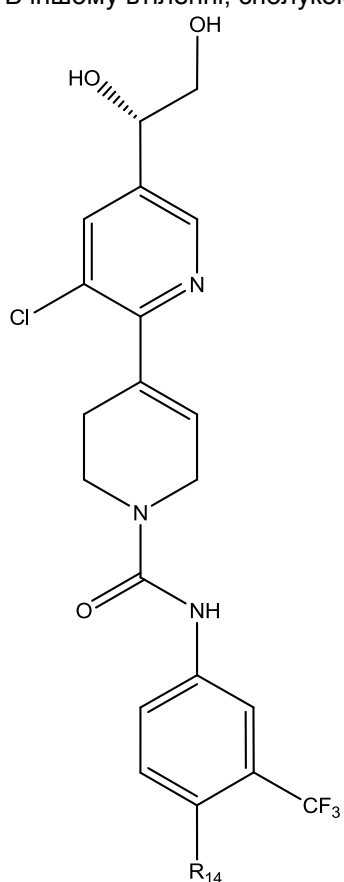
- 5 I. або її фармацевтично прийнятне похідне, де  $R_{14}$  є таким як визначено для сполуки формули
- I. В іншому втіленні, сполукою формули III є



- або її фармацевтично прийнятне похідне, де  $R_{14}$  є таким як визначено для сполуки формули

I.

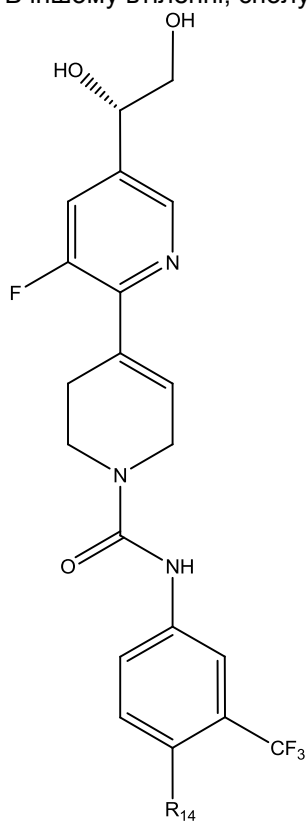
В іншому втіленні, сполукою формули III є



або її фармацевтично прийнятне похідне, де  $R_{14}$  є таким як визначено для сполуки формули

5 I.

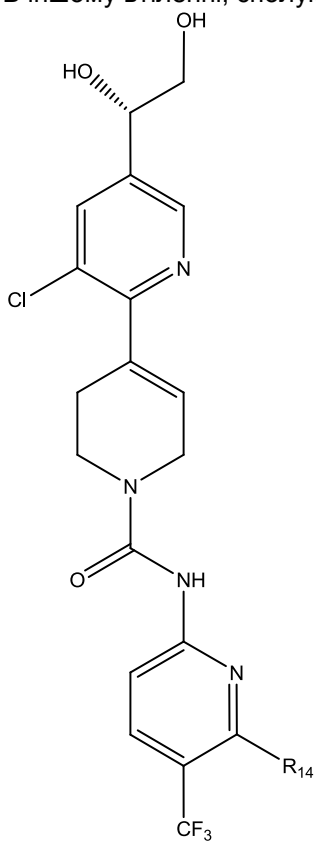
В іншому втіленні, сполукою формули III є



або її фармацевтично прийнятне похідне, де  $R_{14}$  є таким як визначено для сполуки формули

I.

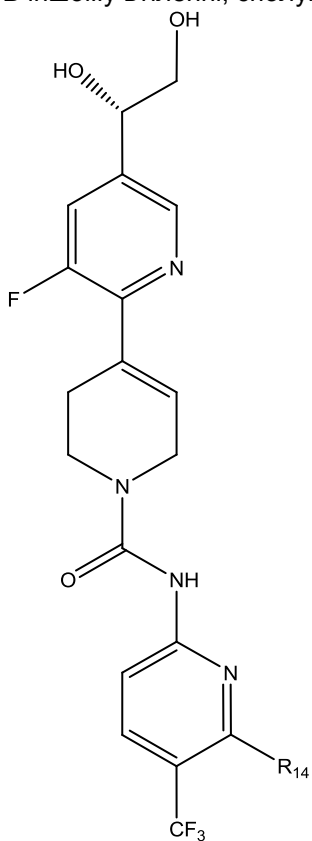
В іншому втіленні, сполукою формули III є



5 або її фармацевтично прийнятне похідне, де  $R_{14}$  є таким як визначено для сполуки формули

I.

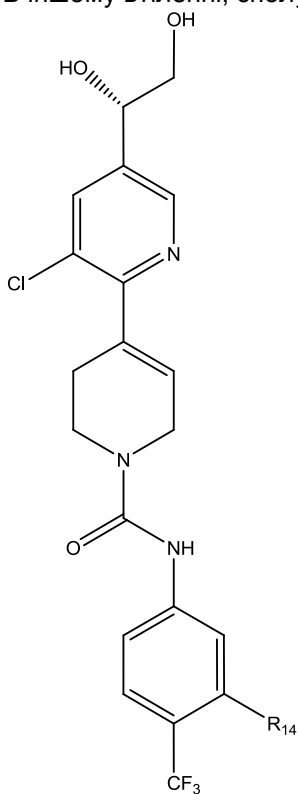
В іншому втіленні, сполукою формули III є



або її фармацевтично прийнятне похідне, де  $R_{14}$  є таким як визначено для сполуки формули

I.

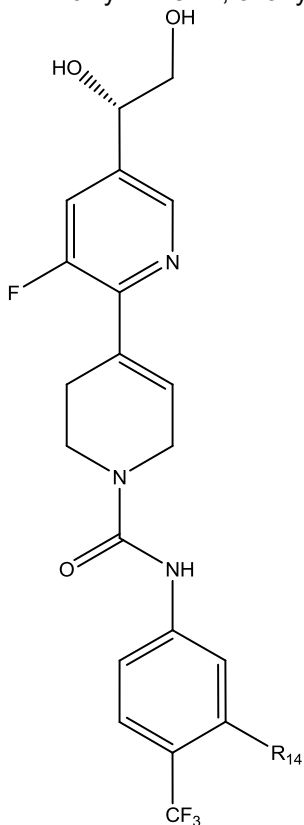
В іншому втіленні, сполукою формули III є



5 або її фармацевтично прийнятне похідне, де  $R_{14}$  є таким як визначено для сполуки формули

I.

В іншому втіленні, сполукою формули III є

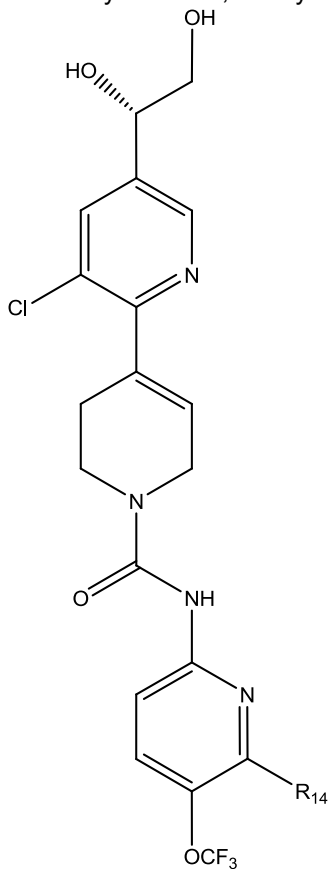


або її фармацевтично прийнятне похідне, де  $R_{14}$  є таким як визначено для сполуки формули

10

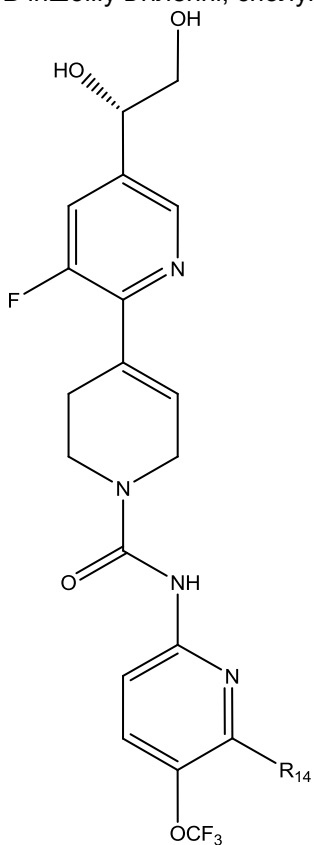
I.

В іншому втіленні, сполукою формули III є



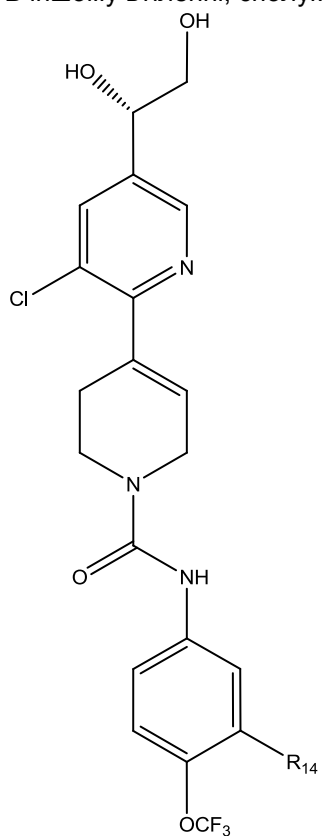
або її фармацевтично прийнятне похідне, де  $R_{14}$  є таким як визначено для сполуки формули

I.  
5 В іншому втіленні, сполукою формули III є

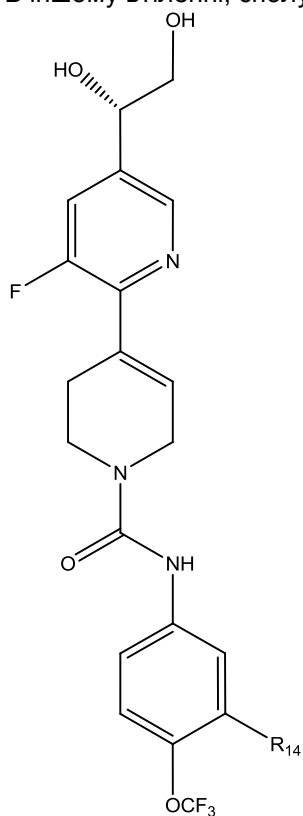


або її фармацевтично прийнятне похідне, де  $R_{14}$  є таким як визначено для сполуки формули

- I. В іншому втіленні, сполукою формули III є

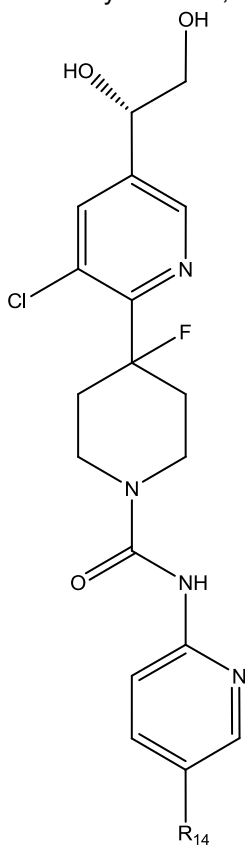


- 5 I. або її фармацевтично прийнятне похідне, де  $R_{14}$  є таким як визначено для сполуки формули III є



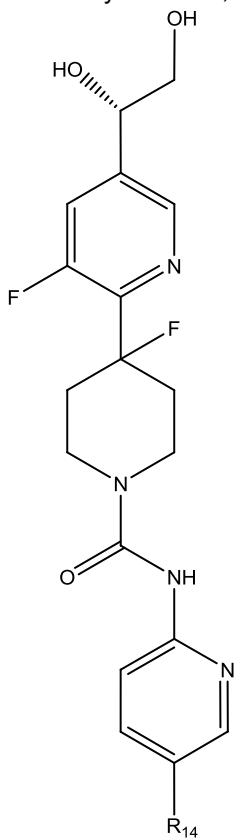
- I. або її фармацевтично прийнятне похідне, де  $R_{14}$  є таким як визначено для сполуки формули III є

В іншому втіленні, сполукою формули III є



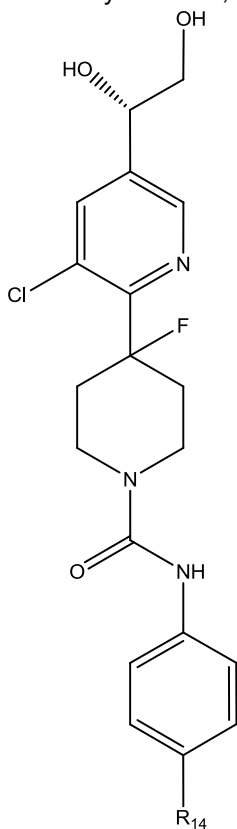
або її фармацевтично прийнятне похідне, де  $R_{14}$  є таким як визначено для сполуки формули

I.  
5 В іншому втіленні, сполукою формули III є

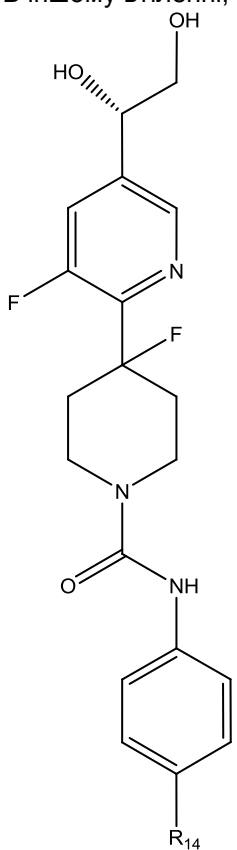


або її фармацевтично прийнятне похідне, де  $R_{14}$  є таким як визначено для сполуки формули

- I. В іншому втіленні, сполукою формули III є



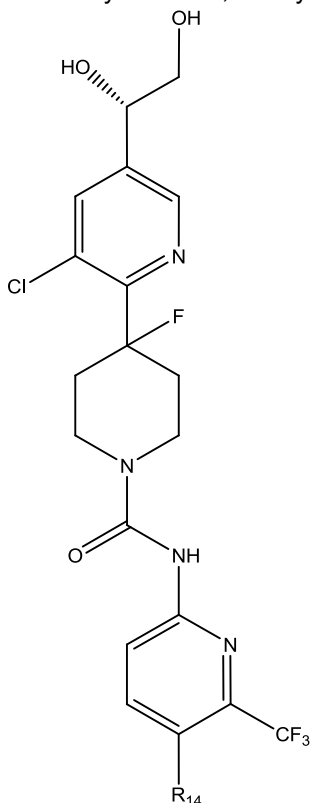
- або її фармацевтично прийнятне похідне, де R<sub>14</sub> є таким як визначено для сполуки формули
- 5 I. В іншому втіленні, сполукою формули III є



або її фармацевтично прийнятне похідне, де  $R_{14}$  є таким як визначено для сполуки формули

I.

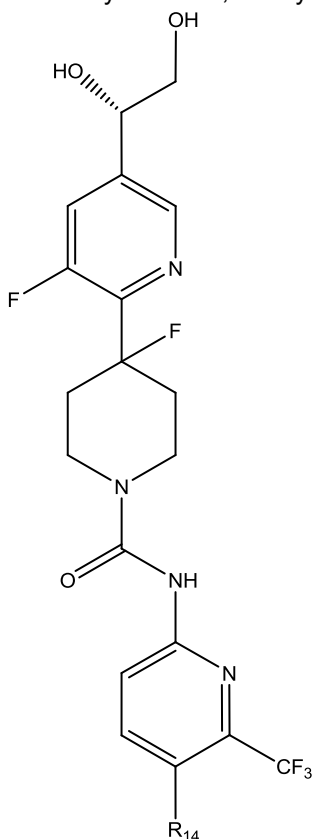
В іншому втіленні, сполукою формули III є



5 або її фармацевтично прийнятне похідне, де  $R_{14}$  є таким як визначено для сполуки формули

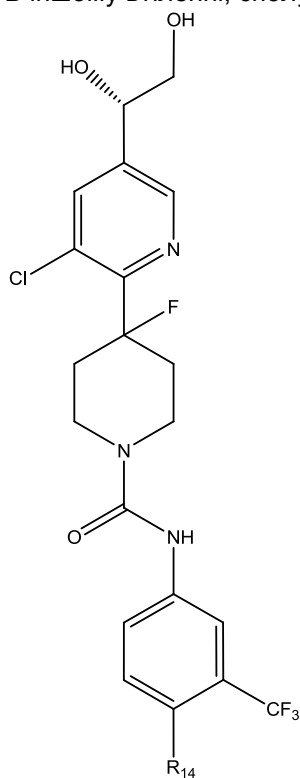
I.

В іншому втіленні, сполукою формули III є

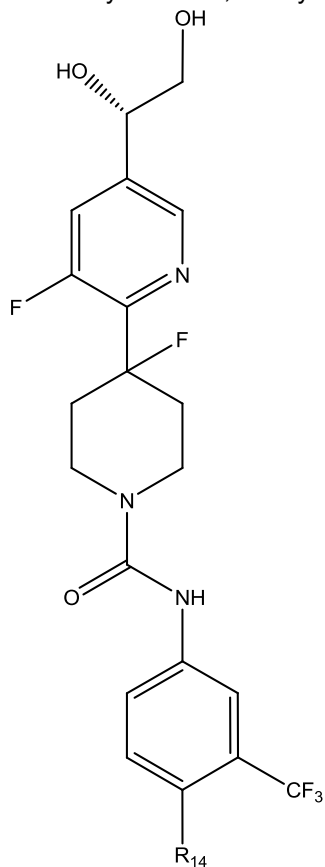


або її фармацевтично прийнятне похідне, де  $R_{14}$  є таким як визначено для сполуки формули

- I. В іншому втіленні, сполукою формули III є

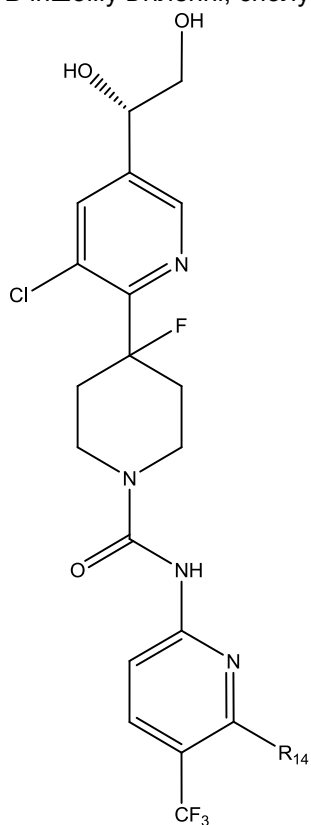


- або її фармацевтично прийнятне похідне, де  $R_{14}$  є таким як визначено для сполуки формули
- 5 I. В іншому втіленні, сполукою формули III є



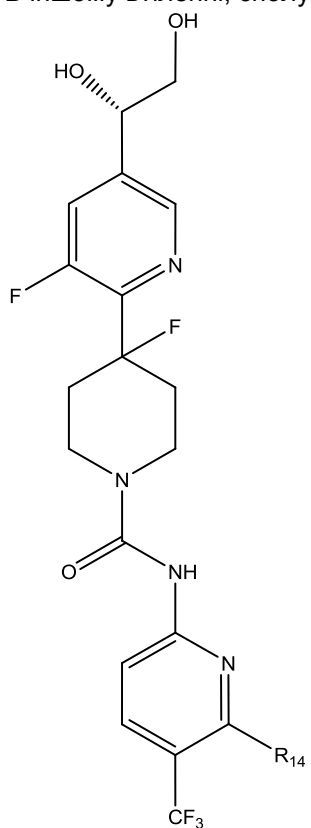
або її фармацевтично прийнятне похідне, де  $R_{14}$  є таким як визначено для сполуки формули

- I. В іншому втіленні, сполукою формули III є



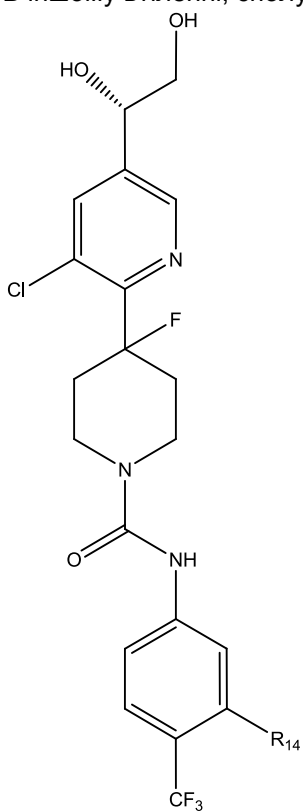
або її фармацевтично прийнятне похідне, де  $R_{14}$  є таким як визначено для сполуки формули

- 5 I. В іншому втіленні, сполукою формули III є

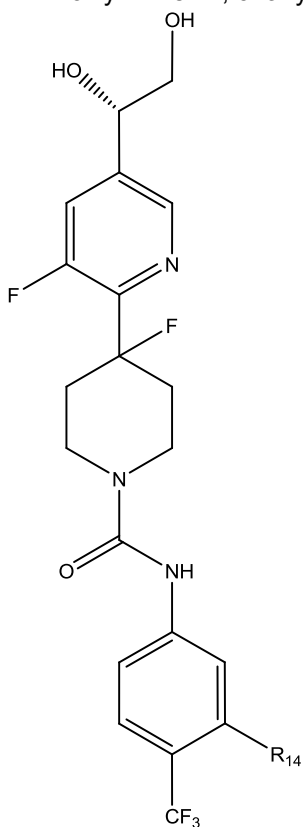


або її фармацевтично прийнятне похідне, де  $R_{14}$  є таким як визначено для сполуки формули

- I. В іншому втіленні, сполукою формули III є

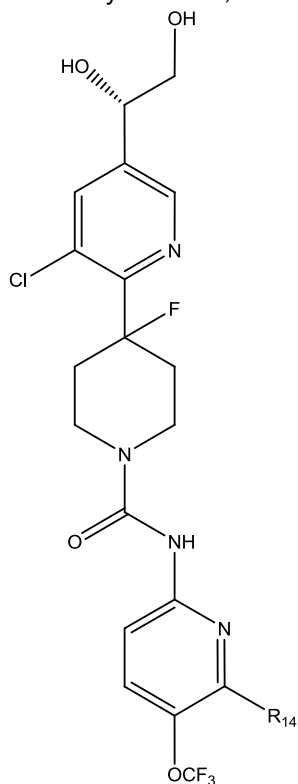


- або її фармацевтично прийнятне похідне, де  $R_{14}$  є таким як визначено для сполуки формули  
5 I. В іншому втіленні, сполукою формули III є



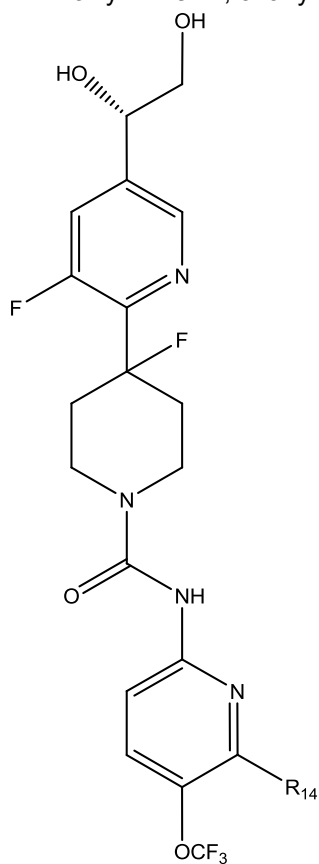
- або її фармацевтично прийнятне похідне, де  $R_{14}$  є таким як визначено для сполуки формули  
I.

В іншому втіленні, сполукою формули III є



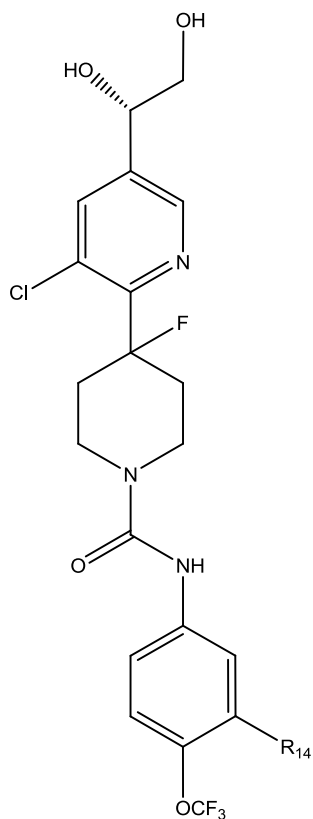
або її фармацевтично прийнятне похідне, де  $R_{14}$  є таким як визначено для сполуки формули

I.  
5 В іншому втіленні, сполукою формули III є



або її фармацевтично прийнятне похідне, де  $R_{14}$  є таким як визначено для сполуки формули

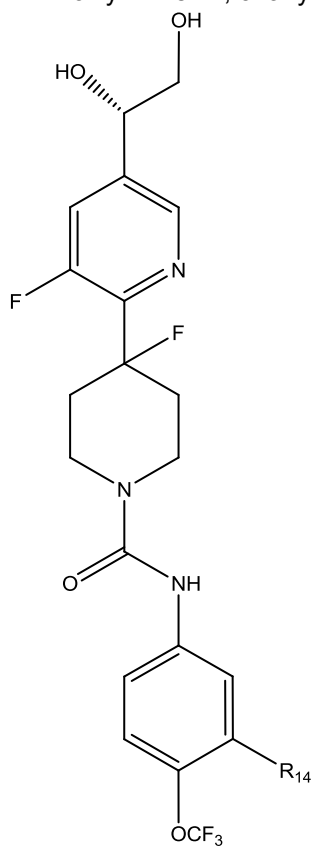
I.  
В іншому втіленні, сполукою формули III є



або її фармацевтично прийнятне похідне, де  $R_{14}$  є таким як визначено для сполуки формули

I.

В іншому втіленні, сполукою формули III є

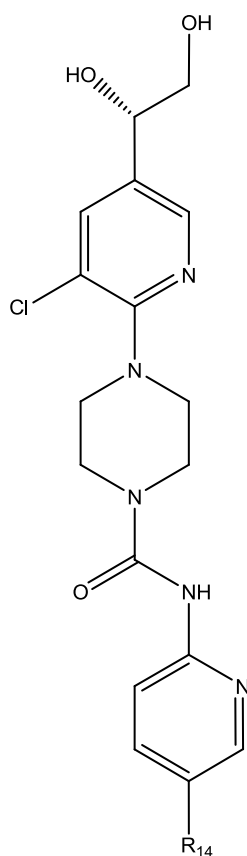


5

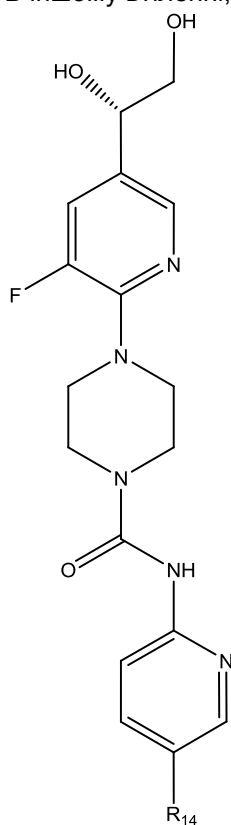
або її фармацевтично прийнятне похідне, де  $R_{14}$  є таким як визначено для сполуки формули

I.

В іншому втіленні, сполукою формули III є

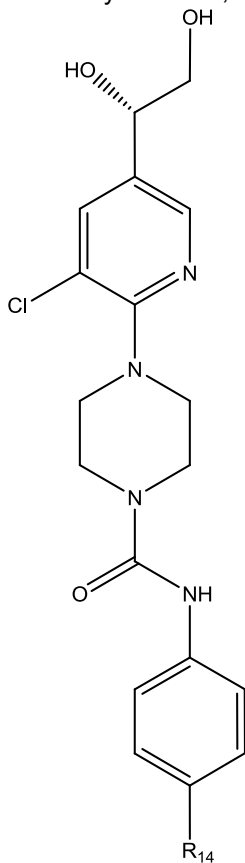


- I. або її фармацевтично прийнятне похідне, де R<sub>14</sub> є таким як визначено для сполуки формули I.  
 В іншому втіленні, сполукою формули III є



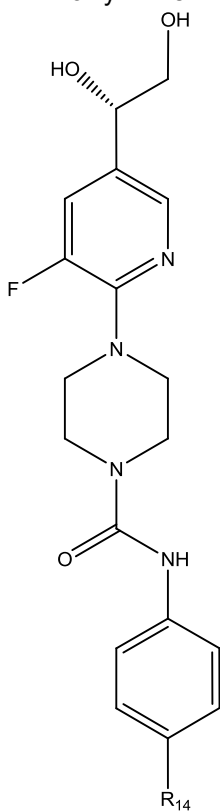
- 5 I. або її фармацевтично прийнятне похідне, де R<sub>14</sub> є таким як визначено для сполуки формули I.

В іншому втіленні, сполукою формули III є



або її фармацевтично прийнятне похідне, де  $R_{14}$  є таким як визначено для сполуки формули

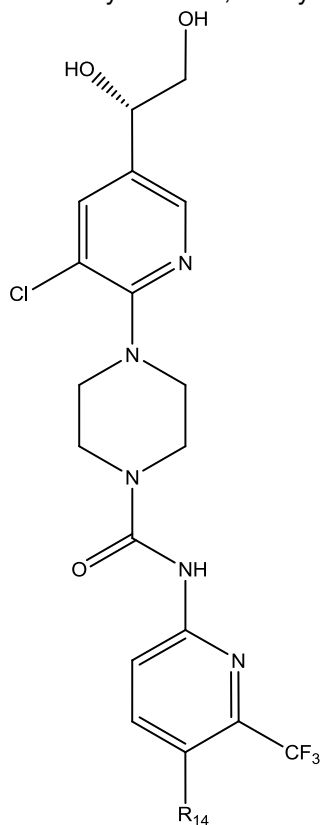
- I.  
5 В іншому втіленні, сполукою формули III є



або її фармацевтично прийнятне похідне, де  $R_{14}$  є таким як визначено для сполуки формули

I.

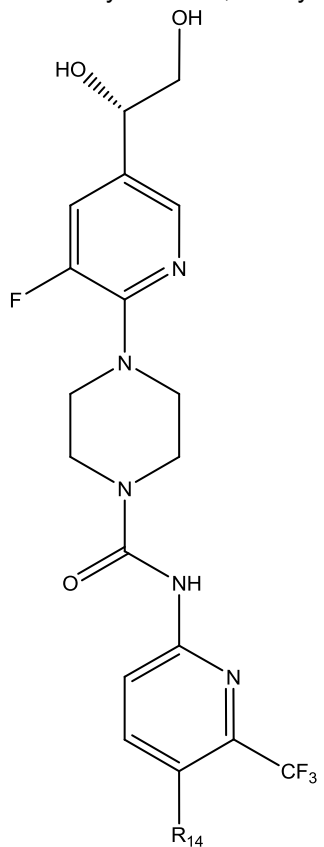
В іншому втіленні, сполукою формули III є



або її фармацевтично прийнятне похідне, де R<sub>14</sub> є таким як визначено для сполуки формули

I.

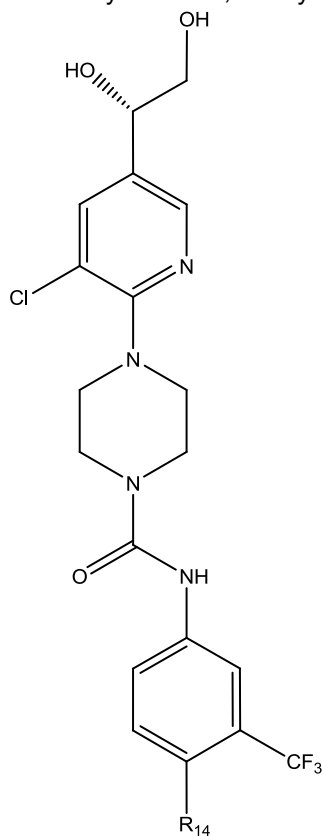
5 В іншому втіленні, сполукою формули III є



або її фармацевтично прийнятне похідне, де R<sub>14</sub> є таким як визначено для сполуки формули

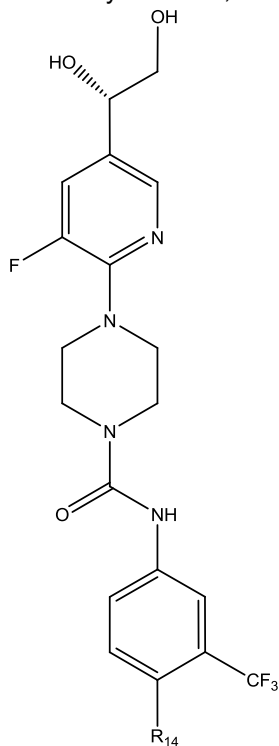
I.

В іншому втіленні, сполукою формули III є



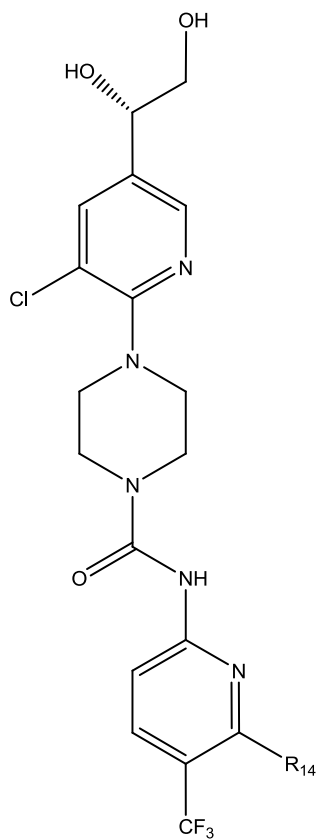
або її фармацевтично прийнятне похідне, де  $R_{14}$  є таким як визначено для сполуки формули

- I.  
5 В іншому втіленні, сполукою формули III є

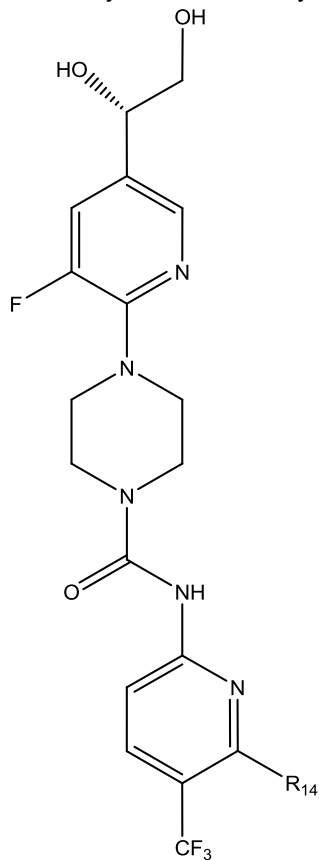


або її фармацевтично прийнятне похідне, де  $R_{14}$  є таким як визначено для сполуки формули

- I.  
В іншому втіленні, сполукою формули III є

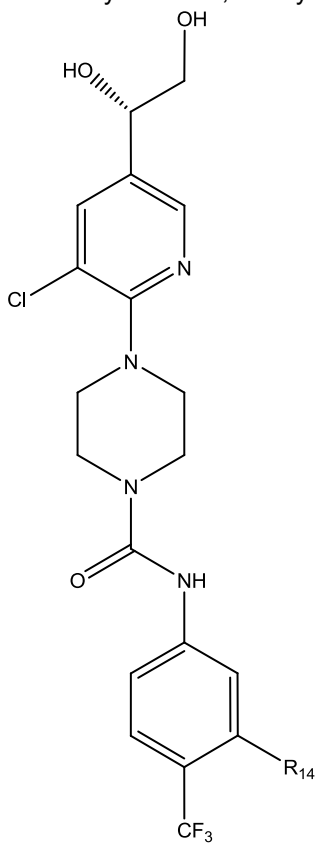


- I. або її фармацевтично прийнятне похідне, де  $R_{14}$  є таким як визначено для сполуки формули
- В іншому втіленні, сполукою формули III є



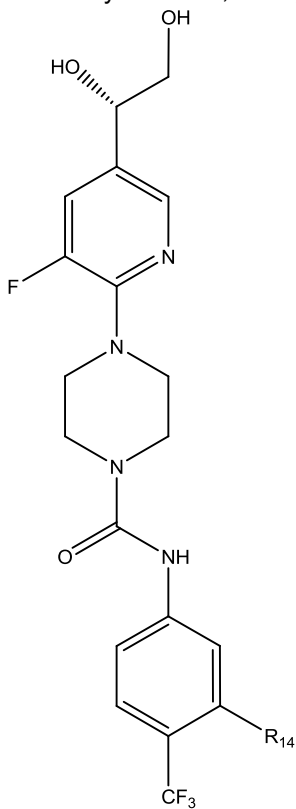
- 5 I. або її фармацевтично прийнятне похідне, де  $R_{14}$  є таким як визначено для сполуки формули

В іншому втіленні, сполукою формули III є



або її фармацевтично прийнятне похідне, де  $R_{14}$  є таким як визначено для сполуки формули

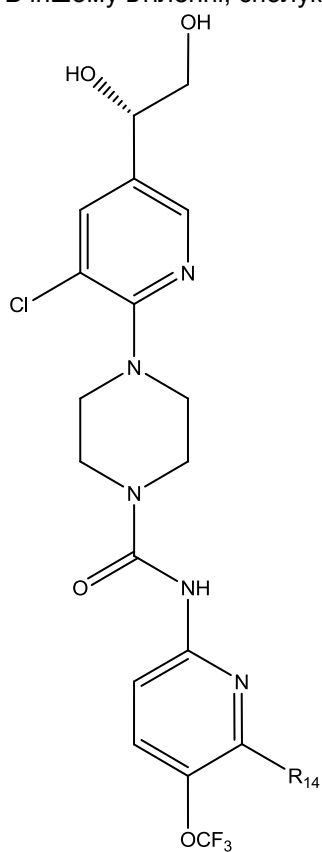
I.  
5 В іншому втіленні, сполукою формули III є



або її фармацевтично прийнятне похідне, де  $R_{14}$  є таким як визначено для сполуки формули

I.

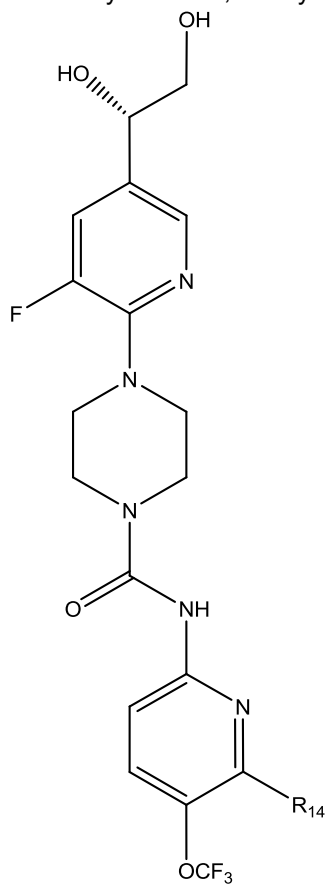
В іншому втіленні, сполукою формули III є



або її фармацевтично прийнятне похідне, де R<sub>14</sub> є таким як визначено для сполуки формули

I.

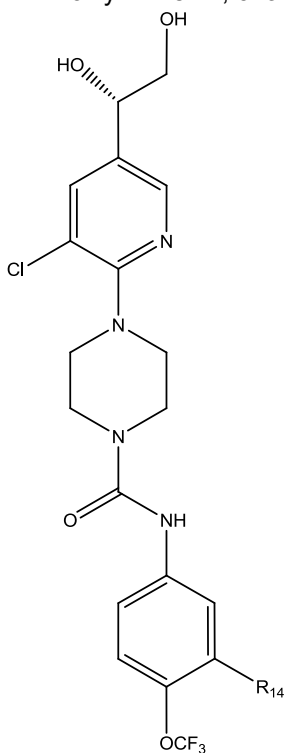
5 В іншому втіленні, сполукою формули III є



або її фармацевтично прийнятне похідне, де  $R_{14}$  є таким як визначено для сполуки формули

I.

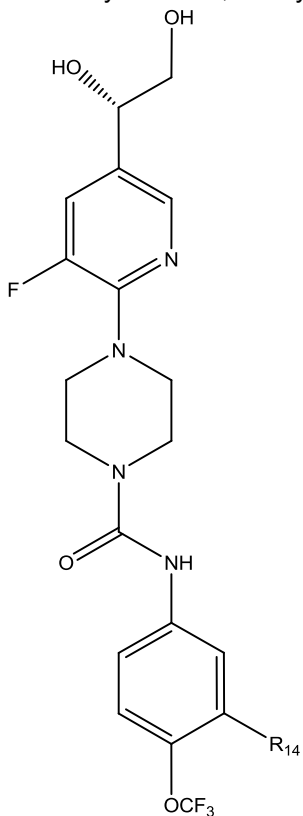
В іншому втіленні, сполукою формули III є



5 або її фармацевтично прийнятне похідне, де  $R_{14}$  є таким як визначено для сполуки формули

I.

В іншому втіленні, сполукою формули III є

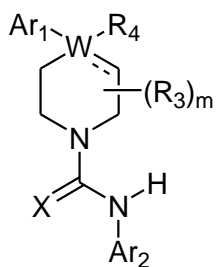


або її фармацевтично прийнятне похідне, де  $R_{14}$  є таким як визначено для сполуки формули

10

I.

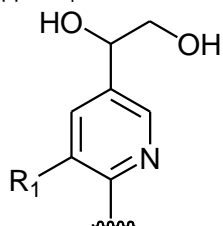
В іншому втіленні, винахід охоплює сполуки формули III.4:



(III.4)

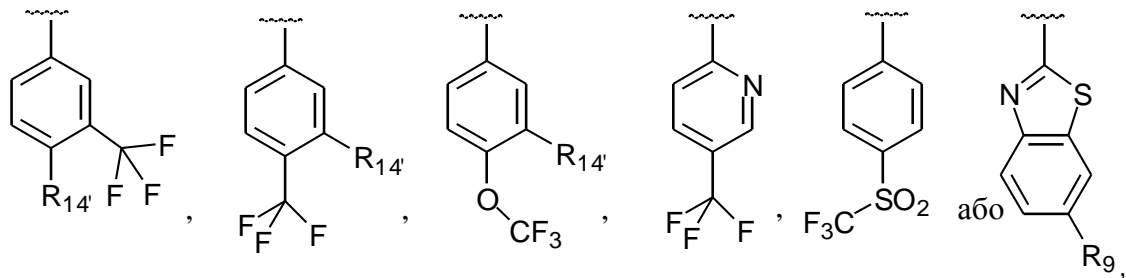
або її фармацевтично прийнятну сіль, де пунктирна лінія, W, X, Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, і m є такими як визначено вище для сполуки формули I.4,

5 де Ar<sub>1</sub> є:



R<sub>1</sub> є -Cl, -F, або -CF<sub>3</sub>;

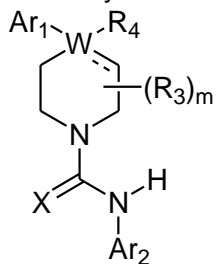
де Ar<sub>2</sub> є:



10 R<sub>14'</sub> є -H, -Cl, -F, -Br, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, або -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

R<sub>9</sub> є -Cl, F, або CH<sub>3</sub>.

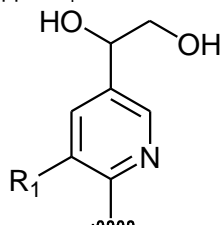
В іншому втіленні, винахід охоплює сполуки формули III.3:



(III.3)

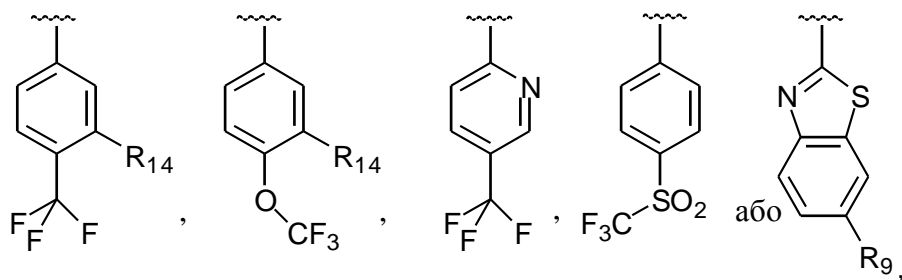
15 або її фармацевтично прийнятну сіль, де пунктирна лінія, W, X, Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, і m є такими як визначено вище для сполуки формули I.3,

де Ar<sub>1</sub> є:



R<sub>1</sub> є -Cl, -F, або -CF<sub>3</sub>;

20 де Ar<sub>2</sub> є:



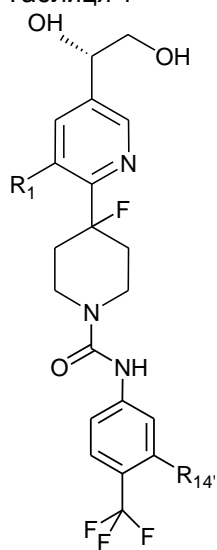
R<sub>14</sub> є -Cl, -F, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, або -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

R<sub>9</sub> є -Cl, F, або CH<sub>3</sub>.

Ілюстративні сполуки формули III приведені нижче в Таблицях 1-30:

5

Таблиця 1



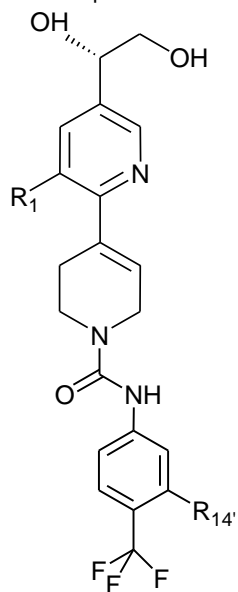
(IIIa)

і її фармацевтично прийнятні похідні, де:

10

Сполука	R <sub>1</sub>	R <sub>14'</sub>
AAA	-Cl	-Cl
AAB	-Cl	-F
AAC	-Cl	-OCH <sub>3</sub>
AAD	-Cl	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
AAE	-F	-Cl
AAF	-F	-F
AAG	-F	-OCH <sub>3</sub>
AAH	-F	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
AAI	-CF <sub>3</sub>	-Cl
AAJ	-CF <sub>3</sub>	-F
AAK	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
AAL	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

Таблиця 2



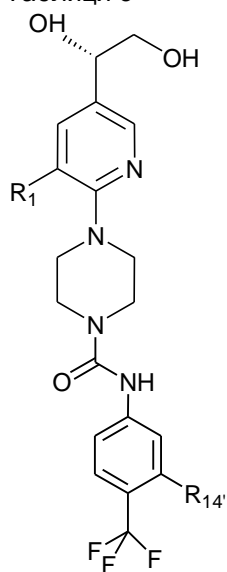
(IIIb)

і її фармацевтично прийнятні похідні, де:

5

Сполука	R <sub>1</sub>	R <sub>14'</sub>
AAM	-Cl	-Cl
AAN	-Cl	-F
AAO	-Cl	-OCH <sub>3</sub>
AAP	-Cl	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
AAQ	-F	-Cl
AAR	-F	-F
AAS	-F	-OCH <sub>3</sub>
AAT	-F	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
AAU	-CF <sub>3</sub>	-Cl
AAV	-CF <sub>3</sub>	-F
AAW	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
AAX	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

Таблиця 3



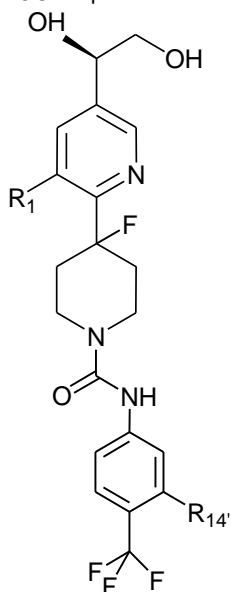
(IIIc)

і її фармацевтично прийнятні похідні, де:

10

Сполука	R <sub>1</sub>	R <sub>14'</sub>
AAY	-Cl	-Cl
AAZ	-Cl	-F
ABA	-Cl	-OCH <sub>3</sub>
ABB	-Cl	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
ABC	-F	-Cl
ABD	-F	-F
ABE	-F	-OCH <sub>3</sub>
ABF	-F	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
ABG	-CF <sub>3</sub>	-Cl
ABH	-CF <sub>3</sub>	-F
ABI	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
ABJ	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

Таблиця 4



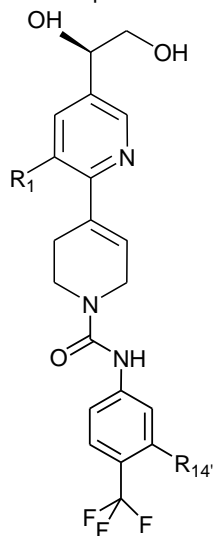
5

(IIIId)

і її фармацевтично прийнятні похідні, де:

Сполука	R <sub>1</sub>	R <sub>14'</sub>
ABK	-Cl	-Cl
ABL	-Cl	-F
ABM	-Cl	-OCH <sub>3</sub>
ABN	-Cl	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
ABO	-F	-Cl
ABP	-F	-F
ABQ	-F	-OCH <sub>3</sub>
ABR	-F	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
ABS	-CF <sub>3</sub>	-Cl
ABT	-CF <sub>3</sub>	-F
ABU	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
ABV	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

Таблиця 5



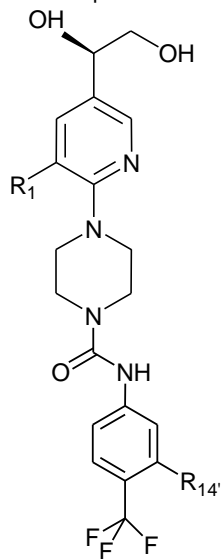
(IIIe)

і її фармацевтично прийнятні похідні, де:

5

Сполука	R <sub>1</sub>	R <sub>14'</sub>
ABW	-Cl	-Cl
ABX	-Cl	-F
ABY	-Cl	-OCH <sub>3</sub>
ABZ	-Cl	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
ACA	-F	-Cl
ACB	-F	-F
ACC	-F	-OCH <sub>3</sub>
ACD	-F	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
ACE	-CF <sub>3</sub>	-Cl
ACF	-CF <sub>3</sub>	-F
ACG	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
ACH	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

Таблиця 6



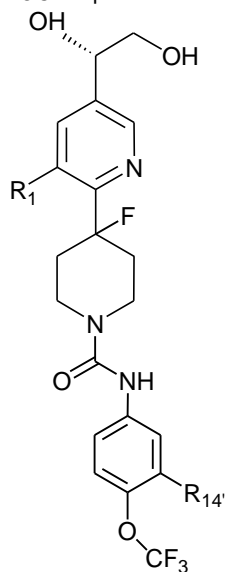
(IIIIf)

і її фармацевтично прийнятні похідні, де:

10

Сполука	R <sub>1</sub>	R <sub>14'</sub>
ACI	-Cl	-Cl
ACJ	-Cl	-F
ACK	-Cl	-OCH <sub>3</sub>
ACL	-Cl	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
ACM	-F	-Cl
ACN	-F	-F
ACO	-F	-OCH <sub>3</sub>
ACP	-F	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
ACQ	-CF <sub>3</sub>	-Cl
ACR	-CF <sub>3</sub>	-F
ACS	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
ACT	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

Таблиця 7



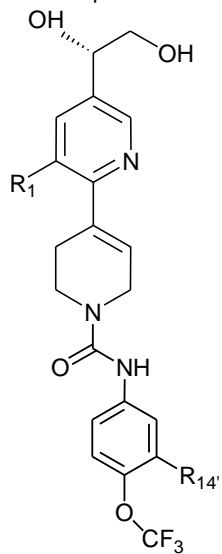
5

(IIIg)

і її фармацевтично прийнятні похідні, де:

Сполука	R <sub>1</sub>	R <sub>14'</sub>
BAA	-Cl	-CH <sub>3</sub>
BAB	-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
BAC	-Cl	-Cl
BAD	-F	-CH <sub>3</sub>
BAE	-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
BAF	-F	-Cl
BAG	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
BAH	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
BAI	-CF <sub>3</sub>	-Cl

Таблиця 8



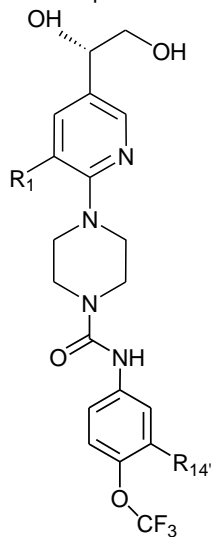
(IIIh)

і її фармацевтично прийнятні похідні, де:

5

Сполука	$R_1$	$R_{14'}$
BAJ	-Cl	-CH <sub>3</sub>
BAK	-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
BAL	-Cl	-Cl
BAM	-F	-CH <sub>3</sub>
BAN	-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
BAO	-F	-Cl
BAP	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
BAQ	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
BAR	-CF <sub>3</sub>	-Cl

Таблиця 9



(IIIi)

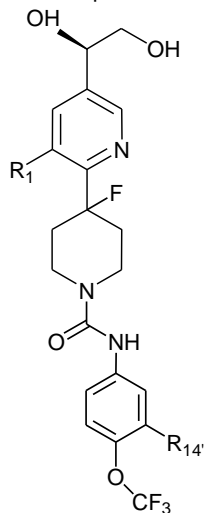
і її фармацевтично прийнятні похідні, де:

10

Сполука	$R_1$	$R_{14'}$
BAS	-Cl	-CH <sub>3</sub>
BAT	-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
BAU	-Cl	-Cl
BAV	-F	-CH <sub>3</sub>

BAW	-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
BAX	-F	-Cl
BAY	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
BAZ	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
BBA	-CF <sub>3</sub>	-Cl

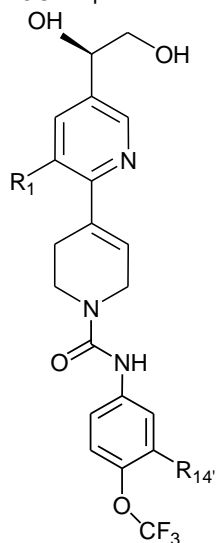
Таблиця 10



(IIIj)  
і її фармацевтично прийнятні похідні, де:

Сполука	R <sub>1</sub>	R <sub>14'</sub>
BBB	-Cl	-CH <sub>3</sub>
BBC	-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
BBD	-Cl	-Cl
BBE	-F	-CH <sub>3</sub>
BBF	-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
BBG	-F	-Cl
BBH	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
BBI	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
BBJ	-CF <sub>3</sub>	-Cl

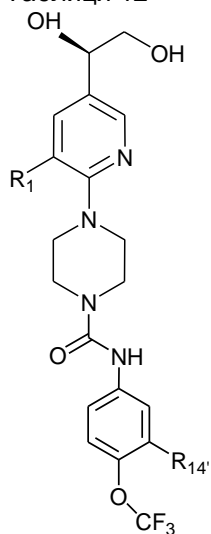
Таблиця 11



(IIIk)  
і її фармацевтично прийнятні похідні, де:

Сполука	R <sub>1</sub>	R <sub>14'</sub>
BBK	-Cl	-CH <sub>3</sub>
BBL	-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
BBM	-Cl	-Cl
BBN	-F	-CH <sub>3</sub>
BBO	-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
BBP	-F	-Cl
BBQ	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
BBR	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
BBS	-CF <sub>3</sub>	-Cl

Таблиця 12



5

(III)

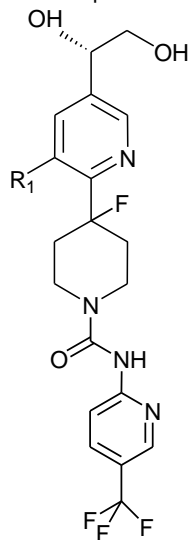
і її фармацевтично прийнятні похідні, де:

Сполука	R <sub>1</sub>	R <sub>14'</sub>
BBT	-Cl	-CH <sub>3</sub>
BBU	-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
BBV	-Cl	-Cl
BBW	-F	-CH <sub>3</sub>
BBX	-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
BBY	-F	-Cl
BBZ	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
BCA	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
BCB	-CF <sub>3</sub>	-Cl

В інших втіленнях, замісник R<sub>14'</sub> Таблиць 1-12 може бути H.

10

Таблиця 13



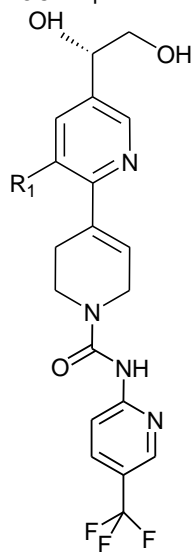
(III m)

і її фармацевтично прийнятні похідні, де:

5

Сполука	R <sub>1</sub>
CAA	-Cl
CAB	-F
CAC	-CF <sub>3</sub>

Таблиця 14



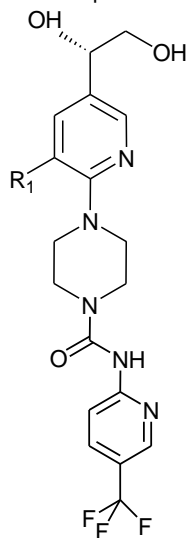
(III n)

і її фармацевтично прийнятні похідні, де:

10

Сполука	R <sub>1</sub>
CAD	-Cl
CAE	-F
CAF	-CF <sub>3</sub>

Таблиця 15



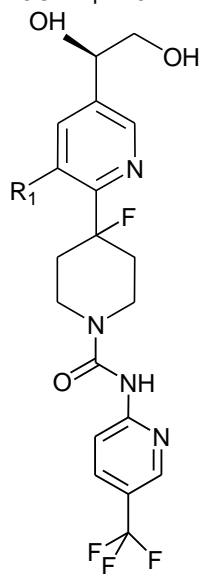
(IIIo)

і її фармацевтично прийнятні похідні, де:

5

Сполука	$R_1$
CAG	-Cl
CAH	-F
CAI	-CF <sub>3</sub>

Таблиця 16



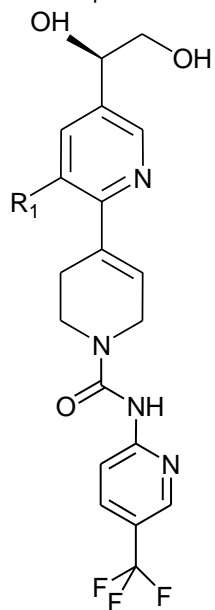
(IIIp)

і її фармацевтично прийнятні похідні, де:

10

Сполука	$R_1$
CAJ	-Cl
CAK	-F
CAL	-CF <sub>3</sub>

Таблиця 17



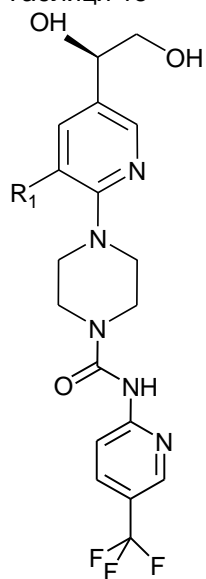
(IIIq)

і її фармацевтично прийнятні похідні, де:

5

Сполука	R <sub>1</sub>
CAM	-Cl
CAN	-F
CAO	-CF <sub>3</sub>

Таблиця 18



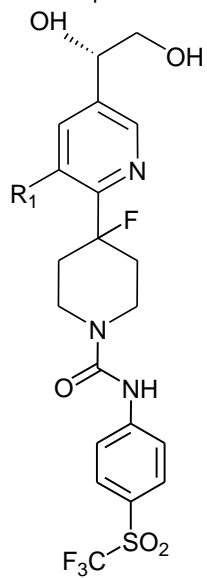
(IIIr)

і її фармацевтично прийнятні похідні, де:

10

Сполука	R <sub>1</sub>
CAP	-Cl
CAQ	-F
CAR	-CF <sub>3</sub>

Таблиця 19

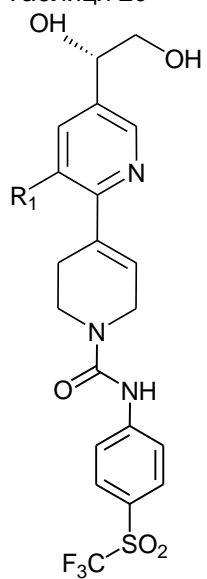
(III<sub>s</sub>)

і її фармацевтично прийнятні похідні, де:

5

Сполука	R <sub>1</sub>
DAA	-Cl
DAB	-F
DAC	-CF <sub>3</sub>

Таблиця 20

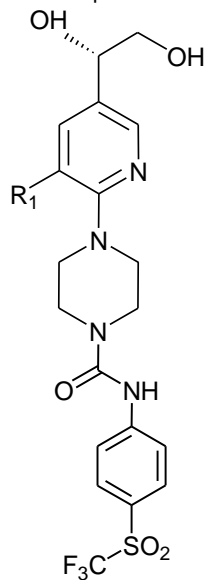
(III<sub>t</sub>)

і її фармацевтично прийнятні похідні, де:

10

Сполука	R <sub>1</sub>
DAD	-Cl
DAE	-F
DAF	-CF <sub>3</sub>

Таблиця 21



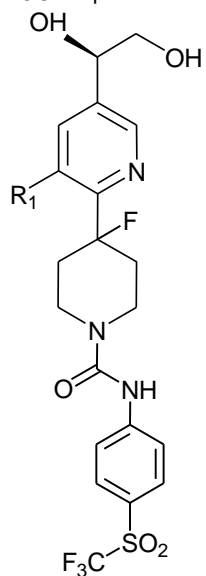
(IIIu)

і її фармацевтично прийнятні похідні, де:

5

Сполука	$R_1$
DAG	-Cl
DAH	-F
DAI	-CF <sub>3</sub>

Таблиця 22



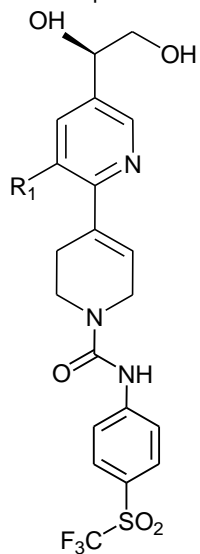
(IIv)

і її фармацевтично прийнятні похідні, де:

10

Сполука	$R_1$
DAJ	-Cl
DAK	-F
DAL	-CF <sub>3</sub>

Таблиця 23



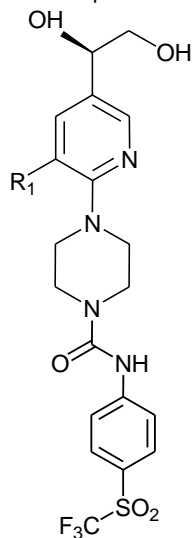
(IIIw)

і її фармацевтично прийнятні похідні, де:

5

Сполука	$R_1$
DAM	-Cl
DAN	-F
DAO	-CF <sub>3</sub>

Таблиця 24



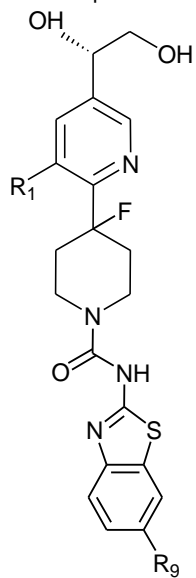
(IIx)

і її фармацевтично прийнятні похідні, де:

10

Сполука	$R_1$
DAP	-Cl
DAQ	-F
DAR	-CF <sub>3</sub>

Таблиця 25



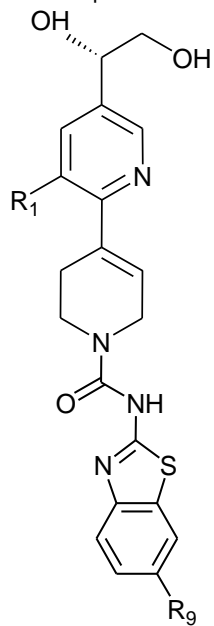
(IIIy)

і її фармацевтично прийнятні похідні, де:

5

Сполука	R <sub>1</sub>	R <sub>9</sub>
EAA	-Cl	-Cl
EAB	-Cl	-F
EAC	-Cl	-CH <sub>3</sub>
EAD	-F	-Cl
EAE	-F	-F
EAF	-F	-CH <sub>3</sub>
EAG	-CF <sub>3</sub>	-Cl
EAH	-CF <sub>3</sub>	-F
EAI	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>

Таблиця 26



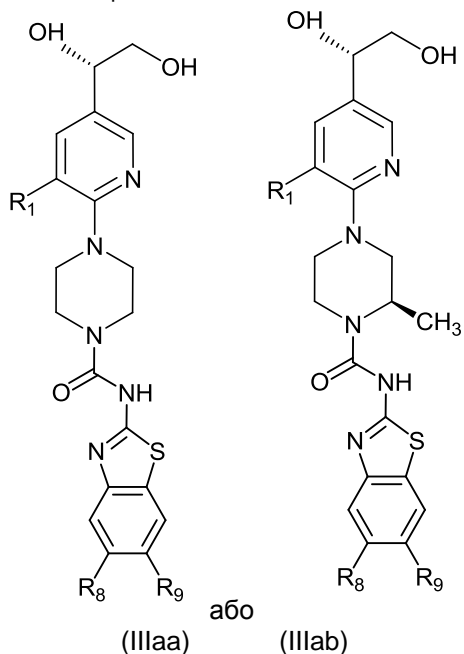
(IIIz)

і її фармацевтично прийнятні похідні, де:

10

Сполука	R <sub>1</sub>	R <sub>9</sub>
EAJ	-Cl	-Cl
EAK	-Cl	-F
EAL	-Cl	-CH <sub>3</sub>
EAM	-F	-Cl
EAN	-F	-F
EAO	-F	-CH <sub>3</sub>
EAP	-CF <sub>3</sub>	-Cl
EAQ	-CF <sub>3</sub>	-F
EAR	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>

Таблиця 27



і її фармацевтично прийнятні похідні, де:

5

Сполука	R <sub>1</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>
EAS1 aa або ab	-Cl	-H	-H
EAS2 aa або ab	-Cl	-H	-Cl
EAS3 aa або ab	-Cl	-H	-Br
EAS4 aa або ab	-Cl	-H	-F
EAS5 aa або ab	-Cl	-H	-CH <sub>3</sub>
EAS6 aa або ab	-Cl	-H	-OCH <sub>3</sub>
EAS7 aa або ab	-Cl	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EAS8 aa або ab	-Cl	-H	-CF <sub>3</sub>
EAS9 aa або ab	-Cl	-H	-OCF <sub>3</sub>
EAS10 aa або ab	-Cl	-H	ізо-пропіл
EAS11 aa або ab	-Cl	-H	трет-бутил
EAS12 aa або ab	-Cl	-Cl	-H
EAS13 aa або ab	-Cl	-Cl	-Cl
EAS14 aa або ab	-Cl	-Cl	-Br
EAS15 aa або ab	-Cl	-Cl	-F
EAS16 aa або ab	-Cl	-Cl	-CH <sub>3</sub>
EAS17 aa або ab	-Cl	-Cl	-OCH <sub>3</sub>
EAS18 aa або ab	-Cl	-Cl	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EAS19 aa або ab	-Cl	-Cl	-CF <sub>3</sub>
EAS20 aa або ab	-Cl	-Cl	-OCF <sub>3</sub>
EAS21 aa або ab	-Cl	-Cl	ізо-пропіл
EAS22 aa або ab	-Cl	-Cl	трет-бутил

Сполука	R <sub>1</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>
EAS23 aa або ab	-Cl	-Br	-H
EAS24 aa або ab	-Cl	-Br	-Cl
EAS25 aa або ab	-Cl	-Br	-Br
EAS26 aa або ab	-Cl	-Br	-F
EAS27 aa або ab	-Cl	-Br	-CH <sub>3</sub>
EAS28 aa або ab	-Cl	-Br	-OCH <sub>3</sub>
EAS29 aa або ab	-Cl	-Br	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EAS30 aa або ab	-Cl	-Br	-CF <sub>3</sub>
EAS31 aa або ab	-Cl	-Br	-OCF <sub>3</sub>
EAS32 aa або ab	-Cl	-Br	ізо-пропіл
EAS33 aa або ab	-Cl	-Br	трет-бутил
EAS34 aa або ab	-Cl	-F	-H
EAS35 aa або ab	-Cl	-F	-Cl
EAS36 aa або ab	-Cl	-F	-Br
EAS37 aa або ab	-Cl	-F	-F
EAS38 aa або ab	-Cl	-F	-CH <sub>3</sub>
EAS39 aa або ab	-Cl	-F	-OCH <sub>3</sub>
EAS40 aa або ab	-Cl	-F	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EAS41 aa або ab	-Cl	-F	-CF <sub>3</sub>
EAS42 aa або ab	-Cl	-F	-OCF <sub>3</sub>
EAS43 aa або ab	-Cl	-F	ізо-пропіл
EAS44 aa або ab	-Cl	-F	трет-бутил
EAS45 aa або ab	-Cl	-CH <sub>3</sub>	-H
EAS46 aa або ab	-Cl	-CH <sub>3</sub>	-Cl
EAS47 aa або ab	-Cl	-CH <sub>3</sub>	-Br
EAS48 aa або ab	-Cl	-CH <sub>3</sub>	-F
EAS49 aa або ab	-Cl	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
EAS50 aa або ab	-Cl	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
EAS51 aa або ab	-Cl	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EAS52 aa або ab	-Cl	-CH <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>
EAS53 aa або ab	-Cl	-CH <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>
EAS54 aa або ab	-Cl	-CH <sub>3</sub>	ізо-пропіл
EAS55 aa або ab	-Cl	-CH <sub>3</sub>	трет-бутил
EAS56 aa або ab	-Cl	-OCH <sub>3</sub>	-H
EAS57 aa або ab	-Cl	-OCH <sub>3</sub>	-Cl
EAS58 aa або ab	-Cl	-OCH <sub>3</sub>	-Br
EAS59 aa або ab	-Cl	-OCH <sub>3</sub>	-F
EAS60 aa або ab	-Cl	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
EAS61 aa або ab	-Cl	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
EAS62 aa або ab	-Cl	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EAS63 aa або ab	-Cl	-OCH <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>
EAS64 aa або ab	-Cl	-OCH <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>
EAS65 aa або ab	-Cl	-OCH <sub>3</sub>	ізо-пропіл
EAS66 aa або ab	-Cl	-OCH <sub>3</sub>	трет-бутил
EAS67 aa або ab	-Cl	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
EAS68 aa або ab	-Cl	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-Cl
EAS69 aa або ab	-Cl	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-Br
EAS70 aa або ab	-Cl	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-F
EAS71 aa або ab	-Cl	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
EAS72 aa або ab	-Cl	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
EAS73 aa або ab	-Cl	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EAS74 aa або ab	-Cl	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>
EAS75 aa або ab	-Cl	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>
EAS76 aa або ab	-Cl	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	ізо-пропіл
EAS77 aa або ab	-Cl	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	трет-бутил
EAS78 aa або ab	-Cl	-CF <sub>3</sub>	-H
EAS79 aa або ab	-Cl	-CF <sub>3</sub>	-Cl

Сполука	R <sub>1</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>
EAS80 aa або ab	-Cl	-CF <sub>3</sub>	-Br
EAS81 aa або ab	-Cl	-CF <sub>3</sub>	-F
EAS82 aa або ab	-Cl	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
EAS83 aa або ab	-Cl	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
EAS84 aa або ab	-Cl	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EAS85 aa або ab	-Cl	-CF <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>
EAS86 aa або ab	-Cl	-CF <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>
EAS87 aa або ab	-Cl	-CF <sub>3</sub>	ізо-пропіл
EAS88 aa або ab	-Cl	-CF <sub>3</sub>	трет-бутил
EAS89 aa або ab	-Cl	-OCF <sub>3</sub>	-H
EAS90 aa або ab	-Cl	-OCF <sub>3</sub>	-Cl
EAS91 aa або ab	-Cl	-OCF <sub>3</sub>	-Br
EAS92 aa або ab	-Cl	-OCF <sub>3</sub>	-F
EAS93 aa або ab	-Cl	-OCF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
EAS94 aa або ab	-Cl	-OCF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
EAS95 aa або ab	-Cl	-OCF <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EAS96 aa або ab	-Cl	-OCF <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>
EAS97 aa або ab	-Cl	-OCF <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>
EAS98 aa або ab	-Cl	-OCF <sub>3</sub>	ізо-пропіл
EAS99 aa або ab	-Cl	-OCF <sub>3</sub>	трет-бутил
EAS100 aa або ab	-Cl	ізо-пропіл	-H
EAS101 aa або ab	-Cl	ізо-пропіл	-Cl
EAS102 aa або ab	-Cl	ізо-пропіл	-Br
EAS103 aa або ab	-Cl	ізо-пропіл	-F
EAS104 aa або ab	-Cl	ізо-пропіл	-CH <sub>3</sub>
EAS105 aa або ab	-Cl	ізо-пропіл	-OCH <sub>3</sub>
EAS106 aa або ab	-Cl	ізо-пропіл	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EAS107 aa або ab	-Cl	ізо-пропіл	-CF <sub>3</sub>
EAS108 aa або ab	-Cl	ізо-пропіл	-OCF <sub>3</sub>
EAS109 aa або ab	-Cl	ізо-пропіл	ізо-пропіл
EAS110 aa або ab	-Cl	ізо-пропіл	трет-бутил
EAS111 aa або ab	-Cl	трет-бутил	-H
EAS112 aa або ab	-Cl	трет-бутил	-Cl
EAS113 aa або ab	-Cl	трет-бутил	-Br
EAS114 aa або ab	-Cl	трет-бутил	-F
EAS115 aa або ab	-Cl	трет-бутил	-CH <sub>3</sub>
EAS116 aa або ab	-Cl	трет-бутил	-OCH <sub>3</sub>
EAS117 aa або ab	-Cl	трет-бутил	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EAS118 aa або ab	-Cl	трет-бутил	-CF <sub>3</sub>
EAS119 aa або ab	-Cl	трет-бутил	-OCF <sub>3</sub>
EAS120 aa або ab	-Cl	трет-бутил	ізо-пропіл
EAS121 aa або ab	-Cl	трет-бутил	трет-бутил
EAT1 aa або ab	-F	-H	-H
EAT2 aa або ab	-F	-H	-Cl
EAT3 aa або ab	-F	-H	-Br
EAT4 aa або ab	-F	-H	-F
EAT5 aa або ab	-F	-H	-CH <sub>3</sub>
EAT6 aa або ab	-F	-H	-OCH <sub>3</sub>
EAT7 aa або ab	-F	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EAT8 aa або ab	-F	-H	-CF <sub>3</sub>
EAT9 aa або ab	-F	-H	-OCF <sub>3</sub>
EAT10 aa або ab	-F	-H	ізо-пропіл
EAT11 aa або ab	-F	-H	трет-бутил
EAT12 aa або ab	-F	-Cl	-H
EAT13 aa або ab	-F	-Cl	-Cl
EAT14 aa або ab	-F	-Cl	-Br
EAT15 aa або ab	-F	-Cl	-F

Сполука	R <sub>1</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>
EAT16 aa або ab	-F	-Cl	-CH <sub>3</sub>
EAT17 aa або ab	-F	-Cl	-OCH <sub>3</sub>
EAT18 aa або ab	-F	-Cl	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EAT19 aa або ab	-F	-Cl	-CF <sub>3</sub>
EAT20 aa або ab	-F	-Cl	-OCF <sub>3</sub>
EAT21 aa або ab	-F	-Cl	ізо-пропіл
EAT22 aa або ab	-F	-Cl	трет-бутил
EAT23 aa або ab	-F	-Br	-H
EAT24 aa або ab	-F	-Br	-Cl
EAT25 aa або ab	-F	-Br	-Br
EAT26 aa або ab	-F	-Br	-F
EAT27 aa або ab	-F	-Br	-CH <sub>3</sub>
EAT28 aa або ab	-F	-Br	-OCH <sub>3</sub>
EAT29 aa або ab	-F	-Br	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EAT30 aa або ab	-F	-Br	-CF <sub>3</sub>
EAT31 aa або ab	-F	-Br	-OCF <sub>3</sub>
EAT32 aa або ab	-F	-Br	ізо-пропіл
EAT33 aa або ab	-F	-Br	трет-бутил
EAT34 aa або ab	-F	-F	-H
EAT35 aa або ab	-F	-F	-Cl
EAT36 aa або ab	-F	-F	-Br
EAT37 aa або ab	-F	-F	-F
EAT38 aa або ab	-F	-F	-CH <sub>3</sub>
EAT39 aa або ab	-F	-F	-OCH <sub>3</sub>
EAT40 aa або ab	-F	-F	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EAT41 aa або ab	-F	-F	-CF <sub>3</sub>
EAT42 aa або ab	-F	-F	-OCF <sub>3</sub>
EAT43 aa або ab	-F	-F	ізо-пропіл
EAT44 aa або ab	-F	-F	трет-бутил
EAT45 aa або ab	-F	-CH <sub>3</sub>	-H
EAT46 aa або ab	-F	-CH <sub>3</sub>	-Cl
EAT47 aa або ab	-F	-CH <sub>3</sub>	-Br
EAT48 aa або ab	-F	-CH <sub>3</sub>	-F
EAT49 aa або ab	-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
EAT50 aa або ab	-F	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
EAT51 aa або ab	-F	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EAT52 aa або ab	-F	-CH <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>
EAT53 aa або ab	-F	-CH <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>
EAT54 aa або ab	-F	-CH <sub>3</sub>	ізо-пропіл
EAT55 aa або ab	-F	-CH <sub>3</sub>	трет-бутил
EAT56 aa або ab	-F	-OCH <sub>3</sub>	-H
EAT57 aa або ab	-F	-OCH <sub>3</sub>	-Cl
EAT58 aa або ab	-F	-OCH <sub>3</sub>	-Br
EAT59 aa або ab	-F	-OCH <sub>3</sub>	-F
EAT60 aa або ab	-F	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
EAT61 aa або ab	-F	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
EAT62 aa або ab	-F	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EAT63 aa або ab	-F	-OCH <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>
EAT64 aa або ab	-F	-OCH <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>
EAT65 aa або ab	-F	-OCH <sub>3</sub>	ізо-пропіл
EAT66 aa або ab	-F	-OCH <sub>3</sub>	трет-бутил
EAT67 aa або ab	-F	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
EAT68 aa або ab	-F	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-Cl
EAT69 aa або ab	-F	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-Br
EAT70 aa або ab	-F	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-F
EAT71 aa або ab	-F	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
EAT72 aa або ab	-F	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>

Сполука	R <sub>1</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>
EAT73 aa або ab	-F	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EAT74 aa або ab	-F	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>
EAT75 aa або ab	-F	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>
EAT76 aa або ab	-F	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	ізо-пропіл
EAT77 aa або ab	-F	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	трет-бутил
EAT78 aa або ab	-F	-CF <sub>3</sub>	-H
EAT79 aa або ab	-F	-CF <sub>3</sub>	-Cl
EAT80 aa або ab	-F	-CF <sub>3</sub>	-Br
EAT81 aa або ab	-F	-CF <sub>3</sub>	-F
EAT82 aa або ab	-F	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
EAT83 aa або ab	-F	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
EAT84 aa або ab	-F	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EAT85 aa або ab	-F	-CF <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>
EAT86 aa або ab	-F	-CF <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>
EAT87 aa або ab	-F	-CF <sub>3</sub>	ізо-пропіл
EAT88 aa або ab	-F	-CF <sub>3</sub>	трет-бутил
EAT89 aa або ab	-F	-OCF <sub>3</sub>	-H
EAT90 aa або ab	-F	-OCF <sub>3</sub>	-Cl
EAT91 aa або ab	-F	-OCF <sub>3</sub>	-Br
EAT92 aa або ab	-F	-OCF <sub>3</sub>	-F
EAT93 aa або ab	-F	-OCF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
EAT94 aa або ab	-F	-OCF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
EAT95 aa або ab	-F	-OCF <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EAT96 aa або ab	-F	-OCF <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>
EAT97 aa або ab	-F	-OCF <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>
EAT98 aa або ab	-F	-OCF <sub>3</sub>	ізо-пропіл
EAT99 aa або ab	-F	-OCF <sub>3</sub>	трет-бутил
EAT100 aa або ab	-F	ізо-пропіл	-H
EAT101 aa або ab	-F	ізо-пропіл	-Cl
EAT102 aa або ab	-F	ізо-пропіл	-Br
EAT103 aa або ab	-F	ізо-пропіл	-F
EAT104 aa або ab	-F	ізо-пропіл	-CH <sub>3</sub>
EAT105 aa або ab	-F	ізо-пропіл	-OCH <sub>3</sub>
EAT106 aa або ab	-F	ізо-пропіл	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EAT107 aa або ab	-F	ізо-пропіл	-CF <sub>3</sub>
EAT108 aa або ab	-F	ізо-пропіл	-OCF <sub>3</sub>
EAT109 aa або ab	-F	ізо-пропіл	ізо-пропіл
EAT110 aa або ab	-F	ізо-пропіл	трет-бутил
EAT111 aa або ab	-F	трет-бутил	-H
EAT112 aa або ab	-F	трет-бутил	-Cl
EAT113 aa або ab	-F	трет-бутил	-Br
EAT114 aa або ab	-F	трет-бутил	-F
EAT115 aa або ab	-F	трет-бутил	-CH <sub>3</sub>
EAT116 aa або ab	-F	трет-бутил	-OCH <sub>3</sub>
EAT117 aa або ab	-F	трет-бутил	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EAT118 aa або ab	-F	трет-бутил	-CF <sub>3</sub>
EAT119 aa або ab	-F	трет-бутил	-OCF <sub>3</sub>
EAT120 aa або ab	-F	трет-бутил	ізо-пропіл
EAT121 aa або ab	-F	трет-бутил	трет-бутил
EAU1 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-H	-H
EAU2 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-H	-Cl
EAU3 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-H	-Br
EAU4 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-H	-F
EAU5 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>
EAU6 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>
EAU7 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EAU8 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-H	-CF <sub>3</sub>

Сполука	R <sub>1</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>
EAU9 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-H	-OCF <sub>3</sub>
EAU10 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-H	ізо-пропіл
EAU11 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-H	трет-бутил
EAU12 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-Cl	-H
EAU13 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-Cl	-Cl
EAU14 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-Cl	-Br
EAU15 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-Cl	-F
EAU16 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-Cl	-CH <sub>3</sub>
EAU17 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-Cl	-OCH <sub>3</sub>
EAU18 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-Cl	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EAU19 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-Cl	-CF <sub>3</sub>
EAU20 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-Cl	-OCF <sub>3</sub>
EAU21 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-Cl	ізо-пропіл
EAU22 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-Cl	трет-бутил
EAU23 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-Br	-H
EAU24 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-Br	-Cl
EAU25 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-Br	-Br
EAU26 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-Br	-F
EAU27 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-Br	-CH <sub>3</sub>
EAU28 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-Br	-OCH <sub>3</sub>
EAU29 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-Br	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EAU30 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-Br	-CF <sub>3</sub>
EAU31 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-Br	-OCF <sub>3</sub>
EAU32 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-Br	ізо-пропіл
EAU33 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-Br	трет-бутил
EAU34 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-F	-H
EAU35 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-F	-Cl
EAU36 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-F	-Br
EAU37 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-F	-F
EAU38 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-F	-CH <sub>3</sub>
EAU39 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-F	-OCH <sub>3</sub>
EAU40 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-F	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EAU41 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-F	-CF <sub>3</sub>
EAU42 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-F	-OCF <sub>3</sub>
EAU43 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-F	ізо-пропіл
EAU44 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-F	трет-бутил
EAU45 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H
EAU46 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-Cl
EAU47 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-Br
EAU48 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-F
EAU49 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
EAU50 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
EAU51 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EAU52 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>
EAU53 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>
EAU54 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	ізо-пропіл
EAU55 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	трет-бутил
EAU56 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H
EAU57 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-Cl
EAU58 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-Br
EAU59 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-F
EAU60 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
EAU61 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
EAU62 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EAU63 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>
EAU64 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>
EAU65 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	ізо-пропіл

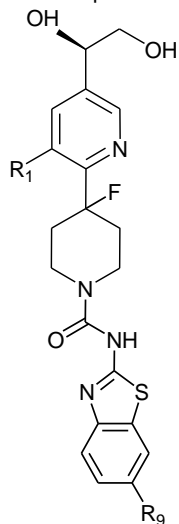
Сполука	R <sub>1</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>
EAU66 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	трет-бутил
EAU67 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
EAU68 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-Cl
EAU69 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-Br
EAU70 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-F
EAU71 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
EAU72 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
EAU73 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EAU74 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>
EAU75 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>
EAU76 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	ізо-пропіл
EAU77 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	трет-бутил
EAU78 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>	-H
EAU79 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>	-Cl
EAU80 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>	-Br
EAU81 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>	-F
EAU82 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
EAU83 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
EAU84 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EAU85 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>
EAU86 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>
EAU87 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>	ізо-пропіл
EAU88 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>	трет-бутил
EAU89 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-H
EAU90 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-Cl
EAU91 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-Br
EAU92 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-F
EAU93 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
EAU94 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
EAU95 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EAU96 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>
EAU97 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>
EAU98 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>	ізо-пропіл
EAU99 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>	трет-бутил
EAU100 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	ізо-пропіл	-H
EAU101 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	ізо-пропіл	-Cl
EAU102 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	ізо-пропіл	-Br
EAU103 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	ізо-пропіл	-F
EAU104 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	ізо-пропіл	-CH <sub>3</sub>
EAU105 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	ізо-пропіл	-OCH <sub>3</sub>
EAU106 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	ізо-пропіл	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EAU107 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	ізо-пропіл	-CF <sub>3</sub>
EAU108 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	ізо-пропіл	-OCF <sub>3</sub>
EAU109 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	ізо-пропіл	ізо-пропіл
EAU110 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	ізо-пропіл	трет-бутил
EAU111 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	трет-бутил	-H
EAU112 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	трет-бутил	-Cl
EAU113 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	трет-бутил	-Br
EAU114 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	трет-бутил	-F
EAU115 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	трет-бутил	-CH <sub>3</sub>
EAU116 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	трет-бутил	-OCH <sub>3</sub>
EAU117 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	трет-бутил	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EAU118 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	трет-бутил	-CF <sub>3</sub>
EAU119 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	трет-бутил	-OCF <sub>3</sub>
EAU120 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	трет-бутил	ізо-пропіл
EAU121 aa або ab	-CF <sub>3</sub>	трет-бутил	трет-бутил
EAV1 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-H	-H

Сполука	R <sub>1</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>
EAV2 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-H	-Cl
EAV3 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-H	-Br
EAV4 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-H	-F
EAV5 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>
EAV6 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>
EAV7 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EAV8 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-H	-CF <sub>3</sub>
EAV9 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-H	-OCF <sub>3</sub>
EAV10 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-H	ізо-пропіл
EAV11 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-H	трет-бутил
EAV12 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-Cl	-H
EAV13 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-Cl	-Cl
EAV14 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-Cl	-Br
EAV15 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-Cl	-F
EAV16 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-Cl	-CH <sub>3</sub>
EAV17 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-Cl	-OCH <sub>3</sub>
EAV18 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-Cl	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EAV19 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-Cl	-CF <sub>3</sub>
EAV20 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-Cl	-OCF <sub>3</sub>
EAV21 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-Cl	ізо-пропіл
EAV22 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-Cl	трет-бутил
EAV23 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-Br	-H
EAV24 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-Br	-Cl
EAV25 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-Br	-Br
EAV26 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-Br	-F
EAV27 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-Br	-CH <sub>3</sub>
EAV28 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-Br	-OCH <sub>3</sub>
EAV29 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-Br	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EAV30 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-Br	-CF <sub>3</sub>
EAV31 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-Br	-OCF <sub>3</sub>
EAV32 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-Br	ізо-пропіл
EAV33 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-Br	трет-бутил
EAV34 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-F	-H
EAV35 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-F	-Cl
EAV36 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-F	-Br
EAV37 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-F	-F
EAV38 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-F	-CH <sub>3</sub>
EAV39 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-F	-OCH <sub>3</sub>
EAV40 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-F	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EAV41 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-F	-CF <sub>3</sub>
EAV42 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-F	-OCF <sub>3</sub>
EAV43 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-F	ізо-пропіл
EAV44 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-F	трет-бутил
EAV45 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H
EAV46 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-Cl
EAV47 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-Br
EAV48 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-F
EAV49 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
EAV50 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
EAV51 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EAV52 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>
EAV53 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>
EAV54 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	ізо-пропіл
EAV55 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	трет-бутил
EAV56 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H
EAV57 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-Cl
EAV58 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-Br

Сполука	R <sub>1</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>
EAV59 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-F
EAV60 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
EAV61 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
EAV62 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EAV63 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>
EAV64 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>
EAV65 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	ізо-пропіл
EAV66 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	трет-бутил
EAV67 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
EAV68 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-Cl
EAV69 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-Br
EAV70 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-F
EAV71 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
EAV72 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
EAV73 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EAV74 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>
EAV75 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>
EAV76 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	ізо-пропіл
EAV77 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	трет-бутил
EAV78 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>	-H
EAV79 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>	-Cl
EAV80 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>	-Br
EAV81 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>	-F
EAV82 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
EAV83 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
EAV84 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EAV85 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>
EAV86 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>
EAV87 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>	ізо-пропіл
EAV88 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>	трет-бутил
EAV89 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-H
EAV90 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-Cl
EAV91 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-Br
EAV92 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-F
EAV93 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
EAV94 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
EAV95 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EAV96 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>
EAV97 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>
EAV98 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>	ізо-пропіл
EAV99 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>	трет-бутил
EAV100 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	ізо-пропіл	-H
EAV101 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	ізо-пропіл	-Cl
EAV102 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	ізо-пропіл	-Br
EAV103 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	ізо-пропіл	-F
EAV104 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	ізо-пропіл	-CH <sub>3</sub>
EAV105 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	ізо-пропіл	-OCH <sub>3</sub>
EAV106 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	ізо-пропіл	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EAV107 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	ізо-пропіл	-CF <sub>3</sub>
EAV108 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	ізо-пропіл	-OCF <sub>3</sub>
EAV109 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	ізо-пропіл	ізо-пропіл
EAV110 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	ізо-пропіл	трет-бутил
EAV111 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	трет-бутил	-H
EAV112 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	трет-бутил	-Cl
EAV113 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	трет-бутил	-Br
EAV114 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	трет-бутил	-F
EAV115 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	трет-бутил	-CH <sub>3</sub>

Сполука	R <sub>1</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>
EAV116 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	трет-бутил	-OCH <sub>3</sub>
EAV117 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	трет-бутил	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EAV118 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	трет-бутил	-CF <sub>3</sub>
EAV119 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	трет-бутил	-OCF <sub>3</sub>
EAV120 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	трет-бутил	ізо-пропіл
EAV121 aa або ab	-CH <sub>3</sub>	трет-бутил	трет-бутил

Таблиця 28

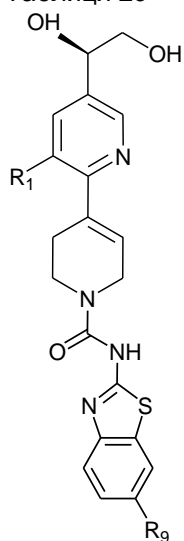


(IIIbb)

5 і її фармацевтично прийнятні похідні, де:

Сполука	R <sub>1</sub>	R <sub>9</sub>
EBB	-Cl	-Cl
EBC	-Cl	-F
EBD	-Cl	-CH <sub>3</sub>
EBE	-F	-Cl
EBF	-F	-F
EBG	-F	-CH <sub>3</sub>
EBH	-CF <sub>3</sub>	-Cl
EBI	-CF <sub>3</sub>	-F
EBJ	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>

Таблиця 29



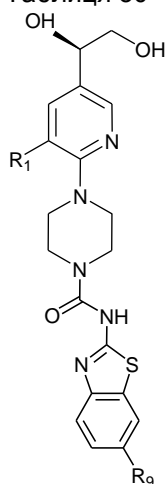
(IIIcc)

10

і її фармацевтично прийнятні похідні, де:

Сполука	R <sub>1</sub>	R <sub>9</sub>
EBK	-Cl	-Cl
EBL	-Cl	-F
EBM	-Cl	-CH <sub>3</sub>
EBN	-F	-Cl
EBO	-F	-F
EBP	-F	-CH <sub>3</sub>
EBQ	-CF <sub>3</sub>	-Cl
EBR	-CF <sub>3</sub>	-F
EBS	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>

Таблиця 30



5

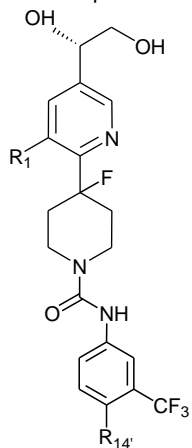
(IIIdd)

і її фармацевтично прийнятні похідні, де:

Сполука	R <sub>1</sub>	R <sub>9</sub>
EBT	-Cl	-Cl
EBU	-Cl	-F
EBV	-Cl	-CH <sub>3</sub>
EBW	-F	-Cl
EBX	-F	-F
EBY	-F	-CH <sub>3</sub>
EBZ	-CF <sub>3</sub>	-Cl
ECA	-CF <sub>3</sub>	-F
ECB	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>

10

Таблиця 31



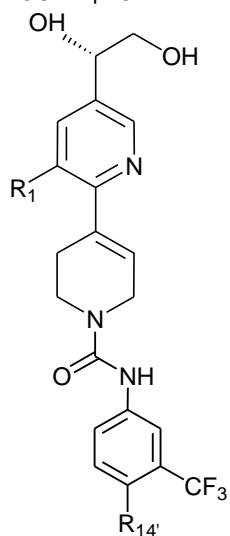
(IIIee)

і її фармацевтично прийнятні похідні, де:

Сполука	R <sub>1</sub>	R <sub>14'</sub>
FAA	-Cl	-Cl
FAB	-Cl	-F
FAC	-Cl	-Br
FAD	-Cl	-OCH <sub>3</sub>
FAE	-Cl	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
FAF	-F	-Cl
FAG	-F	-F
FAH	-F	-Br
FAI	-F	-OCH <sub>3</sub>
FAJ	-F	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
FAK	-CF <sub>3</sub>	-Cl
FAL	-CF <sub>3</sub>	-F
FAM	-CF <sub>3</sub>	-Br
FAN	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
FAO	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

5

Таблиця 32



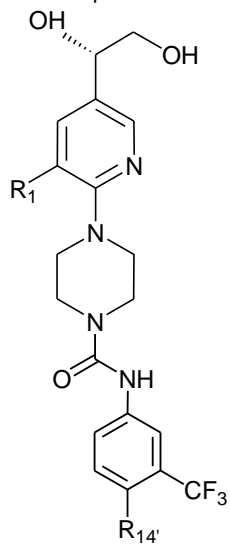
(IIIff)

і її фармацевтично прийнятні похідні, де:

Сполука	R <sub>1</sub>	R <sub>14'</sub>
FAP	-Cl	-Cl
FAQ	-Cl	-F
FAR	-Cl	-Br
FAS	-Cl	-OCH <sub>3</sub>
FAT	-Cl	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
FAU	-F	-Cl
FAV	-F	-F
FAW	-F	-Br
FAX	-F	-OCH <sub>3</sub>
FAY	-F	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
FAZ	-CF <sub>3</sub>	-Cl
FBA	-CF <sub>3</sub>	-F
FBB	-CF <sub>3</sub>	-Br
FBC	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
FBD	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

10

Таблиця 33



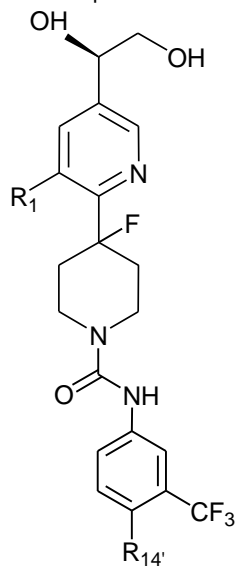
(IIIgg)

і її фармацевтично прийнятні похідні, де:

5

Сполука	$R_1$	$R_{14'}$
FBE	-Cl	-Cl
FBF	-Cl	-F
FBG	-Cl	-Br
FBH	-Cl	-OCH <sub>3</sub>
FBI	-Cl	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
FBJ	-F	-Cl
FBK	-F	-F
FBL	-F	-Br
FBM	-F	-OCH <sub>3</sub>
FBN	-F	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
FBO	-CF <sub>3</sub>	-Cl
FBP	-CF <sub>3</sub>	-F
FBQ	-CF <sub>3</sub>	-Br
FBR	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
FBS	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

Таблиця 34

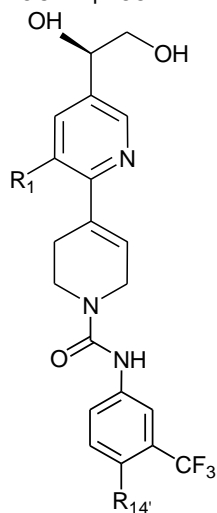


(IIIhh)

і її фармацевтично прийнятні похідні, де:

Сполука	R <sub>1</sub>	R <sub>14'</sub>
FBT	-Cl	-Cl
FBU	-Cl	-F
FBV	-Cl	-Br
FBW	-Cl	-OCH <sub>3</sub>
FBX	-Cl	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
FBY	-F	-Cl
FBZ	-F	-F
FCA	-F	-Br
FCB	-F	-OCH <sub>3</sub>
FCC	-F	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
FCD	-CF <sub>3</sub>	-Cl
FCE	-CF <sub>3</sub>	-F
FCF	-CF <sub>3</sub>	-Br
FCG	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
FCH	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

Таблиця 35



5

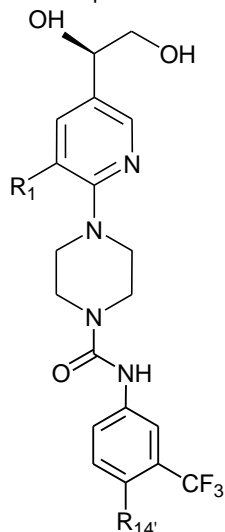
(IIIii)

і її фармацевтично прийнятні похідні, де:

Сполука	R <sub>1</sub>	R <sub>14'</sub>
FCI	-Cl	-Cl
FCJ	-Cl	-F
FCK	-Cl	-Br
FCL	-Cl	-OCH <sub>3</sub>
FCM	-Cl	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
FCN	-F	-Cl
FCO	-F	-F
FCP	-F	-Br
FCQ	-F	-OCH <sub>3</sub>
FCR	-F	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
FCS	-CF <sub>3</sub>	-Cl
FCT	-CF <sub>3</sub>	-F
FCU	-CF <sub>3</sub>	-Br
FCV	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
FCW	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

10

Таблиця 36



(IIIj)

і її фармацевтично прийнятні похідні, де:

5

Сполука	R <sub>1</sub>	R <sub>14'</sub>
FCX	-Cl	-Cl
FCY	-Cl	-F
FCZ	-Cl	-Br
FDA	-Cl	-OCH <sub>3</sub>
FDB	-Cl	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
FDC	-F	-Cl
FDD	-F	-F
FDE	-F	-Br
FDF	-F	-OCH <sub>3</sub>
FDG	-F	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
FDH	-CF <sub>3</sub>	-Cl
FDI	-CF <sub>3</sub>	-F
FDJ	-CF <sub>3</sub>	-Br
FDK	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
FDL	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

## ВИЗНАЧЕННЯ

Як тут використовується, терміни, що використовуються вище, мають наступні значення:

- 10   "-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкіл" означає нерозгалужений або розгалужений нециклічний вуглеводень, що має від 1 до 10 атомів вуглецю. Характерними нерозгалуженими -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкілами є -метил, -етил, -н-пропіл, -н-бутил, -н-пентил, -н-гексил, -н-гептил, -н-октил, -н-ноніл, і -н-децил. Характерними розгалуженими -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкілами є -ізо-пропіл, -втор-бутил, -ізо-бутил, -трет-бутил, -ізо-пентил, -нео-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 1,1-диметилпропіл, 1,2-диметилпропіл, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 1-етилбутил, 2-етилбутил, 3-етилбутил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 3,3-диметилбутил, 1-метилгексил, 2-метилгексил, 3-метилгексил, 4-метилгексил, 5-метилгексил, 1,2-диметилпентил, 1,3-диметилпентил, 1,2-диметилгексил, 1,3-диметилгексил, 3,3-диметилгексил, 1,2-диметилгептил, 1,3-диметилгептил, і 3,3-диметилгептил.
- 20   "-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл" означає нерозгалужений або розгалужений нециклічний вуглеводень, що має від 1 до 6 атомів вуглецю. Характерними нерозгалуженими -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілами є -метил, -етил, -н-пропіл, -н-бутил, -н-пентил і -н-гексил. Характерними розгалуженими -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілами є -ізо-пропіл, -втор-бутил, -ізо-бутил, -трет-бутил, -ізо-пентил, -нео-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 1,1-диметилпропіл, 1,2-диметилпропіл, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 1-етилбутил, 2-етилбутил, 3-етилбутил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил і 3,3-диметилбутил.
- 25

"-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галоалкіл" означає нерозгалужений або розгалужений нециклічний вуглеводень, що має від 1 до 6 атомів вуглецю, як визначено вище для -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, що є заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними галогенами.

5 "-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)гідроксиалкіл" означає нерозгалужений або розгалужений нециклічний вуглеводень, що має від 1 до 6 атомів вуглецю, як визначено вище для -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, що є заміщеним 1, 2 або 3 гідроксигрупами.

10 "-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл" означає нерозгалужений або розгалужений нециклічний вуглеводень, що має від 1 до 4 атомів вуглецю. Характерними нерозгалуженими -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілами є -метил, -етил, -н-пропіл, і -н-бутил. Характерними нерозгалуженими -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілами є -ізо-пропіл, -втор-бутил, -ізо-бутил, і -трет-бутил.

15 "-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)алкеніл" означає нерозгалужений або розгалужений нециклічний вуглеводень, що має від 2 до 10 атомів вуглецю і включає, принаймні, один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок. Характерними нерозгалуженими або розгалуженими -(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)алкенілами є -вініл, -аліл, -1-бутеніл, -2-бутеніл, -ізо-бутиленіл, -1-пентеніл, -2-пентеніл, -3-метил-1-бутеніл, -2-метил-2-бутеніл, -2,3-диметил-2-бутеніл, -1-гексеніл, -2-гексеніл, -3-гексеніл, -1-гептеніл, -2-гептеніл, -3-гептеніл, -1-октеніл, -2-октеніл, -3-октеніл, -1-ноненіл, -2-ноненіл, -3-ноненіл, -1-деценіл, -2-деценіл, -3-деценіл і їм подібні.

20 "-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл" означає нерозгалужений або розгалужений нециклічний вуглеводень, що має від 2 до 6 атомів вуглецю і включає, принаймні, один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок. Характерними нерозгалуженими або розгалуженими -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенілами є -вініл, -аліл, -1-бутеніл, -2-бутеніл, -ізо-бутиленіл, -1-пентеніл, -2-пентеніл, -3-метил-1-бутеніл, -2-метил-2-бутеніл, -2,3-диметил-2-бутеніл, -1-гексеніл, 2-гексеніл, 3-гексеніл і їм подібні.

25 "-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)галоалкеніл" означає нерозгалужений або розгалужений нециклічний вуглеводень, що має від 2 до 6 атомів вуглецю і включає, принаймні, один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок, як визначено для -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенілу, що є заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними галогенами.

30 "-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)гідроксиалкеніл" означає нерозгалужений або розгалужений нециклічний вуглеводень, що має від 2 до 6 атомів вуглецю і включає, принаймні, один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок, як визначено для -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенілу, що є заміщеним 1, 2 або 3 гідроксигрупами.

35 "-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)алкініл" означає нерозгалужений або розгалужений нециклічний вуглеводень, що має від 2 до 10 атомів вуглецю і включає, принаймні, один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок. Характерними нерозгалуженими або розгалуженими -(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)алкінілами є -ацетиленіл, -пропініл, -1-бутиніл, -2-бутиніл, -1-пентиніл, -2-пентиніл, -3-метил-1-бутиніл, -4-пентиніл, -1-гексиніл, -2-гексиніл, -5-гексиніл, -1-гептиніл, -2-гептиніл, -6-гептиніл, -1-октиніл, -2-октиніл, -7-октиніл, -1-нонініл, -2-нонініл, -8-нонініл, -1-дециніл, -2-дециніл, -9-дециніл і їм подібні.

40 "-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл" означає нерозгалужений або розгалужений нециклічний вуглеводень, що має від 2 до 6 атомів вуглецю і включає, принаймні, один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок. Характерними нерозгалуженими або розгалуженими -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкінілами є -ацетиленіл, -пропініл, -1-бутиніл, -2-бутиніл, -1-пентиніл, -2-пентиніл, -3-метил-1-бутиніл, -4-пентиніл, -1-гексиніл, -2-гексиніл, -5-гексиніл і їм подібні.

45 "-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)галоалкініл" означає нерозгалужений або розгалужений нециклічний вуглеводень, що має від 2 до 6 атомів вуглецю і включає, принаймні, один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок, як визначено для -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкінілу, що є заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними галогенами.

"-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)гідроксиалкініл" означає нерозгалужений або розгалужений нециклічний вуглеводень, що має від 2 до 6 атомів вуглецю і включає, принаймні, один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок, як визначено для -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкінілу, що є заміщеним 1, 2 або 3 гідроксигрупами.

50 "-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси" означає нерозгалужений або розгалужений нециклічний вуглеводень, що має одну або більше етерних груп і від 1 - 6 атомів вуглецю. Характерними нерозгалуженими або розгалуженими -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси є метокси, етокси, пропокси, бутокси, пентокси, гексокси, метоксиметил, 2-метоксиетил, 5-метоксипентил, 3-етоксибутил і їм подібні.

55 "-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл" означає нерозгалужений або розгалужений нециклічний вуглеводень, що має одну або більше етерних груп і від 1 до 6 атомів вуглецю, як визначено вище для -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксигрупи, що є заміщеним -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкільною групою.

"-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл" означає нерозгалужений або розгалужений нециклічний вуглеводень, що має одну або більше етерних груп і від 1 до 6 атомів вуглецю, як визначено вище для -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксигрупи, що є заміщеною -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенільною групою.

60 "-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл" означає нерозгалужений або розгалужений нециклічний вуглеводень, що має одну або більше етерних груп і від 1 до 6 атомів вуглецю, що є заміщеною

-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкінільною групою.

"-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл" означає нерозгалужений або розгалужений нециклічний вуглеводень, що має одну або більше етерних груп і від 1 до 6 атомів вуглецю, як визначено вище для -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільної групи, що є заміщеною -(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкільною групою.

5       "-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)циклоалкіл" означає насичений циклічний вуглеводень, що має від 3 до 10 атомів вуглецю. Характерними (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)циклоалкілами є -циклопропіл, -циклобутил, -циклопентил, -циклогексил, -циклогептил, -циклооктил, -циклононіл і -циклодецил.

10       "-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл" означає насичений циклічний вуглеводень, що має від 3 до 8 атомів вуглецю. Характерними (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкілами є -циклопропіл, -циклобутил, -циклопентил, -циклогексил, -циклогептил і -циклооктил.

15       "-(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкеніл" означає циклічний неароматичний вуглеводень, що має принаймні один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок в циклічній системі і від 5 до 8 атомів вуглецю. Характерними -(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкенілами є -циклопентеніл, -циклопентадієніл, -циклогексеніл, -циклогексадієніл, -циклогептеніл, -циклогептадієніл, -циклогептатрієніл, -циклооктеніл, -циклооктадієніл, -циклооктатрієніл, -циклооктатетраєніл і їм подібні.

20       "-(3-7-членний)гетероцикл" або "-(3-7-членний)гетероцикло" означає 3-7-членне моноциклічне гетероциклічне кільце, яке є або насиченим, ненасиченим неароматичним, або ароматичним. 3-членний гетероцикл може містити до 1 гетероатома, 4-членний гетероцикл може містити до 2 гетероатомів, 5-членний гетероцикл може містити до 4 гетероатомів, 6-членний гетероцикл може містити до 4 гетероатомів і 7-членний гетероцикл може містити до 5 гетероатомів. Кожен гетероатом незалежно вибирають з азоту, який може бути кватернізованим; кисню і сірки, включаючи сульфоксид і сульфон. -(3-7-членний)гетероцикл може бути приєднаний через азот або вуглець. Характерними -(3-7-членний)гетероциклами є піридил, фурил, тіофеніл, піроліл, оксазоліл, імідазоліл, тiazоліл, тіадіазоліл, ізоксазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, триазиніл, морфолініл, піролідіноніл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, гідантоїніл, валеролактаміл, оксираніл, оксетаніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, тетрагідропіриндиніл, тетрагідропіримідиніл, тетрагідротіофеніл, тетрагідротіопіраніл і їм подібні.

30       "-(5-10-членний)гетероарил" означає ароматичне гетероциклічне кільце з 5 - 10 членами, включаючи і моно- і біциклічні кільцеві системи, де, принаймні, один атом вуглецю одного або обох кілець замінений гетероатомом, що незалежно вибирають з азоту, кисню і сірки, або, принаймні, два атоми вуглецю одного або обох кілець замінені гетеро атомом, що вибирають з азоту, кисню і сірки. В одному з втілень, одне з -(5-10-членний)гетероарильних кілець містить, принаймні, один атом вуглецю. В іншому втіленні, обидва -(5-10-членний)гетероарильних кілець містить, принаймні, один атом вуглецю. Характерними (5-10-членний)гетероарилами є піридил, фурил, бензофураніл, тіофеніл, бензотіофеніл, хінолініл, піроліл, індоліл, оксазоліл, бензоксазоліл, імідазоліл, бензімідазоліл, тiazоліл, бензотіазоліл, ізоксазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, тіадіазоліл, триазиніл, цинолініл, фталазиніл і хіназолініл.

40       "-(5- або 6-членний)гетероарил" означає моноциклічне ароматичне гетероциклічне кільце з 5 або 6 членами, де принаймні один атом вуглецю замінений гетероатомом, що незалежно вибирають з азоту, кисню і сірки. В одному з втілень, одне з -(5- або 6-членний)гетероарильних кілець містить, принаймні, один атом вуглецю. Характерними -(5- або 6-членний)гетероарилами є піридил, фурил, піроліл, оксазоліл, імідазоліл, тiazоліл, ізоксазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,2,3-триазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, 1,2,5-тіадіазоліл, 1,3,5-триазиніл і тіофеніл.

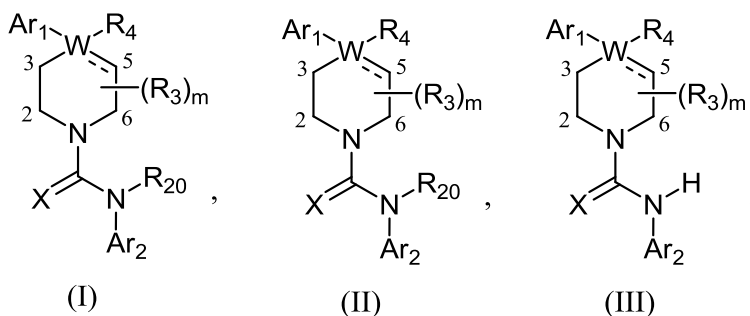
"-CH<sub>2</sub>(галоген)" означає метильну групу, де один з воднів метильної групи замінений галогеном. Характерними -CH<sub>2</sub>(галоген) групами є -CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>Br і -CH<sub>2</sub>I.

50       "-CH(галоген)<sub>2</sub>" означає метильну групу, де два водні метильної групи замінені галогенами. Характерними -CH(галоген)<sub>2</sub> групами є -CHF<sub>2</sub>, -CHCl<sub>2</sub>, -CHBr<sub>2</sub>, CHBrCl, CHClI і -CHI<sub>2</sub>.

"-C(галоген)<sub>3</sub>" означає метильну групу, де кожен з воднів метильної групи замінений галогеном. Характерними -C(галоген)<sub>3</sub> групами є -CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>3</sub>, -CBr<sub>3</sub> і -CI<sub>3</sub>.

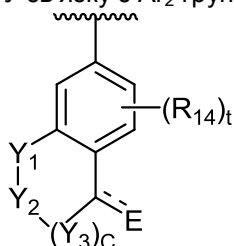
"-Галоген" або "-гало" означає -F, -Cl, -Br або -I.

55       "(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)місток", як тут використовується, означає вуглеводень, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю, з'єднаний з двома атомами піперидину, 1,2,3,6-тетрагідропіридину або піперазину сполук формул I, II і/або III утворюючи конденсовану біциклічну систему. Положення піперидину, 1,2,3,6-тетрагідропіридину або піперазину позначаються наступним чином:

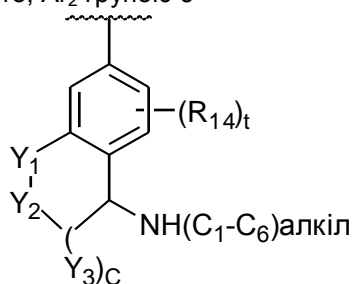


Наприклад, сполуки винаходу можуть включати (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)місток, що з'єднує положення 2 і 6 піперидину, 1,2,3,6-тетрагідропіридину або піперазину (дві R<sub>3</sub> групи можуть разом утворювати (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)місток). Прикладами сполук, де дві R<sub>3</sub> групи можуть разом утворювати (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)місток, є сполуки, що містять наступні циклічні системи: 8-аза-біцикло[3.2.1]октан; 8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ен; 3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан; 8-азабіцикло[3.2.1]окт-6-ен; 8-азабіцикло[3.2.1]окта-3,6-дієн; 3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-6-ен; 9-аза-біцикло[3.3.1]нонан; 9-азабіцикло[3.3.1]нон-3-ен; 9-азабіцикло[3.3.1]нон-6-ен; 9-азабіцикло[3.3.1]нона-3,6-дієн; 9-азабіцикло[3.3.1]нона-3,7-дієн; 3,9-діазабіцикло[3.3.1]нонан; 3,9-діазабіцикло[3.3.1]нон-6-ен; 3,9-діазабіцикло[3.3.1]нон-7-ен; 10-азабіцикло[4.3.1]декан; 10-азабіцикло[4.3.1]дец-8-ен; 8,10-діазабіцикло[4.3.1]декан; 8,10-діазабіцикло[4.3.1]дец-3-ен; 8,10-діазабіцикло[4.3.1]дец-4-ен; 8-азабіцикло[4.3.1]дец-4-ен; 8-азабіцикло[4.3.1]дека-2,6(10)-дієн; 8-азабіцикло[4.3.1]дека-3,6(10)-дієн; 8-азабіцикло[4.3.1]дека-4,6(10)-дієн; 11-аза-біцикло[5.3.1]ундекан; 11-азабіцикло[5.3.1]ундец-8-ен; 9,11-діазабіцикло[5.3.1]ундекан; 12-аза-біцикло[6.3.1]додекан; 12-азабіцикло[6.3.1]додец-9-ен; і 10,12-діазабіцикло[6.3.1]додекан.

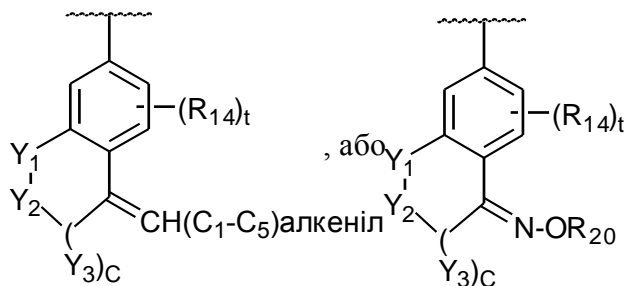
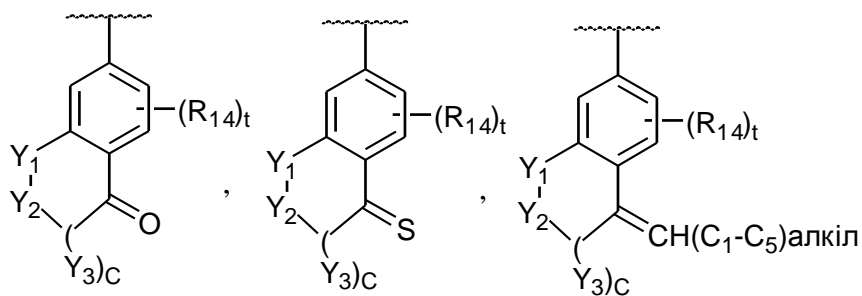
У зв'язку з Ar<sub>2</sub> групою



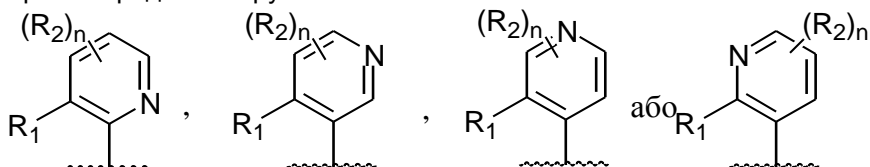
коли E є -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, зрозуміло, що пунктирна лінія в згаданій вище Ar<sub>2</sub> групі відсутня, тобто, Ar<sub>2</sub> групою є



де Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, R<sub>14</sub>, с і t є такими як визначено вище для сполуки формули I. Коли E є =O, =S, =C(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкіл, =C(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкеніл, або =N-OR<sub>20</sub>, зрозуміло, що пунктирна лінія в згаданій вище Ar<sub>2</sub> групі присутня, тобто, Ar<sub>2</sub> групою є

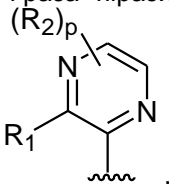


відповідно, де  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ ,  $R_{14}$ ,  $R_{20}$ ,  $s$  і  $t$  є такими як визначено вище для сполуки формули I.  
Фраза "піридинільна група" означає



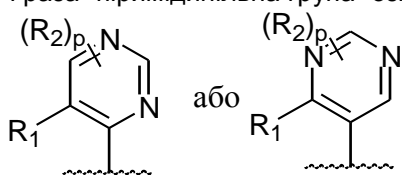
5 де  $R_1$ ,  $R_2$ , і  $n$  є такими як визначено вище для сполуки формули I, і де числа позначають положення кожного атому в циклі.

Фраза "піразинільна група" означає



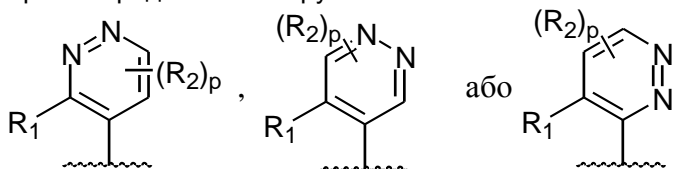
де  $R_1$ ,  $R_2$ , і  $p$  є такими як визначено вище для сполуки формули I.

10 Фраза "піримідинільна група" означає

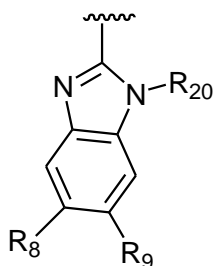


де  $R_1$ ,  $R_2$ , і  $p$  є такими як визначено вище для сполуки формули I.

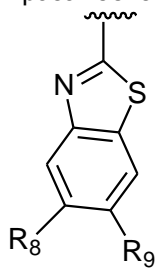
Фраза "піридазинільна група" означає



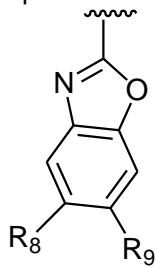
15 де  $R_1$ ,  $R_2$ , і  $p$  є такими як визначено вище для сполуки формули I.  
Фраза "бензоімідазолільна група" означає



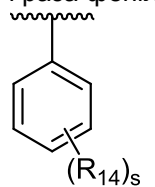
де  $R_8$ ,  $R_9$ , і  $R_{20}$  є такими як визначено вище для сполуки формули I.  
Фраза "бензотіазолільна група" означає



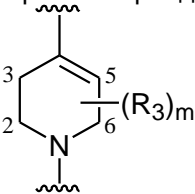
5 де  $R_8$  і  $R_9$  є такими як визначено вище для сполуки формули I.  
Фраза "бензоксазолільна група" означає



де  $R_8$  і  $R_9$  є такими як визначено вище для сполуки формули I.  
Фраза фенільна група означає



10 де  $R_{14}$  і  $s$  такими як визначено для сполуки формули I.  
Фраза "тетрагідропіридил" означає



де числа позначають положення кожного атому тетрагідропіридильного кільця.

15 Термін "тварина," включає, але не обмежується, корів, мавп, шимпанзе, бабуїнів, коней, овець, свиней, курей, індичок, перепелів, кішок, собак, мишей, щурів, кролів, морських свинок і людей.

Фраза "фармацевтично прийнятне похідне", як тут використовується, включає будь-яку фармацевтично прийнятну сіль, сольват, радіомічене похідне, стереоізомер, енантіомер, діастереомер, інші стереоізомерні форми, рацемічну суміш, геометричний ізомер і/або таутомер, наприклад, сполуки формули I винаходу. В одному з втілень, фармацевтично прийнятним похідним є фармацевтично прийнятна сіль, сольват, радіомічене похідне, стереоізомер, енантіомер, діастереомер, інші стереоізомерні форми, рацемічна суміш, геометричний ізомер і/або таутомер, наприклад, сполуки формули I винаходу. В іншому втіленні, фармацевтично прийнятним похідним є фармацевтично прийнятна сіль, наприклад, сполуки формули I винаходу.

Фраза "фармацевтично прийнятна сіль", як тут використовується, стосується будь-якої фармацевтично прийнятної солі, що можна одержати з сполуки формули I, що включає сіль утворену з використанням кислотної і основної функціональної групи, такої як азотвмісна група, сполуки формули I. Ілюстративними солями є, але не обмежується, сульфат, цитрат, ацетат, оксалат, хлорид, бромід, йодид, нітрат, бісульфат, фосфат, гідрофосфат, ізонікотинат, лактат, саліцилат, гідроцитрат, тартрат, олеат, танат, пантотенат, бітартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкоронат, сахарат, форміат, бензоат, глутамат, метансульфонат, етансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат і памоат (тобто, 1,1'-метилен-біс(2-гідрокси-3-нафтоат)). Термін "фармацевтично прийнятна сіль" також стосується солі одержаної з сполуки формули I, що має кислотну функціональну групу, таку як карбоксильна функціональна група, і фармацевтично прийнятної неорганічної або органічної основи. Придатними основами є, але не обмежується, гідроксиди лужних металів, таких як натрій, калій і літій; гідроксиди лужноземельних металів, таких як кальцій і магній; гідроксиди інших металів, таких як алюміній і цинк; аміак і органічні аміни, такі як незаміщені або гідроксизаміщені моно-, ди- або триалкіламіни; дициклогексиламін; трибутиламін; піридин; N-метил, N-етиламін; діетиламін; триетиламін; моно-, біс- або тріс-(2-гідрокси-нижчий алкіламіни), такі як моно-, біс- або тріс-(2-гідроксиетил)амін, 2-гідрокси-трет-бутиламін або тріс-(гідроксиметил)метиламін, N,N-ди-нижчий алкіл-N-(гідрокси нижчий алкіл)аміни, такі як N,N-диметил-N-(2-гідроксиетил)амін або три-(2-гідроксиетил)амін; N-метил-D-глюкамін; і амінокислоти, такі як аргінін, лізин і їм подібні. Фахівець в цій галузі повинен розуміти, що, наприклад, кислотноадитивні солі сполуки формули I можуть бути одержані реакцією сполук з прийнятною кислотою за допомогою різних відомих способів.

Сполуки формули I охоплюють всі сольвати сполуки формули I. "Сольвати" відомі в цій галузі і розглядають як комбінація, фізичне поєднання і/або сольватація сполуки формули I з молекулою розчинника, наприклад, дисольват, моносольват або гемісольват, коли співвідношення молекули розчинника до молекули сполуки формули I є 2:1, 1:1 або 1:2, відповідно. Це фізичне поєднання включає змінювані ступені іонного і ковалентного зв'язування, включаючи водневі зв'язки. В деяких випадках, сольват може бути виділений, наприклад, коли одна або більше молекул розчинника включені в кристалічну ґратку кристалічної речовини. Таким чином, "сольват," як тут використовується, охоплює і рідкофазні і виділювані сольвати. Сполука формули I винаходу може існувати як сольватова на форма з фармацевтично прийнятним розчинником, таким як вода, метанол, етанол і т.і., і планується, що винахід включає і сольватовані, і несольватовані форми сполуки формули I. "Гідрат" стосується окремої підгрупи сольватів, тобто, де молекулою розчинника є вода, гідрати включені в межі сольватів винаходу. Одержання сольватів відомо в цій галузі. Наприклад, M. Caira et al., J. Pharmaceut. Sci., 93(3):601-611 (2004), описує одержання сольватів флуконазолу з етилацетатом і з водою. Подібні методики одержання сольватів, гемісольваів, гідратів і т.і. описуються E.C. van Tonder et al., AAPS Pharm. Sci. Tech., 5(1), article 12 (2004), і A.L. Bingham et al., Chem. Commun., 603-604 (2001). Типово, без обмеження, спосіб включає розчинення сполуки формули I в бажаній кількості бажаного розчинника (органічний, вода або їх суміші) при температурах від приблизно 20 °C до приблизно 25 °C, охолодження розчину при швидкості достатній для утворення кристалів і виділення кристалів відомими методами, наприклад, фільтрування. Аналітичні технології, наприклад, інфрачервона спектроскопія, можуть бути використані для того щоб показати присутність розчинника в кристалі сольвату.

Винахід описаний тут також охоплює всі пролікарські форми сполук винаходу. "Пролікарські форми" відомі в цій галузі і, в той час як нема необхідності проявляти будь-яку фармацевтичну активність як таку, розглядаються як сполуки з будь-яким ковалентно зв'язаним носієм(ями), що вивільнюють активну сполуку *in vivo*. Загалом, такі пролікарські форми будуть функціональним похідним сполуки формули I, II і/або III, які легко перетворюються *in vivo*, наприклад, метаболізують, у необхідну сполуку формули I, II і/або III. Звичайні методики для вибору і одержання придатних похідних пролікарських форм описуються в, наприклад, Design of Prodrugs, H. Bundgaard ed., Elsevier (1985); "Drug and Enzyme Targeting, Part A," K. Widder et al. eds., Vol. 112 в Methods in Enzymology, Academic Press (1985); Bundgaard, "Design and Application of Prodrugs," Chapter 5 (pp. 113-191) в A Textbook of Drug Design and Development, P. Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard eds., Harwood Academic Publishers (1991); Bundgaard et al., Adv. Drug Delivery Revs. 8:1-38 (1992); Bundgaard et al., J. Pharmaceut. Sci. 77:285 (1988); і Kakeya et al., Chem. Pharm. Bull. 32:692 (1984).

Крім того, один або більше атомів водню, вуглецю або інших атомів сполуки формули I може бути замінений ізотопом водню, вуглецю або іншого атому. Сполуки формули I включають всі радіомічені форми сполуки формули I. Такі "радіомічена", "радіомічена форма" і подібні сполуки

формули I, кожна з яких охоплюється винаходом, корисні як дослідницькі і/або діагностичні засоби при дослідженні фармакокінетики метаболізму і дослідженні зв'язування. Прикладами ізотопів, що можуть бути включені в сполуку формули I винаходу є ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, сірки, фтору і хлору, такі як  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ , і  $^{36}\text{Cl}$ , відповідно. Радіомічені сполуки винаходу можна одержати за способами відомими в цій галузі. Наприклад, тритійовані сполуки формули I можна одержати шляхом введення тритію в певну сполуку формули I, наприклад, шляхом каталітичного де галогенуванням використовуючи тритій. Цей спосіб може включати взаємодію придатно галоген-заміщеного попередника сполуки формули I з газоподібним тритієм в присутності придатного каталізатора, наприклад, Pd/C, в присутності або відсутності основи. Іншими придатними способами одержання тритійованих сполук можна знайти в Filer, Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Part A), Chapter 6 (1987).  $^{14}\text{C}$ -мічені сполуки можна одержати використовуючи вихідні матеріали, що мають  $^{14}\text{C}$  вуглець.

Сполука формули I може містити один або більше асиметричних центрів і, таким чином, може існувати як енантіомери, діастереомери і інші стереоізомерні форми. Сполуки формули I охоплюють всі такі можливі форми, також як і їх рацемічні і розділені форми або будь-які їх суміші. Коли сполука формули I містить олефіновий подвійний зв'язок або інший центр геометричної асиметрії, і якщо не вказано інше, планується включати всі "геометричні ізомери," наприклад, і E, і Z геометричні ізомери. Всі "таутомери," наприклад, кето-енольні, амід-імідні, лактам-лактим, енамін-імін, амін-імін і енамін-енімін таутомери, також охоплюються цим винаходом.

Як тут використовується, терміни "стереоізомер," "стереоізомерна форма", і т.і. є загальними термінами для всіх ізомерів окремих молекул, що відрізняються тільки орієнтацією їх атомів в просторі. Включеними є енантіомери і ізомери сполук з більше ніж одним хоральним центром, що не дзеркальними відображеннями один одного ("діастереомери").

Термін "хіральний центр" стосується атома вуглецю до якого приєднані чотири різні групи.

Термін "енантіомер" або "енантіомерний" стосується молекули, що не накладається на його дзеркальне відображення і тому є оптично активною, де енантіомер обертає площину поляризованого світла в одному напрямку і його дзеркальне відображення обертає площину поляризації світла в протилежному напрямку.

Термін "рацемічна" стосується суміші з еквівалентних частин енантіомерів, які є оптично активними.

Термін "розділення" стосується відокремлення, або концентрування, або зменшення кількості однієї з двох енантіомерних форм молекули.

Оптичні ізомери сполуки формули I можна одержати за відомими методиками, такими як хіральна хроматографія або утворення діастереомерних солей з оптично активною кислотою або основою.

Оптичну чистоту можна визначити значеннями енантіомерного надлишку (% ee), яке виражається формулою:

$$\% ee = \left[ \frac{\text{основний енантіомер (моль)} - \text{неосновний енантіомер (моль)}}{\text{основний енантіомер (моль)} + \text{неосновний енантіомер (моль)}} \right] \times 100\%$$

Фраза "ефективна кількість", коли використовується стосовно сполуки формули I означає кількість ефективну для: (a) лікування або профілактики Стану; або (b) інгібування функції ТРПВ1 в клітині.

Фраза "ефективна кількість", коли використовується у зв'язку з іншим терапевтичним агентом означає кількість, що забезпечує терапевтичну дію терапевтичного агента.

Фраза "терапевтичний індекс," описує проміжок між дозою, що є ефективною, і дозою, що викликає побічні ефекти.

Коли перша група є "заміщеною однією або більше" других груп, один або більше атомів водню першої групи є заміненим відповідною кількістю других груп. Коли кількість других груп є дві або більше, другі групи можуть бути однаковими або різними. В одному з втілень, кількість других груп є одна або дві. В іншому втіленні, присутня одна друга група.

Термін "MeOH" означає метанол, тобто, метиловий спирт.

Термін "EtOH" означає етанол, тобто, етиловий спирт.

Термін "t-BuOH" означає трет-бутиловий спирт, тобто, 2-метилпропан-2-ол.

Термін "ТГФ" означає тетрагідрофуран.

Термін "ДМФА" означає N,N-диметилформамід.

Термін "ДХМ" означає метиленхлорид, тобто, дихлорметан.

Термін "DCE" означає дихлоретан.

Термін "DME" означає 1,2-диметоксиетан, тобто, дим етиловий етер етиленгліколю.

Термін "EtOAc" означає етилацетат.

Термін "NH<sub>4</sub>OH" означає гідроксид амонію.

Термін "TEA" означає триетиламін.

5 Термін "MeCN" означає ацетонітрил.

Термін "NaH" означає гідрид натрію.

Термін "AcOH" означає оцтову кислоту.

Термін "DIEA" означає N,N-діізопропілетиламін або N-етилдіізопропіламін, тобто, N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін.

10 Термін "DMCO" означає диметилсульфоксид, тобто, метилсульфінілметан.

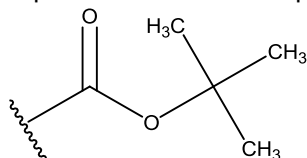
Термін "DAST" означає (діетиламіно)трифторид сірки.

Термін "LiHMDS" означає гексаметилдисилазид літію.

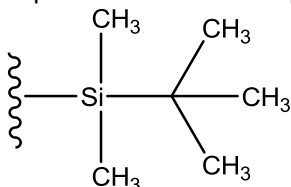
Термін "BuLi" означає бутиллітій.

Термін "DPPP" означає 1,3-біс(дифенілфосфіно)пропан.

15 Термін "BOC" означає трет-бутилоксикарбоніл:



Термін "TBS" означає трет-бутилдиметилсиліл:



Термін "TsOH" означає п-толуолсульфонова кислота або толуол-4-сульфонова кислота.

20 Термін "TMSBr" означає триметилсилілбромід або (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiBr.

Термін "TMSCl" означає триметилсилілхлорид або (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiCl.

Термін "33K" означає запальне захворювання кишечника.

Термін "СПК" означає синдром подразненого кишечника.

Термін "АЛС" означає аміотрофічний латеральний склероз.

25 Фраза "лікування", "терапія" і їм подібні включає покращення або зупинку Стану або його симптому.

В одному з втілень, лікування включає інгібування, наприклад, зменшення загальної кількості епізодів Стану або його симптомів.

Фраза "профілактика" і їм подібні включає відміну виникнення Стану або його симптому.

30 СПОСОБИ ОДЕРЖАННЯ СПОЛУК ФОРМУЛИ I

Сполуки формули I можна одержати використовуючи загальновідомі органічні синтези або використовуючи ілюстративні способи показані на схемах нижче.

Способи одержання сполук формули I, де W є C і пунктирна лінія відсутня

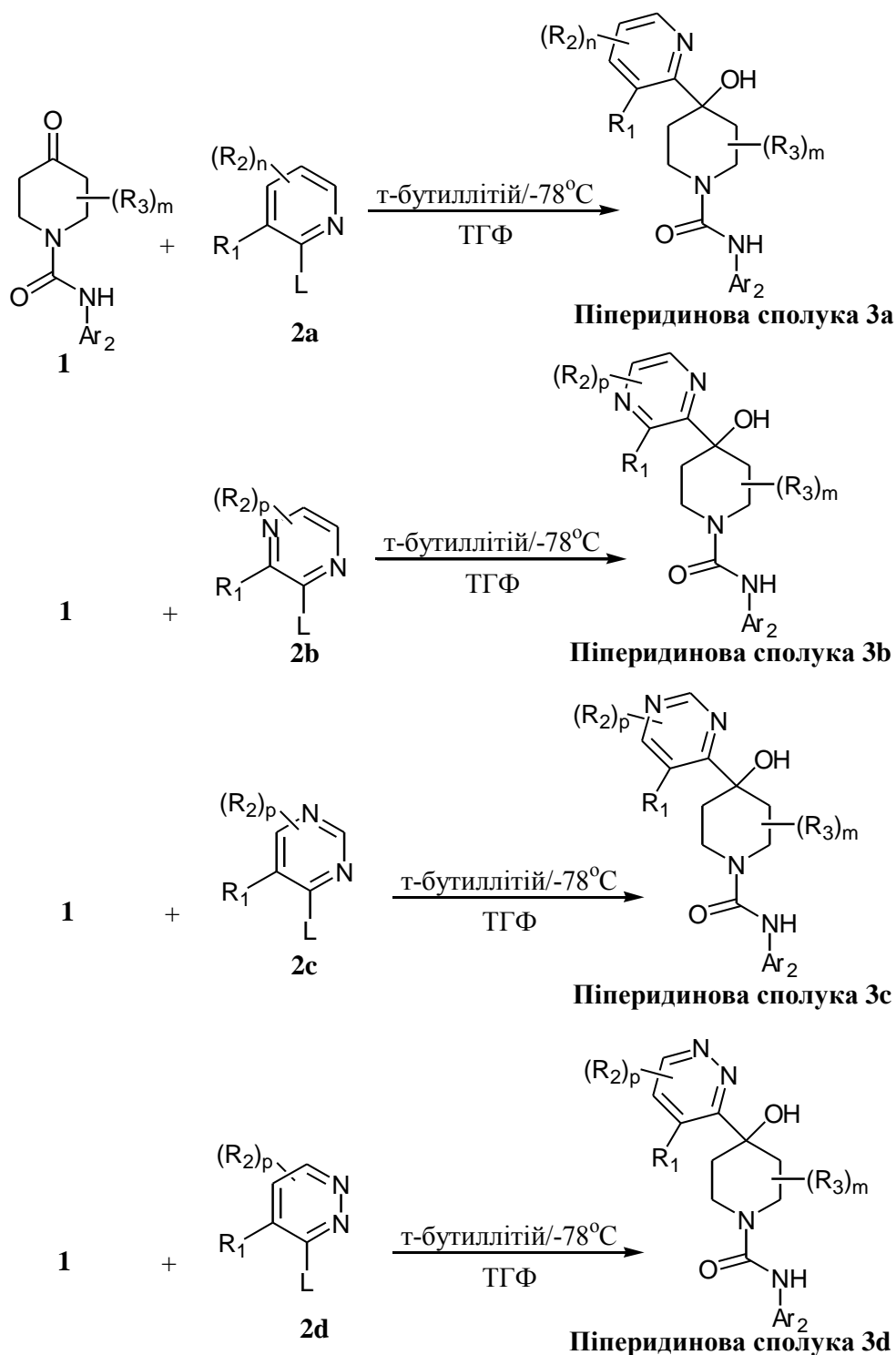
35 Сполуки формули I, де W є C і пунктирна лінія відсутня, тобто, "Піперидинові Сполуки," можна одержати використовуючи загальновідомі органічні синтези або використовуючи ілюстративні способи показані на схемах нижче.

Способи одержання Піперидинових Сполук, де X є O і R<sub>4</sub> є -OH або -F

Сполуки формули I, де X є O і R<sub>4</sub> є -OH можна одержати за ілюстративною методикою показаною нижче на схемі 1.1:

40

Схема 1.1



де  $\text{Ar}_2$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $n$ ,  $m$ ,  $i$   $p$  є такими як визначено для сполуки формули I і  $L$  є галоген.

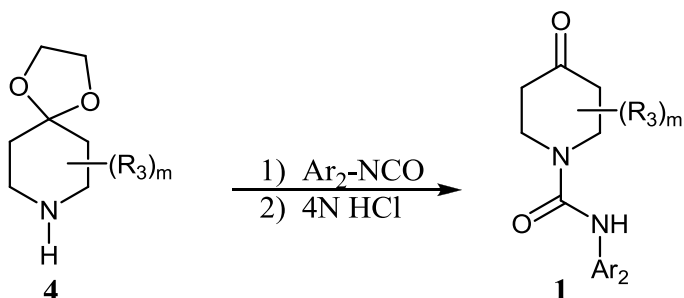
- 5 До розчину 2a-d в присутності трет-бутиллітію (1,7М в гептані, 6,45 мл, 11,12 ммоль) в ТГФ (20 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  по краплям додають сполуку 1 в безводному ТГФ (10 мл). Реакційну суміш перемішують при  $-78^{\circ}\text{C}$  протягом приблизно 3г і гасять водним  $\text{NH}_4\text{Cl}$  приблизно при  $0^{\circ}\text{C}$ , і потім органічний і водний шари розділяють. Водний шар екстрагують ТГФ, органічні частини об'єднують, і сушать ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Одержаний розчин концентрують при пониженому тиску одержуючи залишок.
- 10 Залишок хроматографують використовуючи колонкову хроматографію на силікагелі, що елюють етилацетат/гексан (градієнт елювання 30:70 - 70:30) одержуючи Піперидинову Сполуку, де  $X$  є  $\text{O}$  і  $R_4$  є  $-\text{OH}$  (3a-d).

Сполуки формули 2a-d є комерційно доступними або можна одержати за методиками відомими з літератури.

Сполуку 1 можна одержати реакцією 4 з ізоціанатом як показано нижче на схемі 1.2:

Схема 1.2

5

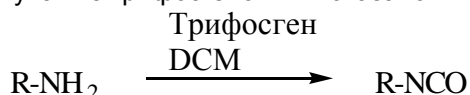


де  $R_3$ , і  $m$  є такими як визначено вище і  $R \in Ar_2$ .

10 Сполуку 4 (20 ммоль) в хлороформі додають до розчину ізоціанату формули  $R-NCO$  в хлороформі (30 мл) приблизно при  $25\ ^\circ C$ . Одержану реакційну суміш перемішують протягом приблизно 3 г приблизно при  $25\ ^\circ C$  потім концентрують при пониженому тиску одержуючи залишок. Залишок суспендують в ТГФ (50 мл) і до одержаного розчину додають  $4N\ HCl$  (50 мл). Реакційну суміш залишають перемішуватись протягом приблизно 12г. Реакційну суміш потім виливають у воду (200 мл), і рН доводять до 10 або більше використовуючи водний карбонат

15 калію. Одержаний розчин екстрагують етилацетатом і етилацетатні шари об'єднують, сушать ( $MgSO_4$ ) і концентрують при пониженому тиску одержуючи залишок, що можна хроматографувати використовуючи флеш хроматографію на колонці з силікагелем, що елювали етилацетат/гексан (градієнт елюювання 30:70 - 70:30) одержуючи сполуку 1.

20 Ізоціанати формули  $Ar_2-NCO$  є комерційно доступними або можна одержати реакцією аміну  $Ar_2NH_2$  з фосгеном згідно з відомими методиками (Дивіться, наприклад, H. Eckert and B. Foster, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 26, 894 (1987); H. Eckert, Ger. Offen. DE 3 440 141; Chem. Abstr. 106, 4294d (1987); і L. Contarca et al., Synthesis, 553-576 (1996). Наприклад, амін  $Ar_2NH_2$  може реагувати з трифосгеном як показано нижче.



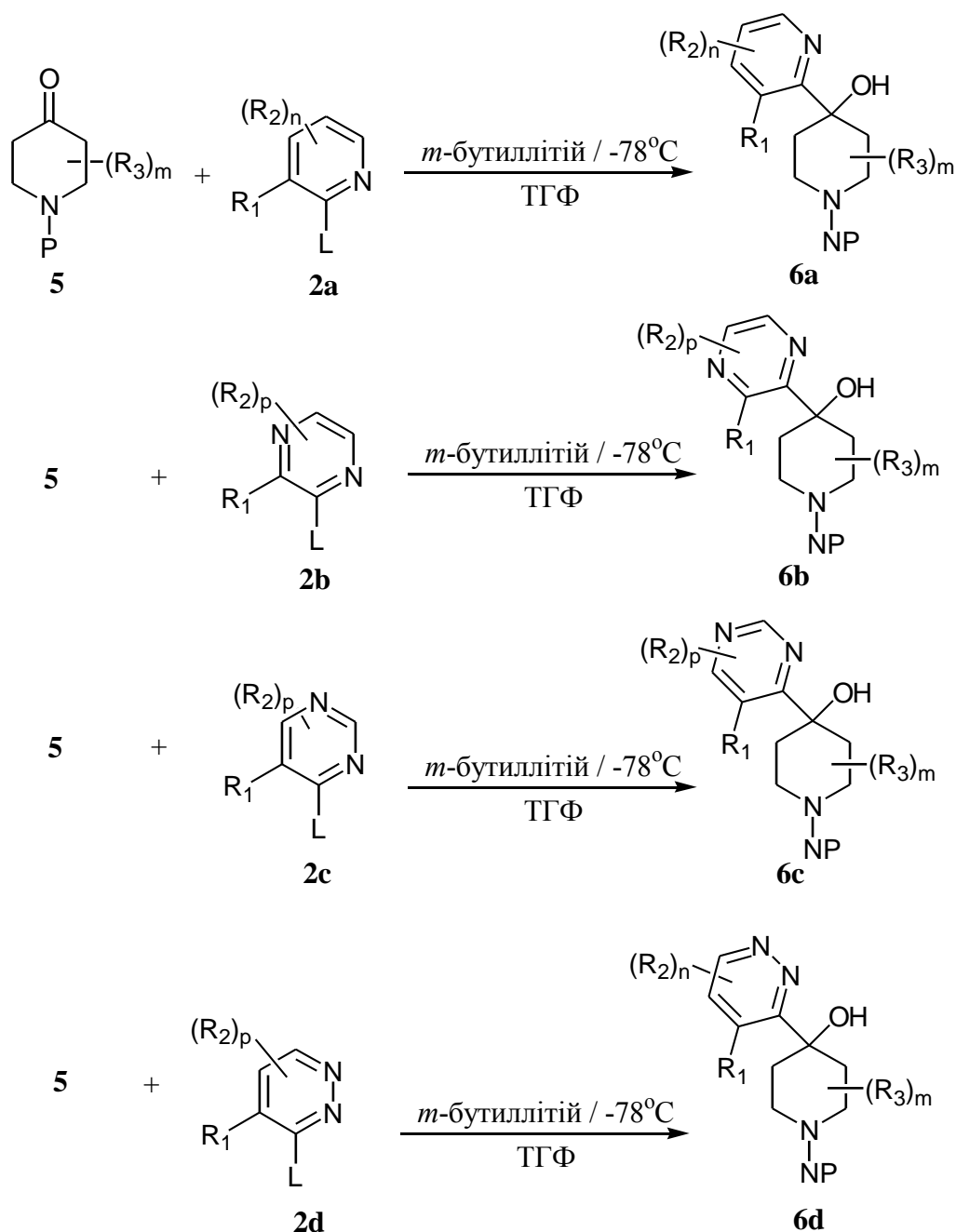
25 Типово, розчин трифосгену (приблизно 0,3 еквіваленти або 0,3 ек.) в ДХМ (приблизно 0,3М) повільно додають до перемішаного розчину аміну (приблизно 1,0ек.) в ДХМ (приблизно 0,3М) приблизно при  $25\ ^\circ C$ . Реакційну суміш потім перемішують приблизно при  $25\ ^\circ C$  протягом приблизно 10 хв. і температуру піднімають до приблизно  $70\ ^\circ C$ . Після перемішування при  $70\ ^\circ C$  протягом 3 г, реакційну суміш охолоджують до  $25\ ^\circ C$ , фільтрують, і фільтрат концентрують одержуючи ізоціанат.

30 Циклічні ацеталі формули 4 є комерційно доступними або можна одержати за методиками відомими з літератури.

Піперидинові Сполуки, де  $X \in O$  і  $R_4 \in -OH$  також можна одержати за ілюстративною методикою показаною нижче на схемах 1.3 і 1.4:

35

Схема 1.3

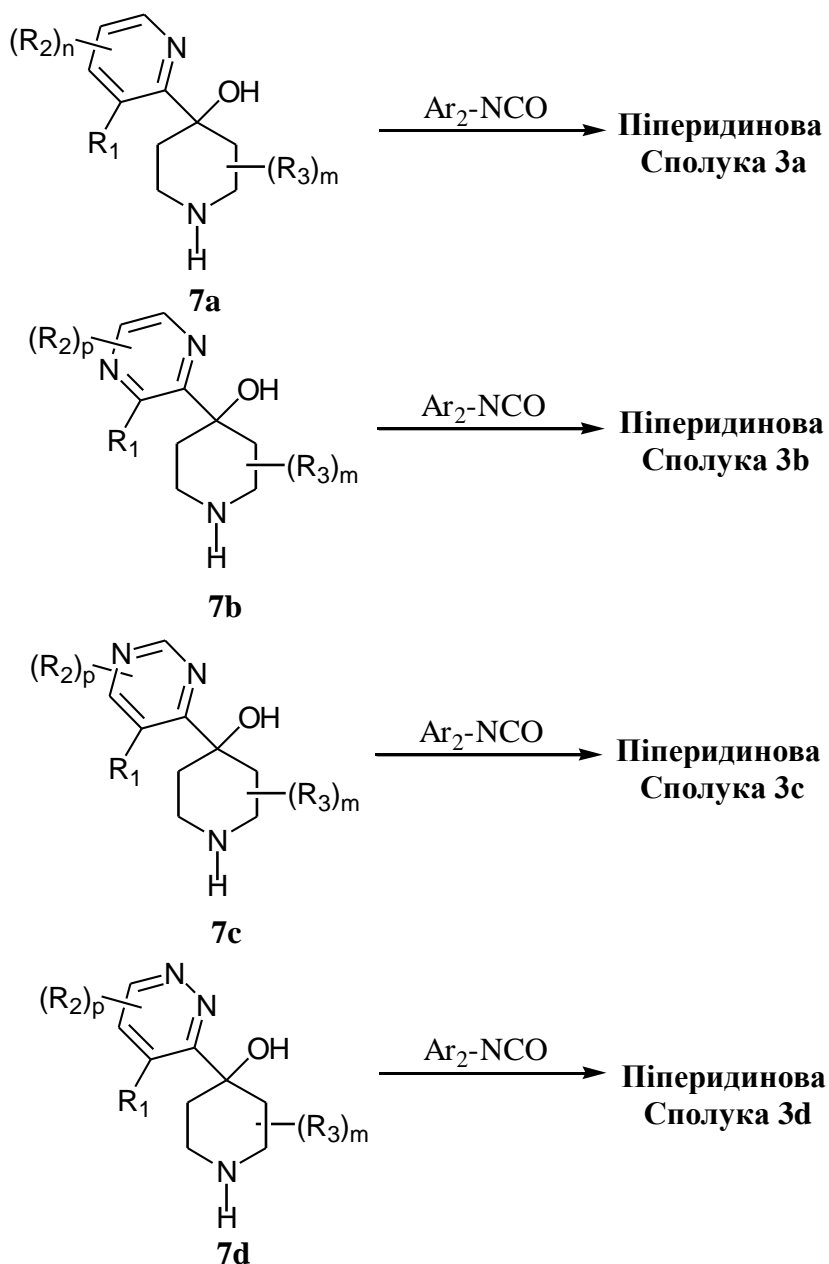


5 де R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, n, m, і p є такими як визначено вище, L є галоген, і NP є азотзахисна група (дивіться, наприклад, T.W. Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis 494-653 (3d ed. 1999)).

До розчину *t*-BuLi (1,7М в гептані, 18,4 мл, 31,3 ммоль) або *n*-BuLi (1,6М в гептані, 19,5 мл, 31,3 ммоль) в ефірі (30 мл) по краплям додають розчин сполуки формули 2a-d (31,3 ммоль) в ефірі (20 мл) при -78 °С в атмосфері азоту. Одержаний розчин перемішують при -78 °С  
 10 протягом приблизно 1 години. До одержаного розчину по краплям додають сполуку формули 5 (25,0 ммоль) розчинену в ефірі (20 мл) при -78 °С і одержану суміш залишають перемішуватись приблизно при -50 °С протягом 3 г. Реакційну суміш потім гасять водним NH<sub>4</sub>Cl при 0 °С і реакційну суміш екстрагують ефіром. Органічні частини об'єднують, сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), і концентрують при пониженому тиску одержуючи залишок, що можна хроматографувати використовуючи флеш хроматографію на колонці з силікагелем, що елюювали етилацетат/гексан (градієнт елюювання 30/70 - 70/30) одержуючи сполуку формули 6a-d. Азотзахисну групу потім видаляють одержуючи сполуку формули 7a-d, відповідно. Сполука  
 15

формули 7a-d потім реагує з ізоціанатом формули  $R_2-NCO$  даючи сполуку формули 3a-d, як показано нижче на схемі 1.4:

Схема 1.4

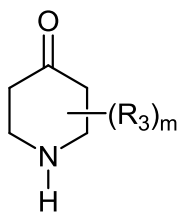


5

де  $Ar_2$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $n$ ,  $m$ ,  $i$   $p$  є такими як визначено вище.

До розчину сполуки формули 7a-d (1 ммоль) в ДХМ (1 мл) по краплям додають розчин ізоціанату  $Ar_2-NCO$  (1 ммоль) в ДХМ (1 мл) приблизно при 25 °С. Одержану суміш залишають перемішуватись при 25 °С 3 г і концентрують при пониженому тиску одержуючи залишок, що можна хроматографувати використовуючи колонку з силікагелем, що елюювали етилацетат/гексан (градієнт елюювання 10/90 - 70/30) одержуючи сполуку формули 3a-d.

Сполука формули 5 є комерційно доступною або можна одержати захищаючи атом азоту сполуки формули 8, показано нижче:

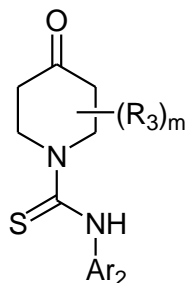
**8**

Сполуки формули 8 є комерційно доступними або можна одержати за методиками відомими з літератури.

Будь-яка азотзахисна група відома в цій галузі може бути використана для захисту атому азоту сполуки формули 8. Придатні захисні групи описані в T.W. Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 494-653 (3d ed. 1999). Ізоціанати формули  $Ar_2-NCO$  є комерційно доступними або можна одержати як описано вище.

Способи одержання Піперидинових Сполук, де  $X \in S$  і  $R_4 \in -OH$

Піперидинову Сполуку, де  $X \in S$  і  $R_4 \in -OH$ , можна одержати за способом аналогічним описаному вище на Схемі 1.1 одержуючи Піперидинові Сполуки, де  $X \in O$  і  $R_4 \in -OH$  (3a-d), за винятком того, що сполука формули 9, показано нижче,

**9**

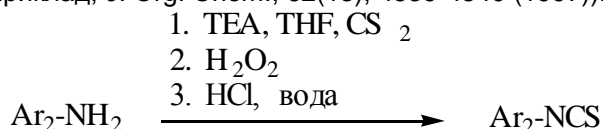
де  $R_3$  і  $m$  є такими як визначено вище, використовується замість сполуки 1.

Сполуку формули 9 можна одержати за способом аналогічним описаному вище на Схемі 1.2 одержуючи 1 за винятком того, що ізотіоціанат формули  $Ar_2-NCS$  використовують замість ізоціанату  $Ar_2-NCO$ .

Ізотіоціанати є комерційно доступними або можна одержати реакцією аміну формули  $Ar_2NH_2$  з тіофосгеном як показано на схемі нижче (дивіться, наприклад, Tett. Lett., 41(37), 7207-7209 (2000); Org. Prep. Proced., Int., 23(6), 729-734 (1991); J. Heterocycle Chem., 28(4), 1091-1097 (1991); J. Fluorine Chem., 41(3), 303-310 (1988); і Tett. Lett., 42(32), 5414-5416 (2001).



Альтернативно, ізотіоціанати формули  $Ar_2-NCS$  можна одержати реакцією аміну формули  $Ar_2NH_2$  з дісульфдом вуглецю в присутності триетиламіну (TEA) в ТГФ, з наступною реакцією з пероксидом водню і хлорводневою кислотою у воді як показано на схемі нижче (дивіться, наприклад, J. Org. Chem., 62(13), 4539-4540 (1997)).

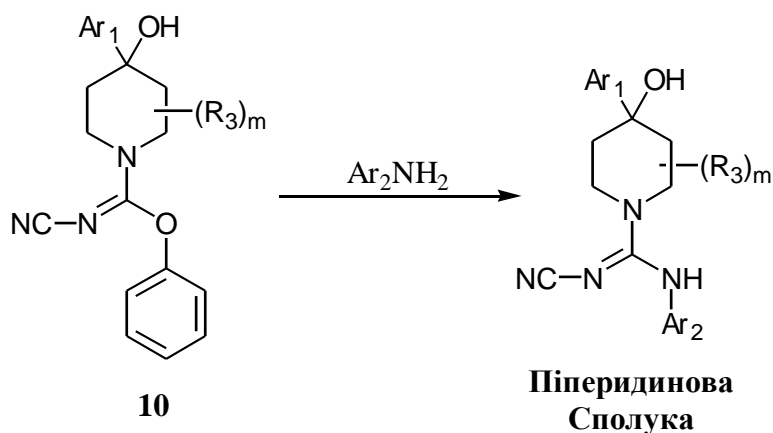


Піперидинову Сполуку, де  $X \in S$  і  $R_4 \in -OH$ , можна одержати за способом аналогічним описаному вище на Схемах 1.3 і 1.4 одержуючи Піперидинові Сполуки, де  $X \in O$  і  $R_4 \in -OH$  (3a-d) за винятком того, що ізотіоціанат формули  $Ar_2-NCS$  використовують замість ізоціанату формули  $Ar_2-NCO$ .

Способи одержання Піперидинових Сполук, де  $X \in N-CN$  і  $R_4 \in -OH$

Піперидинову Сполуку, де  $X \in N-CN$  і  $R_4 \in -OH$ , можна одержати як показано нижче на схемі 1.5:

Схема 1.5

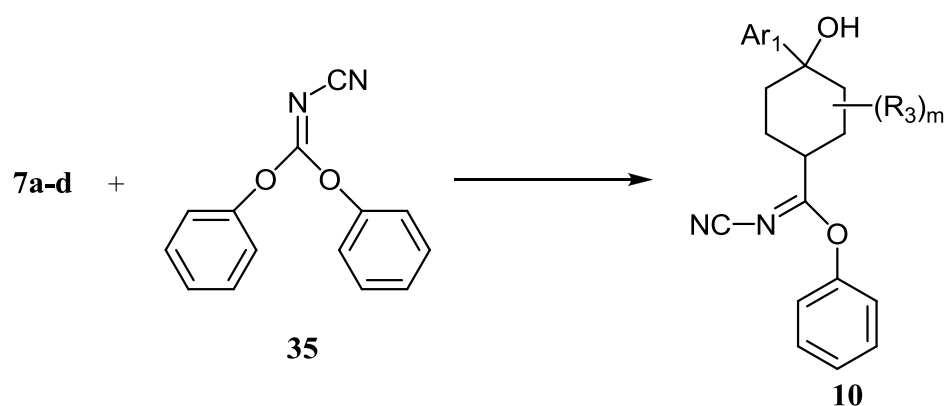


де  $Ar_1$ ,  $Ar_2$ ,  $R_3$  і  $m$  є такими як визначено вище.

Сполука формули 10 реагує з аміном формули  $Ar_2-NH_2$  в апротонному органічному розчиннику, такому як діетиловий етер, ди-н-пропіловий етер, ТГФ, ДХМ або толуол при температурі від приблизно 25 °С до приблизно температури кипіння розчинника протягом від приблизно 0,5 г до приблизно 24 г одержуючи Піперидинову Сполуку, де  $X$  є  $N-CN$  і  $R_4$  є  $-OH$ . В одному з втілень, апротонним органічним розчинником є ди-н-пропіловий етер. В іншому втіленні, реакційну суміш ди-н-пропілового етеру, сполуки формули 10 і аміну формули  $Ar_2-NH_2$  нагрівають при температурі від приблизно 70° до приблизно 80 °С. В іншому втіленні, реакційну суміш ди-н-пропілового етеру, сполуки формули 10 і аміну формули  $Ar_2-NH_2$  нагрівають при температурі приблизно 75 °С протягом приблизно 12 г.

Сполуку формули 10 можна одержати як показано нижче на схемі 1.6:

Схема 1.6



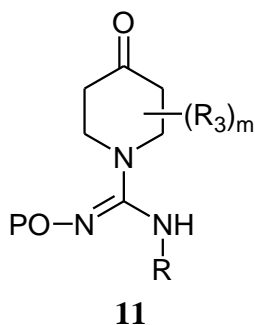
де  $Ar_1$  є таким як визначено вище для Піперидинових Сполук.

Сполука формули 7a-d реагує з дифенілціанокarbonімідат 35 (комерційно доступний від Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) в апротонному розчиннику, такому як діетиловий етер, ди-н-пропіловий етер, ТГФ, ДХМ, або толуол, даючи сполуку формули 10. В одному з втілень, апротонним розчинником є ДХМ і реакційну суміш сполуки формули 7a-d і дифенілціанокarbonімідату 35 залишають реагувати приблизно при 25 °С. В іншому втіленні, апротонним розчинником є толуол і реакційну суміш сполуки формули 7a-d і дифенілціанокarbonімідату 35 залишають реагувати приблизно при 110 °С. Сполука формули 7a-d і дифенілціанокarbonімідат 35 типово реагують протягом від приблизно 0,5 г до приблизно 24 г. Типово сполука формули 10 використовується без додаткового очищення.

Сполуки формули 7a-d можна одержати як описано вище в розділі 5.5.1.1.

Способи одержання Піперидинових Сполук, де  $X$  є  $N-OH$  і  $R_4$  є  $-OH$

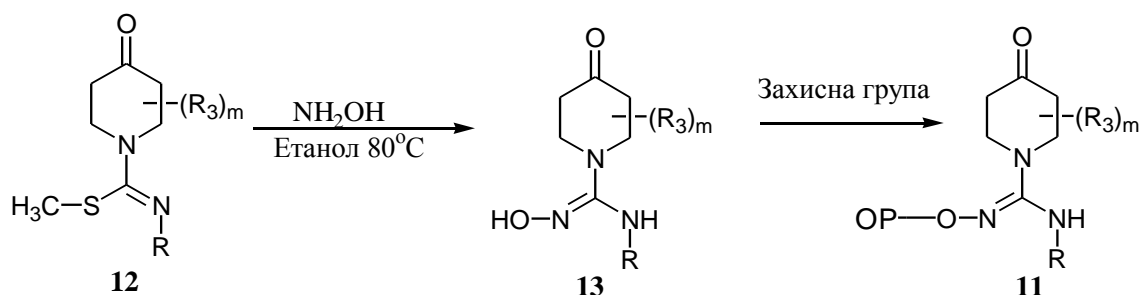
Піперидинову Сполуку, де  $X$  є  $N-OH$  і  $R_4$  є  $-OH$ , можна одержати за способом аналогічним описаному вище на Схемі 1.1 одержуючи Піперидинові Сполуки, де  $X$  є  $O$  і  $R_4$  є  $-OH$  (3a-d), за винятком того, що сполука формули 11, показано нижче,



де  $R_3$  і  $m$  є такими як визначено вище,  $R \in Ar_2$ , і  $P$  є кисне/гідроксизахисна група, використовується замість сполуки 1 з наступним видаленням кисне/гідроксизахисної групи.

Сполуку формули 11 можна одержати як показано нижче на схемі 1.7:

5



де  $R_3$  і  $m$  є такими як визначено вище,  $R \in Ar_2$ , і  $OP$  є кисне/гідроксизахисна група.

10

Сполука формули 12 (приблизно 0,3 ммоль) реагує з гідроксиламіном (50 мас.% в воді, приблизно 5,8 ммоль) в приблизно 1,5 мл етанолу при перемішуванні при температурі приблизно  $80^\circ\text{C}$  протягом приблизно 2 г. Суміш потім концентрують при пониженому тиску одержуючи сполуку формули 13. Гідроксильну групу сполуки формули 13 потім захищають використовуючи кисне/гідроксизахисну групу одержуючи сполуку формули 11.

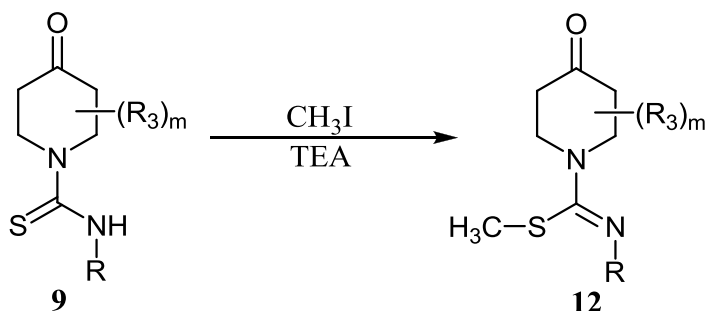
15

Кисне/гідроксизахисна група відома в цій галузі і може бути використана для захисту атома кисню в сполуці формули 13. Придатні кисне/гідроксизахисні групи описуються в T.W. Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis 17-200 (3d ed. 1999). В одному з втілень, сполуку формули 11 також обробляють використовуючи колонкову хроматографію або перекристалізацію.

20

Сполуку формули 12 можна одержати як показано нижче на схемі 1.8:

Схема 1.8



25

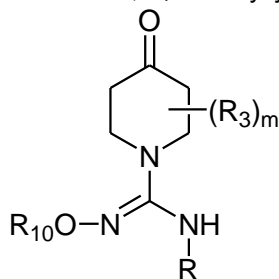
де  $R_3$  і  $m$  є такими як визначено вище і  $R \in Ar_2$ .

Розчин сполуки формули 9 (приблизно 0,6 ммоль), одержаний як описано вище, в ДХМ реагує з йодметаном (приблизно 0,9 ммоль) в приблизно 3 мл тетрагідрофурану при перемішуванні приблизно при  $25^\circ\text{C}$  протягом приблизно 12 г. Надлишок йодметану видаляють з суміші при пониженому тиску. Розчин триетиламіну (приблизно 1,74 ммоль) в приблизно 2,5 мл етилацетату додають до суміші і суміш залишають перемішуватись протягом приблизно 2 г. Суміш потім концентрують при пониженому тиску одержуючи сполуку формули 12, що можна при бажанні додатково обробити. В одному з втілень, сполуку формули 12 додатково обробляють використовуючи колонкову хроматографію або перекристалізують.

30

Способи одержання Піперидинових Сполук, де  $X \in N-OR_{10}$  і  $R_4 \in -OH$

Піперидинову Сполуку, де  $X \in N-OR_{10}$  і  $R_4 \in -OH$ , можна одержати за способом аналогічним описаному вище на Схемі 1.1 одержуючи Піперидинові Сполуки, де  $X \in O$  і  $R_4 \in -OH$  (3a-d), за винятком того, що сполуку формули 14, показано нижче,



#### 14

5

де  $R_3$ ,  $R_{10}$  і  $m$  є такими як визначено вище і  $R \in Ar_2$ , використовують замість сполуки 1.

Сполуку формули 14 можна одержати реакцією сполуки формули 13, одержаної як описано вище в Схемі 1.7, з  $L-(C_1-C_4)$ алкілом, де  $L \in -I, -Br, -Cl$ , або  $-F$ , в присутності гідриду натрію в ДМФА приблизно при  $25^\circ C$ . В одному з втілень,  $L \in -I$  або  $-Br$ .

10

Способи одержання Піперидинових Сполук, де  $R_4 \in$  група інші ніж  $-OH$

Піперидинові Сполуки, де  $R_4 \in$  -гало,  $-OCF_3$ ,  $-(C_1C_6)$ алкіл,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2Cl$ ,  $-CH_2Br$ ,  $-CH_2I$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CH(гало)_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-OR_{10}$ ,  $-SR_{10}$ ,  $-COOH$ ,  $-COOR_{10}$ ,  $-C(O)R_{10}$ ,  $-C(O)H$ ,  $-OC(O)R_{10}$ ,  $-OC(O)NHR_{10}$ ,  $-NHC(O)R_{13}$ ,  $-SO_2R_{10}$ ,  $-CON(R_{13})_2$  або  $-NO_2$  можна одержати з Піперидинових Сполук, де  $R_4 \in -OH$ .

15

Піперидинові Сполуки, де  $R_4 \in -F$ , можна одержати реакцією Піперидинової Сполуки, де  $R_4 \in -OH$ , з фтору вальними реагентами, такими як DAST, Деоко-Фтор,  $SF_4$ ,  $HF$ ,  $KF$ ,  $CsF$ , реагент Яковенко, реагент Ішикава, згідно з методикою описаною в M. Schlosser et al., Tetrahedron 52(24):8257-8262 (1996).

20

Піперидинові Сполуки, де  $R_4 \in -Cl$ , можна одержати реакцією Піперидинової Сполуки, де  $R_4 \in -OH$ , з  $SOCl_2$  або  $PCl_5$  згідно з методикою описаною в J. Amer. Chem. Soc. 120(4):673-679 (1998) або з  $CH_3COCl$  згідно з методикою описаною в Tett. Lett. 41(47):9037-9042 (2000).

Піперидинові Сполуки, де  $R_4 \in -Br$ , можна одержати реакцією Піперидинової Сполуки, де  $R_4 \in -OH$ , з піридином і  $SOBr_2$  згідно з методикою описаною в J. Organometallic Chemistry 627(2):179-88 (2001) або реакцією Піперидинової Сполуки, де  $R_4 \in -OH$ , з піридином і  $PPh_3/Br_2$  згідно з методикою описаною в J. Amer. Chem. Soc. 112 (9):3607-14 (1990).

25

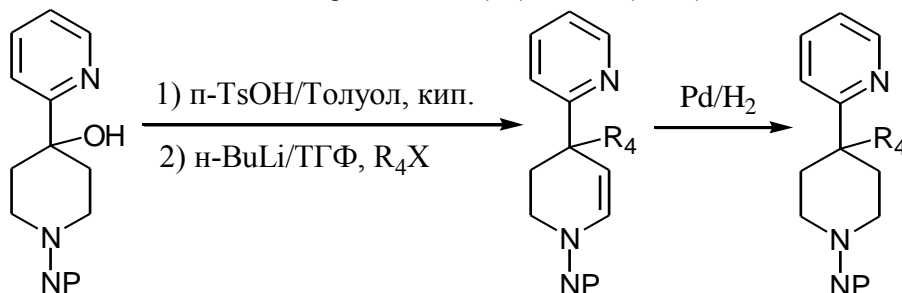
Піперидинові Сполуки, де  $R_4 \in -I$ , можна одержати реакцією Піперидинової Сполуки, де  $R_4 \in -OH$ , з  $HI$  в оцтовому ангідриді згідно з методикою описаною в J. Amer. Chem. Soc. 87(3):539-542 (1965).

30

Піперидинові Сполуки, де  $R_4 \in -CH_3$ , можна одержати реакцією Піперидинової Сполуки, де  $R_4 \in -OH$ , з  $PCl_5$  і  $CH_3TiCl_3$  згідно з методикою описаною в Angewandte Chemie, 92(11), 933-4 (1980).

Піперидинові Сполуки, де  $R_4 \in -(C_1-C_6)$ алкіл, можна одержати реакцією Піперидинової Сполуки, де  $R_4 \in -OH$ , з п-толуолсульфоновою кислотою в толуолі і потім з н-бутиллітієм і  $X-(C_1-C_6)$ алкілом, де  $X \in$  галоген, згідно з методикою описаною в Charles J. Barnett, et al, J. Org. Chem., 54(20) 4795-4800 (1989) з наступним гідруванням продукту згідно з методикою описаною в Thomas E. D'Ambra et al, J. Org. Chem., 54(23) 5632-5 (1989) як описано нижче.

35



Піперидинові Сполуки, де  $R_4 \in -CH_2OH$ , можна одержати реакцією Піперидинової Сполуки, де  $R_4 \in -COOH$ , з  $LiAlH_4$  згідно з методиками відомими в цій галузі. Піперидинові Сполуки, де  $R_4 \in -CH_2OH$ , можна одержати реакцією Піперидинової Сполуки, де  $R_4 \in -C(O)H$ , з  $NaBH_4$  згідно з

40

методиками відомими в цій галузі.

Піперидинові Сполуки, де  $R_4$  є  $-\text{COOH}$ , можна одержати реакцією Піперидинової Сполуки, де  $R_4$  є  $-\text{CN}$ , з  $\text{KOH}$  згідно з методиками відомими в цій галузі.

Піперидинові Сполуки, де  $R_4$  є  $-\text{CN}$ , можна одержати реакцією Піперидинової Сполуки, де  $R_4$  є  $-\text{OH}$ , з  $\text{KCN}$  і  $\text{SOCl}_2$  згідно з методикою описаною в *Armyanskii Khimicheskii Zhurnal*. 30(9):723-727 (1977).

Піперидинові Сполуки, де  $R_4$  є  $-\text{C(O)H}$ , можна одержати реакцією Піперидинової Сполуки, де  $R_4$  є  $-\text{CN}$ , з ді-ізо-бутилалюмогідрид (DIBAL-H) згідно з методиками відомими в цій галузі.

Піперидинові Сполуки, де  $R_4$  є  $-\text{OCF}_3$ , можна одержати реакцією Піперидинової Сполуки, де  $R_4$  є  $-\text{OH}$ , з  $\text{CS}_2$ ; метилйодид; і бромсукцинімід і піридин/ $\text{HF}$  в ДХМ згідно з методикою описаною в *Chemical Communications (Cambridge)* 3:309-310 (1997) або *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 73(2):471-484 (2000).

Піперидинові Сполуки, де  $R_4$  є  $-\text{CH}_2\text{Cl}$ , можна одержати реакцією Піперидинової Сполуки, де  $R_4$  є  $-\text{CH}_2\text{OH}$ , одержаною як описано вище, з  $\text{PCl}_5$  згідно з методикою описаною в *J. Amer. Chem. Soc.*, 120(4):673-679 (1998).

Піперидинові Сполуки, де  $R_4$  є  $-\text{CH}_2\text{Br}$ , можна одержати реакцією Піперидинової Сполуки, де  $R_4$  є  $-\text{CH}_2\text{OH}$ , одержаною як описано вище, з  $\text{SOBr}_2$  згідно з методикою описаною в *J. Organomet. Chem.*, 627(2):179-188 (2001) або з  $\text{PPh}_3/\text{Br}_2$  згідно з методикою описаною в *J. Amer. Chem. Soc.*, 112(9):3607-3614 (1990).

Піперидинові Сполуки, де  $R_4$  є  $-\text{CH}_2\text{F}$ , можна одержати реакцією Піперидинової Сполуки, де  $R_4$  є  $-\text{CH}_2\text{OH}$ , одержаною як описано вище, з 1 ек. DAST згідно з методикою описаною в *M. Schlosser et al., Tetrahedron* 52(24):8257-8262 (1996) і *Organic Letters*. 3(17):2713-2715 (2001).

Піперидинові Сполуки, де  $R_4$  є  $-\text{CH}_2\text{I}$ , можна одержати реакцією Піперидинової Сполуки, де  $R_4$  є  $-\text{CH}_2\text{OH}$ , одержаною як описано вище, з  $\text{PPh}_3/\text{I}_2$  згідно з методикою описаною в *Organic Process Research and Development* 6(2):190-191 (2002).

Піперидинові Сполуки, де  $R_4$  є  $-\text{CH}(\text{гало})_2$ , можна одержати реакцією Піперидинової Сполуки, де  $R_4$  є  $-\text{C(O)H}$ , одержаною як описано вище, з  $(\text{F}_3\text{CSO}_2)_2\text{O}$  і потім з  $\text{Mg}(\text{гало})_2$  в  $\text{CS}_2$  згідно з методикою описаною в *Synthesis* 12:1076-1078 (1986).

Піперидинові Сполуки, де  $R_4$  є  $-\text{CHF}_2$ , також можна одержати реакцією Піперидинової Сполуки, де  $R_4$  є  $-\text{C(O)H}$ , одержаною як описано вище, з 2 ек. DAST згідно з методикою описаною в *M. Schlosser et al., Tetrahedron* 52(24):8257-8262 (1996) і *Organic Letters*. 3(17):2713-2715 (2001).

Піперидинові Сполуки, де  $R_4$  є  $-\text{CF}_3$ , можна одержати реакцією Піперидинової Сполуки, де  $R_4$  є  $-\text{C(O)H}$ , одержаною як описано вище, з йодидо міді (I) і трифторацетатом натрію згідно з методикою описаною в патент US 4,866,197, Bauman.

Піперидинові Сполуки, де  $R_4$  є  $-\text{OR}_{10}$ , можна одержати реакцією Піперидинової Сполуки, де  $R_4$  є  $-\text{OH}$ , одержаною як описано вище, з  $\text{R}_{10}\text{-X}$ , де X є галоген, в присутності  $\text{NaOH}$  згідно з методикою описаною в *European Journal of Medicinal Chemistry* 24(4):391-396 (1989).

Піперидинові Сполуки, де  $R_4$  є  $-\text{SR}_{13}$ , можна одержати реакцією Піперидинової Сполуки, де  $R_4$  є  $-\text{OH}$ , одержаною як описано вище, з  $\text{R}_{13}\text{-SH}$  згідно з методикою описаною в патенті US 4,409,229, Ong et al., або *Journal of Medicinal Chemistry* 24(1):74-79 (1981).

Піперидинові Сполуки, де  $R_4$  є  $-\text{COOR}_{10}$ , можна одержати естерифікацією Піперидинової Сполуки, де  $R_4$  є  $-\text{COOH}$ , одержаною як описано вище, з  $\text{R}_{10}\text{-OH}$ . Способи естерифікації карбонових кислот відома в цій галузі.

Піперидинові Сполуки, де  $R_4$  є  $-\text{OC(O)R}_{10}$ , можна одержати реакцією Піперидинової Сполуки, де  $R_4$  є  $-\text{OH}$ , одержаною як описано вище, з  $\text{R}_{10}\text{C(O)Cl}$  згідно з методикою описаною в *European Journal of Medicinal Chemistry* 24(4):391-396 (1989). Хлориди кислот,  $\text{R}_{10}\text{C(O)Cl}$ , можна одержати з відповідної карбоної кислоти,  $\text{R}_{10}\text{COOH}$ , використовуючи методику відомі в цій галузі.

Піперидинові Сполуки, де  $R_4$  є  $-\text{NHC(O)R}_{13}$ , можна одержати реакцією Піперидинової Сполуки, де  $R_4$  є  $-\text{OH}$ , з  $\text{R}_{10}\text{CN}$  в присутності  $\text{H}_2\text{SO}_4$  і потім з  $\text{K}_2\text{CO}_3$  в ДХМ як описано в *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 10(17):2001-2014 (2000).

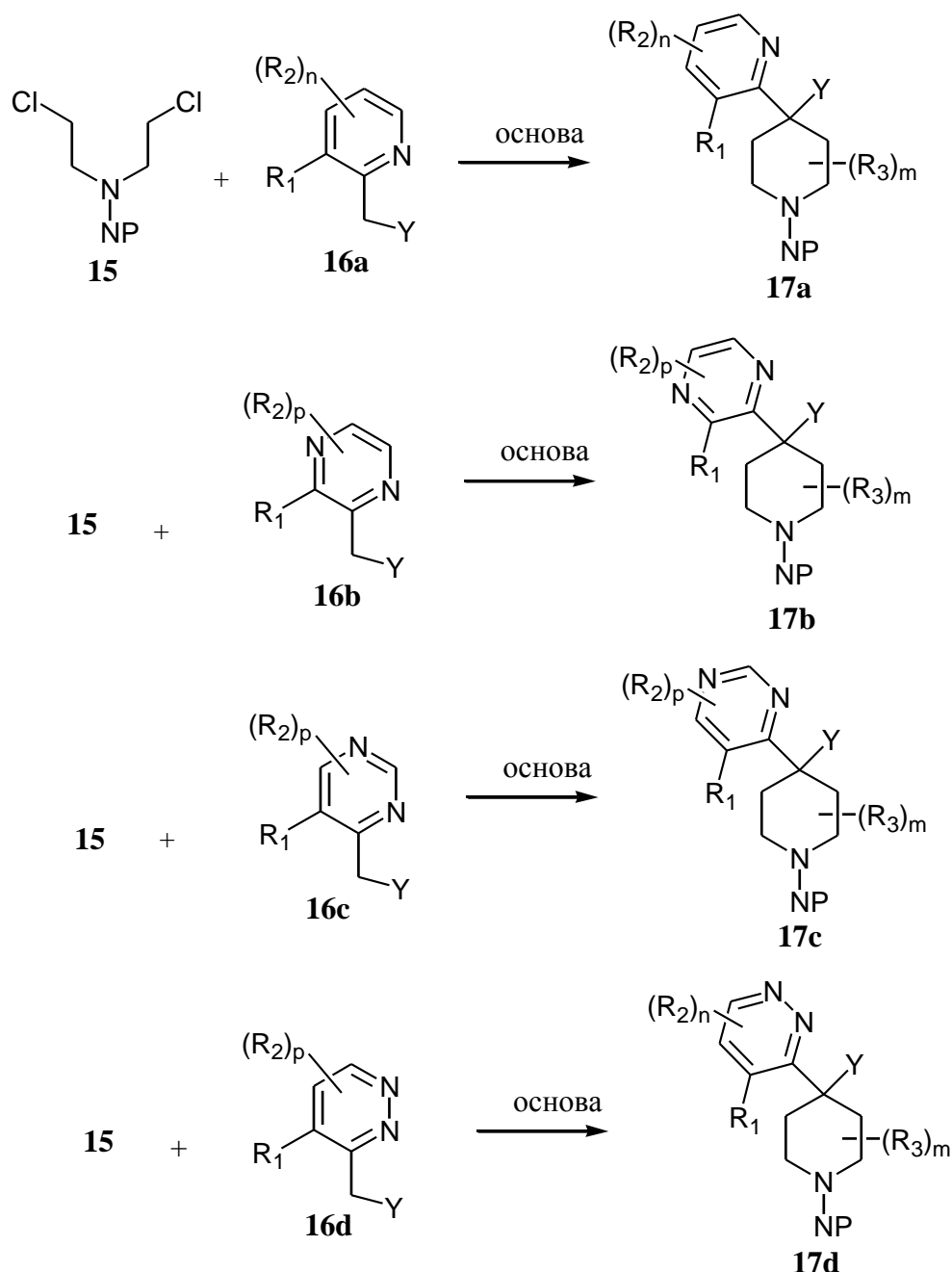
Піперидинові Сполуки, де  $R_4$  є  $-\text{OC(O)NH}_2$ , можна одержати реакцією Піперидинової Сполуки, де  $R_4$  є  $-\text{OH}$ , з  $\text{Cl}_3\text{CCONCO}$  в ДХМ при  $0^\circ\text{C}$  при перемішуванні протягом приблизно 2 г і потім додаючи до одержаної суміші  $\text{K}_2\text{CO}_3$  в метанол-вода і перемішуванні одержаної суміші протягом приблизно 4 г при  $0^\circ\text{C}$  і приблизно 2 г приблизно при  $25^\circ\text{C}$  згідно з методикою описаною в *Christopher P. Holmes et al, J. Org. Chem.*, 54(1):98-108 (1989).

Піперидинові Сполуки, де  $R_4$  є  $-\text{OC(O)NHR}_{10}$ , можна одержати реакцією Піперидинової Сполуки, де  $R_4$  є  $-\text{OH}$ , з ізоціанатом формули  $\text{R}_{10}\text{NCO}$  в ТГФ, що кипить, протягом приблизно 24 г приблизно при  $25^\circ\text{C}$  згідно з методикою описаною в *Andre Hallot et al, J. Med. Chem.*, 29(3):369-375 (1986).

Піперидинові Сполуки, де  $R_4 \in -SO_2R_{10}, -NO_2, -CN, -COR_{10}, -COOR_{10},$  і  $CON(R_{13})_2$ , можна одержати за ілюстративними методиками описаними нижче.

Сполука формули 15 реагує із сполукою формули 16a-d в присутності основи згідно з методикою описаною в Journal of Heterocycle Chemistry, 23(1):73-75 (1986) або Organic Chemistry and Procedures International 28(4):478-480 (1996) одержуючи сполуку формули 17a-d,

Схема 1.9

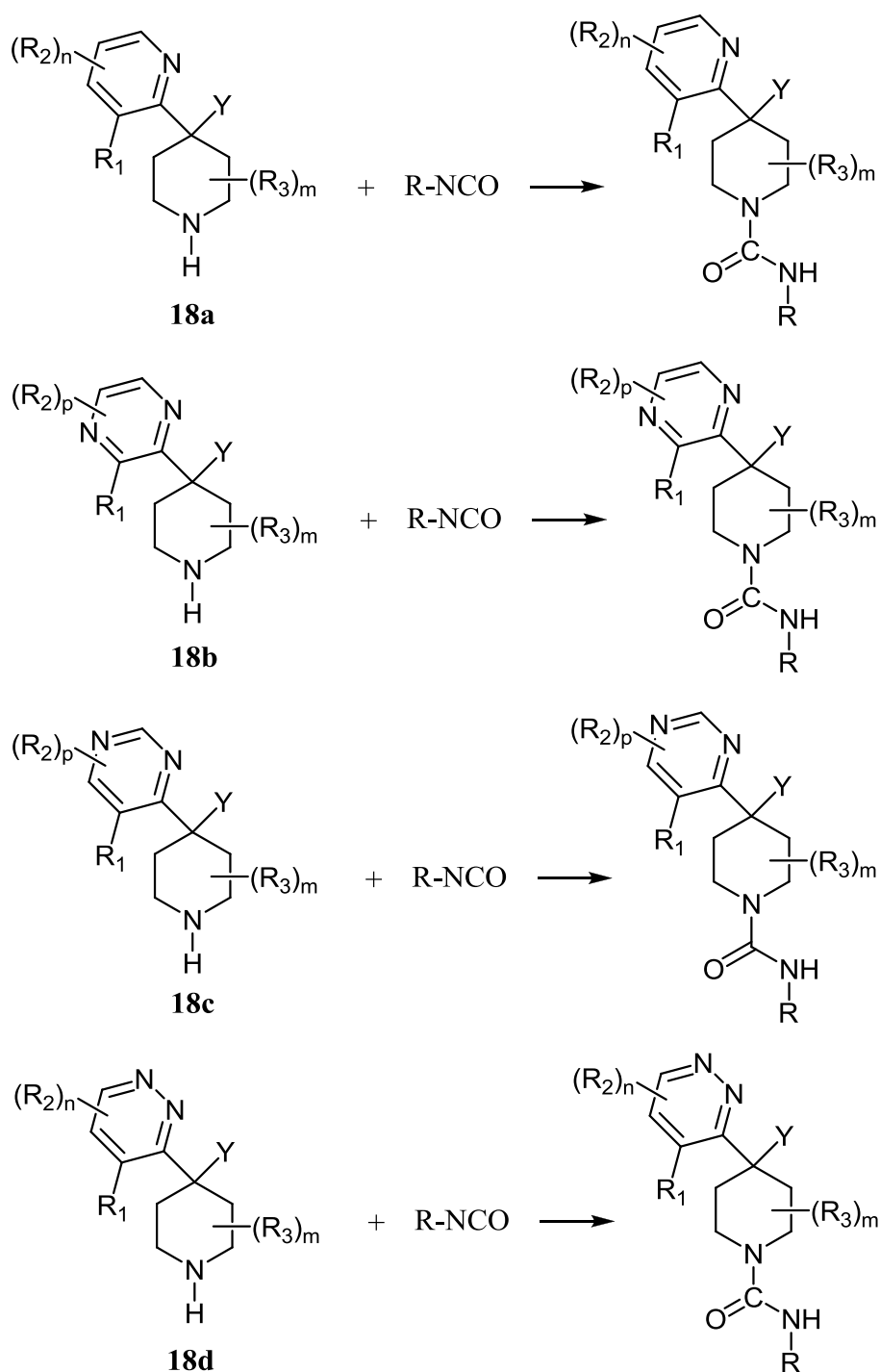


де  $R_1, R_2, R_3, n, m,$  і  $p \in$  такими як визначено вище;  $Y \in -SO_2R_{10}, -NO_2, -CN, -COR_{10}, -COOR_{10},$  або  $CON(R_{13})_2$ ; і NP є азотзахисна група.

Азотзахисну групу потім видаляють з сполуки формули 17a-d одержуючи сполуку формули 18a-d. Будь-яка азотзахисна група відома в цій галузі може бути використана для захисту азоту в сполуці формули 15.

Для одержання Піперидинових сполук формули I, де X є O і  $R_4 \in -SO_2R_{10}, -NO_2, -CN, -COR_{10}, -COOR_{10},$  або  $CON(R_{13})_2$ , сполука формули 18a-d потім реагує з ізоціанатом формули R-NCO згідно з методикою аналогічною описаній вище на схемі 1.4 і описаній нижче на Схемі 1.10:

Схема 1.10



5 де  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $n$ ,  $m$ , і  $p$  є такими як визначено вище;  $Y$  є  $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{COR}_{10}$ , або  $-\text{CON}(\text{R}_{13})_2$ ; і  $R$  є  $\text{Ar}_2$ .

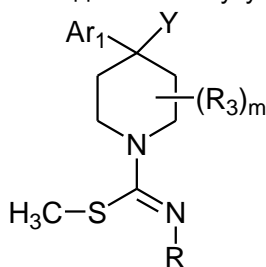
Сполука формули 18a-d реагує з сполукою формули  $\text{R-NCO}$  згідно з методикою аналогічною описаній вище на схемі 1.4.

10 Для одержання Піперидинових Сполук, де  $X$  є  $\text{S}$  і  $R_4$  є  $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{COR}_{10}$ ,  $-\text{COOR}_{10}$ , або  $\text{CON}(\text{R}_{13})_2$ , сполука формули 18a-d реагує з ізотіоціанатом формули  $\text{R-NCS}$  згідно з методикою аналогічною описаній вище в розділі 5.5.1.2.

Для одержання Піперидинових Сполук, де  $X$  є  $\text{N-CN}$  і  $R_4$  є  $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{COR}_{10}$ ,  $-\text{COOR}_{10}$ , або  $\text{CON}(\text{R}_{13})_2$ , сполука формули 18a-d реагує з дифенілціанокarbonімідом 35 і потім аміном формули  $\text{R-NH}_2$  згідно з методикою аналогічною описаній вище в розділі 5.5.1.3.

15 Для одержання Піперидинових Сполук, де  $X$  є  $\text{N-OH}$  і  $R_4$  є  $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{COR}_{10}$ , -

COOR<sub>10</sub>, або CON(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>, Піперидинова Сполука, де X є S і R<sub>4</sub> є -SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -COR<sub>10</sub>, -COOR<sub>10</sub>, і CON(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>, реагує з метилйодидом згідно з методикою аналогічною описаній вище на схемі 1.8 даючи сполуку формули 19,



19

5 де Ar<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, m, і Y є такими як визначено вище і R є Ar<sub>2</sub>.

Сполука формули 19 потім реагує з гідроксиламіном в етанолі згідно з методикою аналогічною описаній вище на схемі 1.8 даючи Піперидинові Сполуки, де X є N-OH і R<sub>4</sub> є -SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -COR<sub>10</sub>, -COOR<sub>10</sub>, або CON(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>.

10 Для одержання Піперидинових Сполук, де X є N-OR<sub>10</sub> і R<sub>4</sub> є -SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -COR<sub>10</sub>, -COOR<sub>10</sub>, або CON(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>, Піперидинова Сполука, де X є NOH і R<sub>4</sub> є -SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -COR<sub>10</sub>, -COOR<sub>10</sub>, і CON(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>, реагує з X-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом, де X є -I, -Br, -Cl, або -F в присутності триетиламіну згідно з методикою аналогічною описаній вище в розділі 5.5.1.6.

Сполука формули 15 є комерційно доступною або можна одержати за методиками відомими з літератури.

15 Сполуки формули 16a-d, де Y є -SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, можна одержати реакцією сполуки формули 16a-d, де Y є галоген, з R<sub>10</sub>SO<sub>2</sub>H згідно з методикою описаною в J. Org. Chem. 67(13):4387-4391 (2002) або Міжнародній публікації № WO 02/48098.

Сполуки формули 16a-d, де Y є -CN, можна одержати реакцією сполуки формули 16a-d, де Y є галоген, з ціанідом калію згідно з методикою описаною в Farmaco 45(9):945-953 (1990).

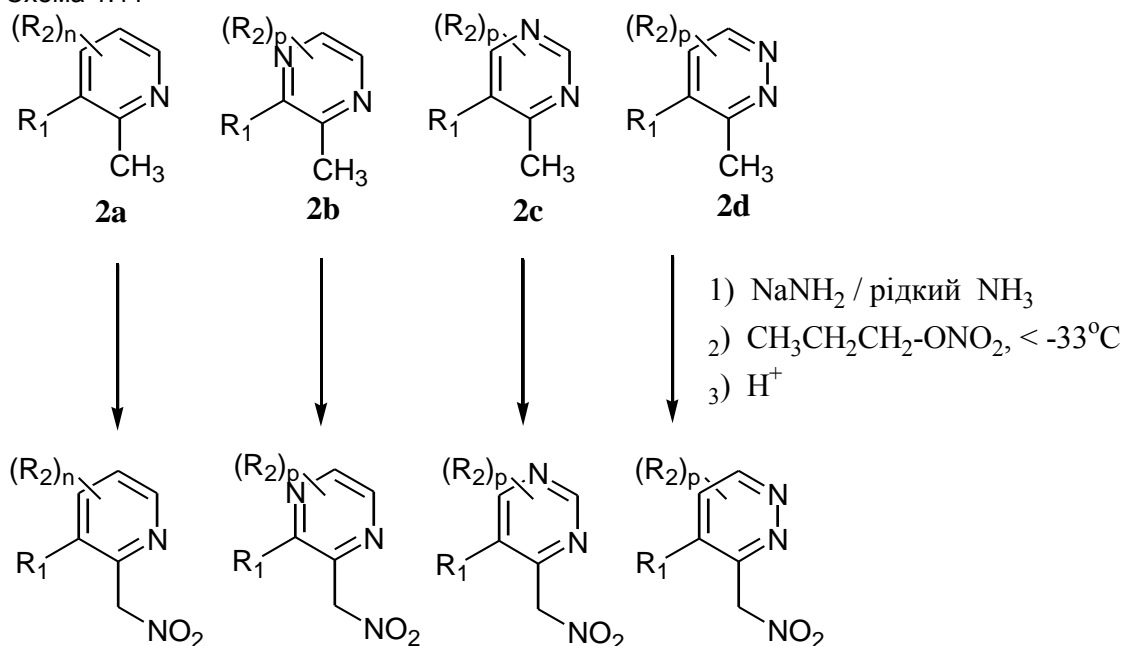
20 Сполуки формули 16a-d, де Y є -COOR<sub>10</sub>, можна одержати реакцією сполуки формули 16a-d, де Y є галоген, з (a) ціанідом калію, (b) водою, і (c) R<sub>10</sub>OH і SO<sub>2</sub>Cl, згідно з методикою описаною в Farmaco 45(9):945-953 (1990).

25 Сполуки формули 16a-d, де Y є -COR<sub>10</sub>, можна одержати реакцією сполуки формули 16a-d, де Y є галоген, з R<sub>10</sub>C(O)H і триметилсилілціанідом згідно з методикою описаною в Міжнародній публікації № WO 01/81333.

Сполуки формули 16a-d, де Y є -CON(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>, можна одержати реакцією сполуки формули 16a-d, де Y є галоген, з (a) ціанідом калію, (b) водою, і (c) NH(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub> і SO<sub>2</sub>Cl, згідно з методикою описаною в Farmaco 45(9):945-953 (1990).

30 Сполуки формули 16a-d, де Y є -NO<sub>2</sub> можна одержати реакцією сполуки формули 2a-d, де X є -CH<sub>3</sub>, з NaNH<sub>2</sub> в рідкому NH<sub>3</sub> і потім з CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-ONO<sub>2</sub> при температурі менше ніж -33 °C одержуючи нітронат, що потім реагує в кислому середовищі, з утворенням сполуки формули 16a-d, де Y є -NO<sub>2</sub>, згідно з методикою описаною в H. Feuer et al., J. Am. Chem. Soc. 91(7):1856-1857 (1969) і як описано в схемі 1.11 нижче, де R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, n і p є такими як визначено вище.

Схема 1.11



Сполуки формули 16a-d, де Y є -гало, є комерційно доступними або можна одержати за методиками відомими з літератури.

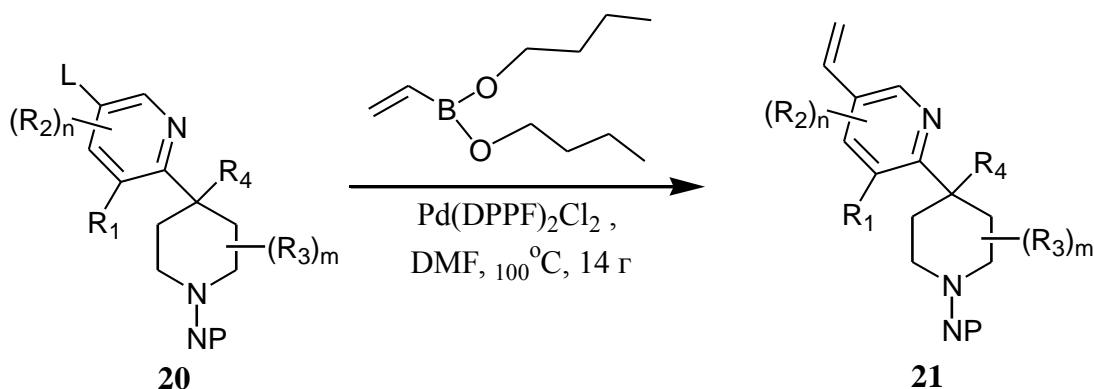
Деякі Піперидинові Сполуки можуть мати один або більше асиметричних центрів і тому існувати в різних енантімерних і діастереомерних формах. Піперидинова Сполука може бути у формі оптичного ізомеру або діастереомеру. Відповідно, винахід охоплює Піперидинові Сполуки і їх застосування, як описано тут, в формі їх оптичних ізомерів, діастереомерів і їх сумішей, включаючи рацемічну суміш. Оптичні ізомери Піперидинових Сполук можна одержати за відомими методиками, такими як хіральна хроматографія або утворення діастереомерних солей з оптично активною кислотою або основою.

Крім того, один або більше атомів водню, вуглецю або інших атомів Піперидинової Сполуки може бути замінено ізопом водню, вуглецю або іншого атому. Такі сполуки, які охоплюються винаходом, є корисними як дослідницькі і діагностичні засоби дослідження фармакокінетики метаболізму і дослідження зв'язування.

Способи введення  $\text{R}_2$  груп на  $\text{Ar}_1$ , коли  $\text{R}_2$  є Q

Перетворення галоїду, L у вінільну групу через реакцію конденсування Сузукі показано на схемі 1.12 нижче, де  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_4$  і p є такими як визначено вище, L як визначеном як -гало, і P є азотзахисна група відома в цій галузі. В той час як цей приклад демонструє перетворення, коли L знаходиться в 5-положенні піридинного кільця 20, трансформація також може бути проведена коли L знаходиться в інших положеннях арильного кільця. Крім того, така ж сама методика може бути використана, коли  $\text{Ar}_1$  є піридинільним, піримідинільним, піразинільним або піридазинільним кільцем.

Схема 1.12

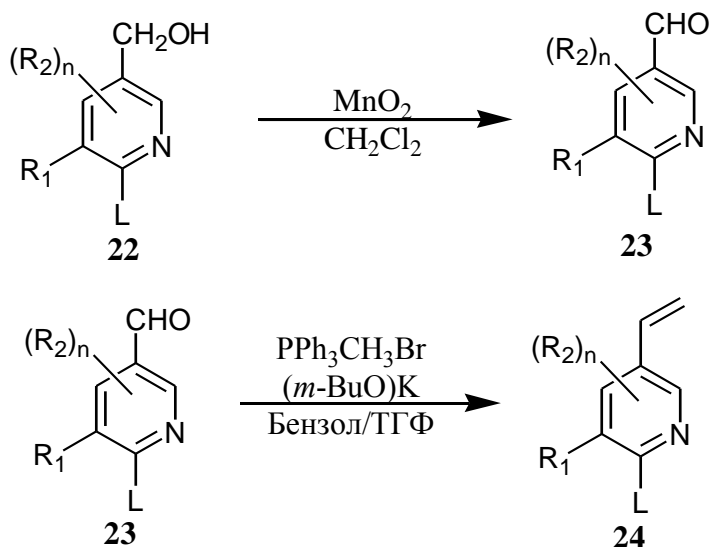


До дегазованого розчину ДМФА сполуки 20 (1,6 ммоль) в 100 мл круглодонній колбі, додають CsF (3,2 ммоль), ди-н-бутилвініловий естер борної кислоти (0,388 мл, 1,76 ммоль) і

дихлорид дифенілфосфінофероценпаладію ( $\text{Pd}(\text{DPPF})_2\text{Cl}_2$ , 0,128 ммоль). Одержану суміш перемішують при 100 °С 14 г тоді охолоджують до температури приблизно 25 °С і розводять 100 мл етилацетату, який промивають розсолем (3 × 50 мл). Органічний шар видаляють, сушать і концентрують при пониженому тиску. Колонкова хроматографія на силікагелі дає продукт, 21.

Інші методики для введення вінільної групи показані на схемах 1.13a і 1.13b. На схемі 1.13a, перша стадія включає окислення бензилового спирту до альдегіду. Після цього іде олефінування Віттіга, що дає вінільну групу. Ще раз, в той час як цей приклад демонструє перетворення, коли вихідний бензиловий спирт знаходиться в 5-положенні піридинного кільця, подібне перетворення може бути проведено в інших положеннях. Крім того, така ж сама методика може бути використана, коли  $\text{Ar}_1$  є піридинним, піримідинільним, піразинільним або піридазинільним кільцем.

Схема 1.13a

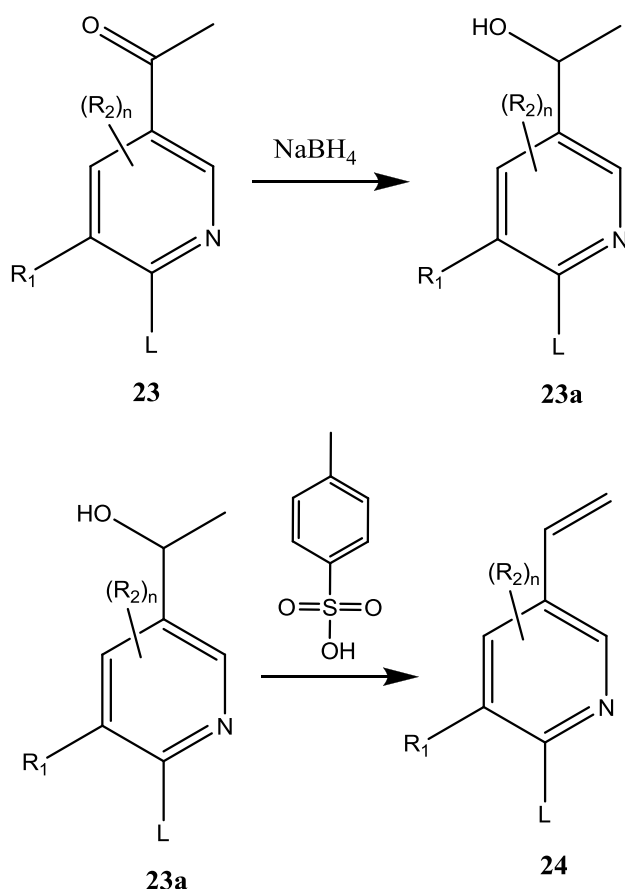


В 500 мл круглодонній колбі, оксид марганцю (0,50 моль) додають до розчину 22 (50,0 ммоль) в безводному  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 мл). Одержану суміш перемішують при температурі приблизно 25 °С 48 г і потім реакційну суміш фільтрують через Целіт і концентрують. Одержану суміш хроматографують за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюють градієнтом етилацетат (0 %-40 %)/гексани, одержуючи альдегід 23.

До охолодженої 0 °С, перемішуваної суспензії броміду метилтрифенілфосфонію (10,0 г) в толуолі (200 мл) порціями додають т-бутоксид калію (3,07 г) одержуючи жовту суспензію. Через 1 г, реакційну суміш охолоджують до -20 °С, і по краплям додають 23 (22,72 ммоль) розчинений в тетрагідрофурані (6 мл) одержуючи перупрову суспензію. Реакційну суміш нагрівають до 0 °С і перемішують ще 1 г. Потім реакційну суміш обробляють насиченим водним розсолем (150 мл) і розводять етилацетатом (200 мл). Одержаний органічний шар промивають розсолем, сушать над безводним сульфатом натрію і концентрують при пониженому тиску. Одержаний продукт хроматографують за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюють градієнтом етилацетат (0 %-10 %)/гексани, одержуючи продукт 24.

На схемі 1.13b, перша стадія включає відновлення бензилового кетону до гідроксилу. Після чого реакція дегідратації дає вінільну групу. Ще раз, в той час як цей приклад демонструє перетворення, коли вихідний бензиловий кетон знаходиться в 5-положенні піридинного кільця, подібне перетворення може бути проведено в інших положеннях. Крім того, така ж сама методика може бути використана, коли  $\text{Ar}_1$  є піридинним, піримідинільним, піразинільним або піридазинільним кільцем.

Схема 1.13b

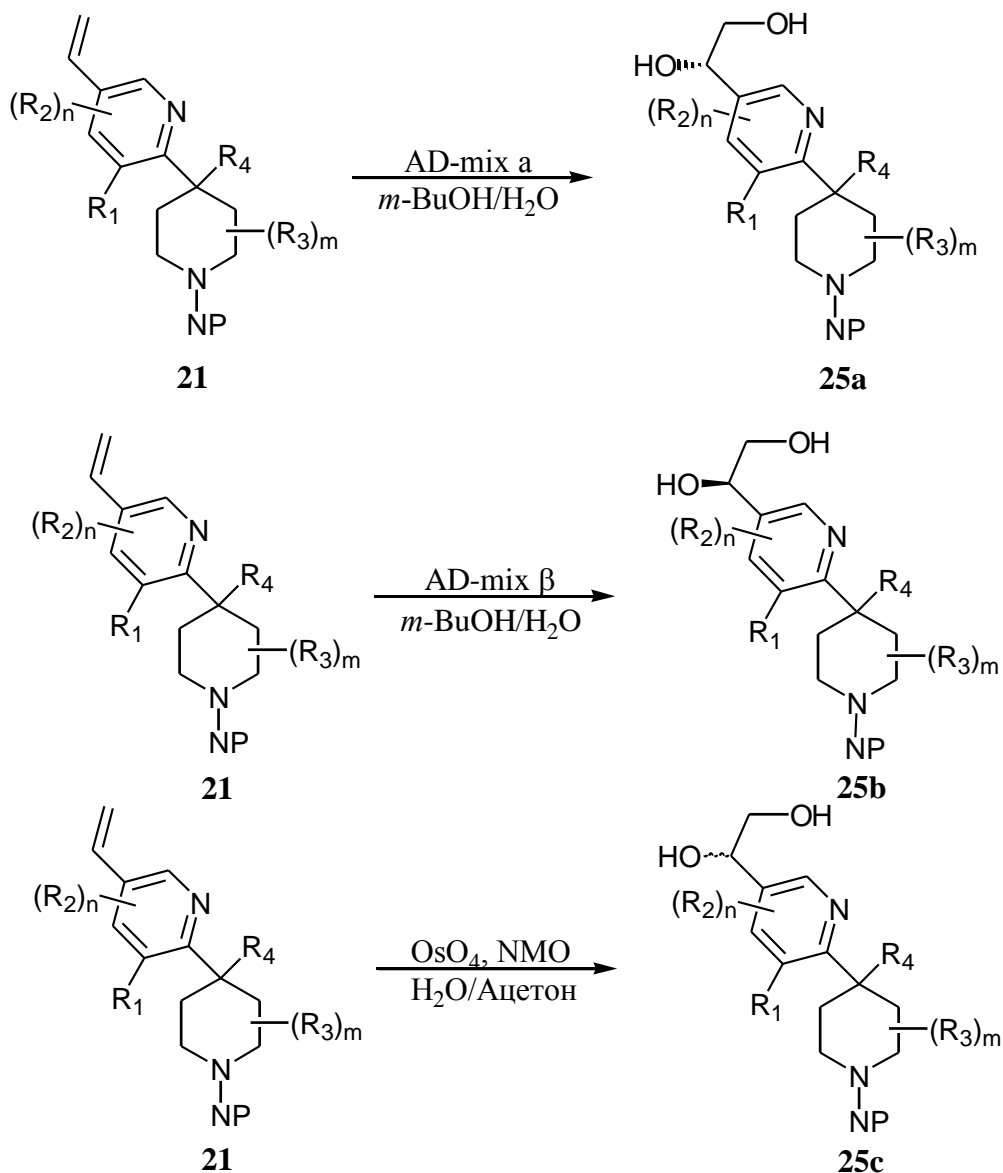


5 До добре перемішуваної суспензії **23** (665 г, 3,5 моль) в метанолі (3,5 л) при 0 °С порціями додають боргідрид натрію (66,21 г, 1,75 моль) при такій швидкості, що температура реакційної суміші не перевищує 5 °С. Після завершення додавання, реакційну суміш нагрівають до температури приблизно 25 °С і перемішують ще 1 г. Реакційну суміш концентрують при пониженому тиску і залишок змішують з 2 л діетилового етеру і 2 л 1N HCl. Шари розділяють і водний шар двічі екстрагують діетиловим етером (250 мл для кожної екстракції). Органічні частини об'єднують, сушать (MgSO<sub>4</sub>), і концентрують при пониженому тиску одержуючи **23a**.

10 До розчину **23a** (311 г, 1,62 моль) в хлорбензолі (3 л) додають п-толуолсульфонову кислоту (431 г, 2,5 моль). Реакційну суміш нагрівають до температури кипіння із зворотнім холодильником, приблизно 140 °С, і одночасно видаляють воду. Після завершення реакції, суміш концентрують при пониженому тиску до приблизно 500 мл, розводять 2 л води і три рази екстрагують етилацетатом (1 л для кожної екстракції). Органічні частини об'єднують, сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрують при пониженому тиску при помірному нагріванні одержуючи залишок. Залишок додають до 500 мл метиленхлориду і вносять на верх колонки напаксованої 2 кг діоксиду кремнію, що елюють градієнтом 0 % - 10 % етилацетату в гексані, одержуючи **24**.

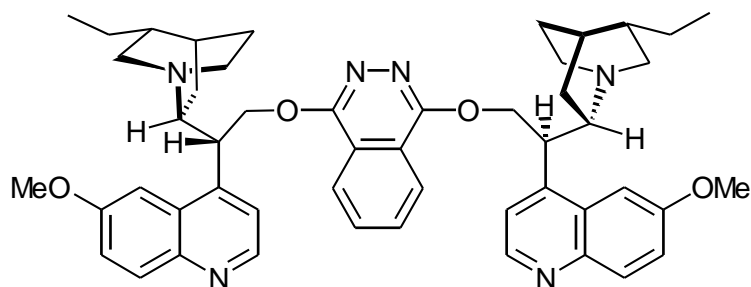
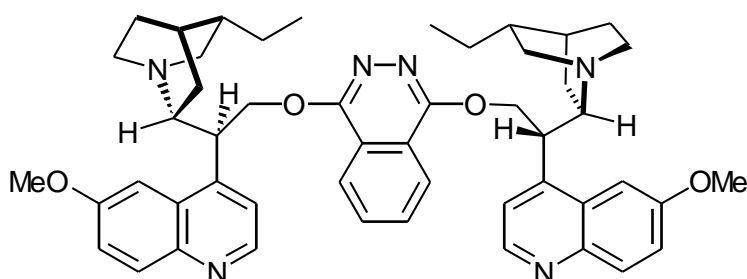
20 Вінільні групи є високореакційними, оскільки вони є синтетичним фрагментом, що може бути в подальшому модифікований. В органічній хімії добре відомо, що гідроліз олефіну дає бензильну гідроксильну групу, гідроборування дає первинну гідроксильну групу, озоноліз дає альдегід або кетон, окислення дає карбонову кислоту, реакція олефінового обміну подовжує ланцюг і дигідроксилювання дає 1,2-діол. Багато методик додаткової функціоналізації олефіну доступно середньому фахівцю в галузі органічного синтезу. Один раз модифікована, група може бути піддана додатковим трансформаціям. На схемі 1.14 показано, як вінільну групу **21** піддають асиметричному дигідроксилюванню.

Схема 1.14



- 5 В 100 мл круглодонній колбі, AD-mix  $\alpha$  (0,5 г) додають до суміші т-бутанолу і води (2 мл/2 мл) і суміш перемішують при температурі приблизно 25 °С протягом 0,5 г і потім охолоджують до 0 °С. Цей розчин швидко виливають у іншу охолоджену льодом колбу, яка містить сполуку **21** (0,41 ммоль). Суміш інтенсивно перемішують на бані з льодом 96 г і потім розводять етилацетатом (50 мл) і 2 мл насиченого  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ . Етилацетатний шар відокремлюють, сушать і
- 10 концентрують при пониженому тиску на роторному випарнику одержуючи **25a**. Інший енантіомер, можна синтезувати реакцією **21** з AD-mix  $\beta$  одержуючи **25b**. Як показано на схемі 1.14, стереохімія (R або S) одержаного діолу, залежить від хіральності використовуваного ліганда в AD mix, як описано в Sharpless et al., J. Org. Chem. 57:2768-2771 (1992). AD-mix складається з наступних компонентів: осмат калію ( $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ ), феріціанід калію ( $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ ), карбонат калію ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ), і хіральні ліганди показані на схемі 1.15.
- 15

Схема 1.15

Ліганд для AD-mix  $\alpha$ Ліганд для AD-mix  $\beta$ :

5 Рацемічний діол, 25с, можна синтезувати за способами відомими в цій галузі, використовуючи тетраоксид осмію ( $\text{OsO}_4$ ) і N-метилморфоліну N-оксид (NMO) в водному розчині ацетону.

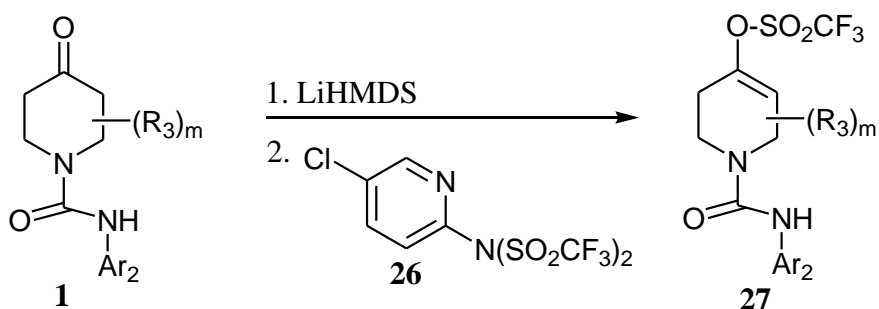
Способи одержання сполук формули I, де W є C і пунктирна лінія присутня

10 Сполуки формули 1, де W є C і пунктирна лінія присутня, тобто, "Тетрагідропіридинільні Сполуки," можна одержати використовуючи звичайний органічний синтез або за допомогою ілюстративних способів показаних на схемах нижче.

Способи одержання Тетрагідропіридинільних Сполук, де X є O

Тетрагідропіридинільні Сполуки, де X є O можна одержати за наступною ілюстративною методикою показаною нижче на Схемах 2.1 і 2.2, де  $\text{R}_3$ ,  $\text{Ar}_2$ , і m є такими як визначено вище.

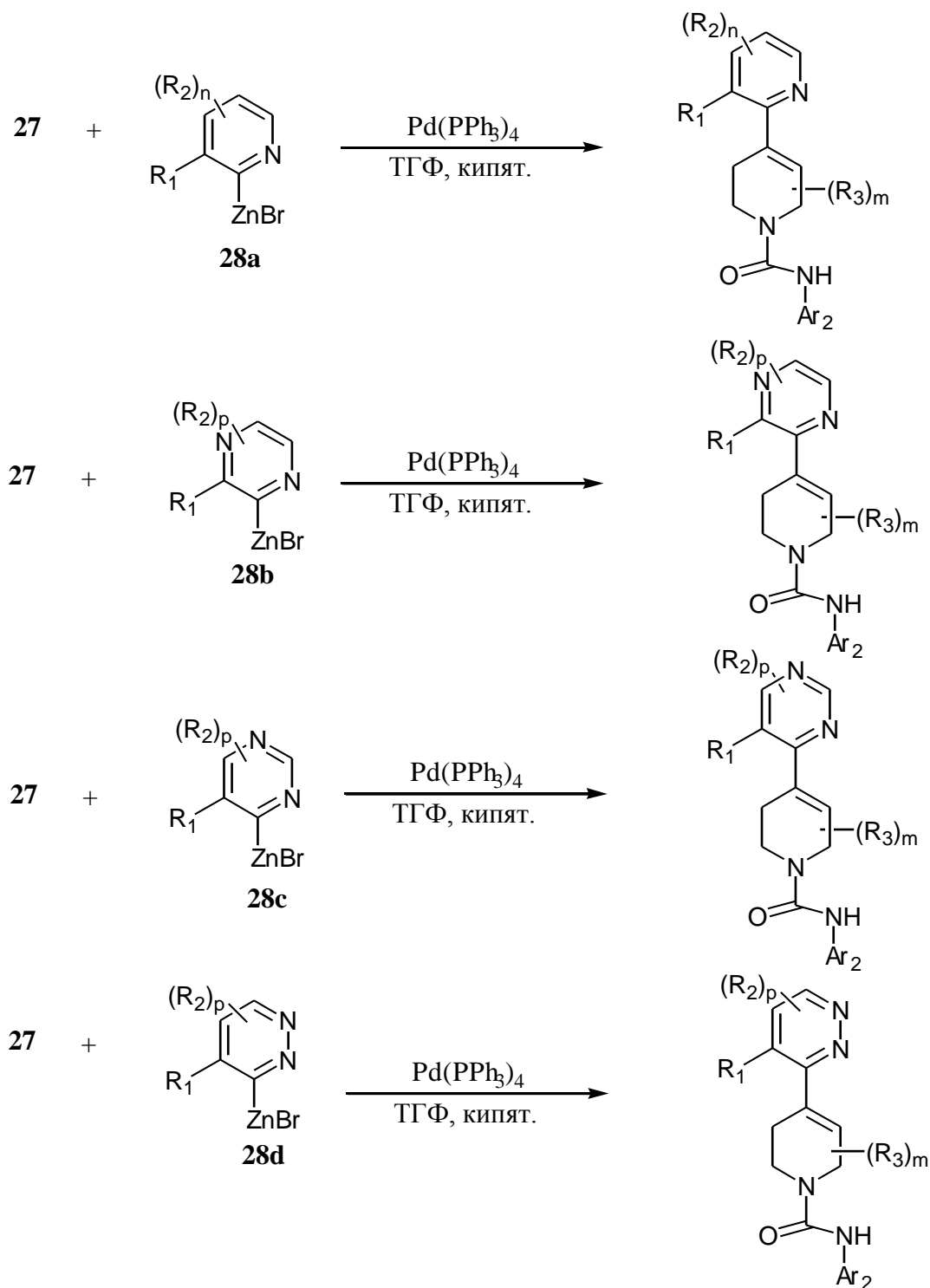
15 Схема 2.1



20 З посиланням на схему 2.1 вище, сполуку 1 (приблизно 3,6 ммоль) розчиняють в ТГФ (100 мл) і одержаний розчин охолоджують до  $-78^\circ\text{C}$ . До охолодженого розчину додають LiHMDS (8,75 ммоль) і реакційну суміш перемішують при  $-78^\circ\text{C}$  протягом 2 г. Сполуку 26 (приблизно 3,6 ммоль, Sigma-Aldrich) додають до реакційної суміші і реакційну суміш перемішують при  $-78^\circ\text{C}$  протягом 2 г. Реакційну суміш потім залишають нагріватись до  $25^\circ\text{C}$  і концентрують при пониженому тиску одержуючи сполуку формули 27.

25 Сполука формули 27 потім реагує із сполукою формули 28a-d даючи Тетрагідропіридинільну Сполуку, де X є O, як показано нижче на схемі 2.2:

Схема 2.2



5 де  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{Ar}_1$ ,  $n$ ,  $m$ , і  $p$  є такими як визначено вище.

$\text{Pd(PPh}_3)_4$  (0,11 ммоль) розчиняють в ТГФ (приблизно 50 мл) і сполуку формули 27 (приблизно 2,2 ммоль) додають до одержаного розчину після чого додають сполуку формули 28a-d (приблизно 6,6 ммоль як 0,5М розчин в ТГФ).

10 Реакційну суміш потім нагрівали протягом 1 г при температурі кипіння розчинника. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до  $25^\circ\text{C}$  і концентрували при пониженому тиску одержуючи Тетрагідропіридинільну Сполуку, де  $\text{X} \in \text{O}$ . Тетрагідропіридинільну Сполуку, де  $\text{X} \in \text{O}$ , також, при бажанні можна очистити. В одному з втілень, Тетрагідропіридинільну Сполуку, де  $\text{X} \in \text{O}$ , хроматографують використовуючи колонкову хроматографію на силікагелі після чого

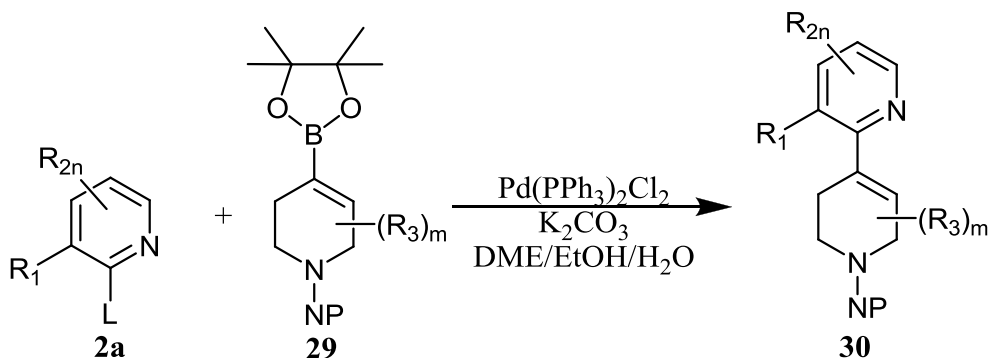
розтирають з етилацетатом.

Коли  $m = 1$ ,  $R_3$  є зв'язаним з  $sp^3$  вуглицем, і 27 є або рацематом або сумішшю енантіомерів, одержана Тетрагідропіридиньна Сполука на схемі 2.2 також буде рацематом або енантіомерною сумішшю. Якщо бажаний індивідуальний стереоізомер, можна використати

хіральне розділення відоме в цій галузі, таке як хіральна хроматографія або хіральне розділення, для виділення окремого ізомеру.

Інша методика, що може бути використана для конденсування тетрагідропіридиньної групи і  $Ar_1$  є реакція конденсування Сузукі. Вона є реакцією в якій використовується каталізатор і в якій 2a реагує з тетрагідропіридилбораном, 29 як показано на схемі 2.3 нижче. В той час як показана реакція має як  $Ar_1$  піридиньну групу, така ж сама методика може бути використана, коли  $Ar_1$  є піразиніл (2b), піримідиніл (2c), піридазиніл (2d) або інший піразиніл.

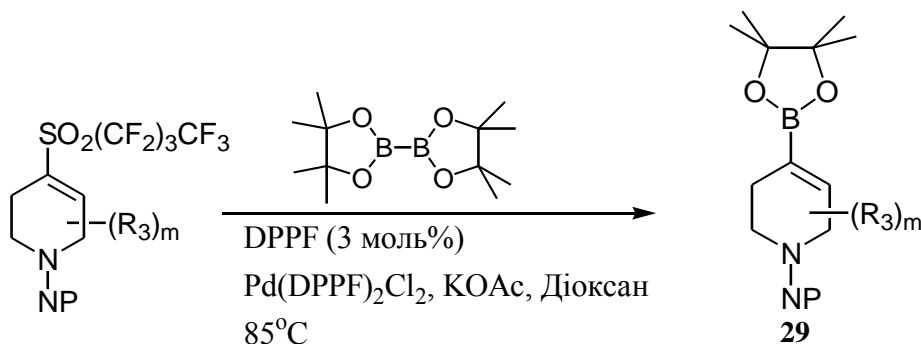
Схема 2.3



У 150 мл посудину з кришкою завантажують 2a (3,37 ммоль), 29 (4,04 ммоль),  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  (0,27 ммоль), карбонат калію (6,40 ммоль) і суміш DME/EtOH/H<sub>2</sub>O (8 мл/4 мл/8 мл). Одержану суміш промивають азотом, закривають і нагрівають при 90 °C при інтенсивному перемішуванні. Через 2 г, реакційну суміш охолоджують до температури приблизно 25 °C і розводять EtOAc (50 мл). Органічний шар промивають розсолем, сушать ( $Na_2SO_4$ ), і концентрують при пониженому тиску. Залишок хроматографують за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі градієнтом етилацетат (0 %-30 %)/гексани одержуючи продукт 30.

Естер боронату 29 можна синтезувати за способом показаним нижче на схемі 2.4.

Схема 2.4



Біс(пінаcolato)диборон (333,6 ммоль), дифенілфосфінофероцен (9,1 ммоль), дихлорид дифенілфосфінофероценпаладію (1:1 комплекс з дихлорметаном) (9,1 ммоль), і ацетат калію (909,9 ммоль) суспендують в сухому діоксані (900 мл) під аргонем при механічному перемішуванні. Додають 4-(Нонафторбутан-1-сульфонілокси)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (303,3 ммоль) в сухому діоксані (500 мл) і суміш нагрівають при 85 °C 16 г. Суміш охолоджують, фільтрують через ЦЕЛІТ і залишок на фільтрі промивають дихлорметаном (2 л). Фільтрат концентрують при пониженому тиску одержуючи чорну тверду речовину. Її адсорбують на силікагель (250 г) і завантажують на верх 4" колони з силікагелем, і потім елюють гексанами (5 л) після чого 20:1 гексани:етилацетат, і на кінець етилацетатом (10 л) одержуючи 29.

Способи одержання Тетрагідропіридиньних Сполук, де  $X \in S$

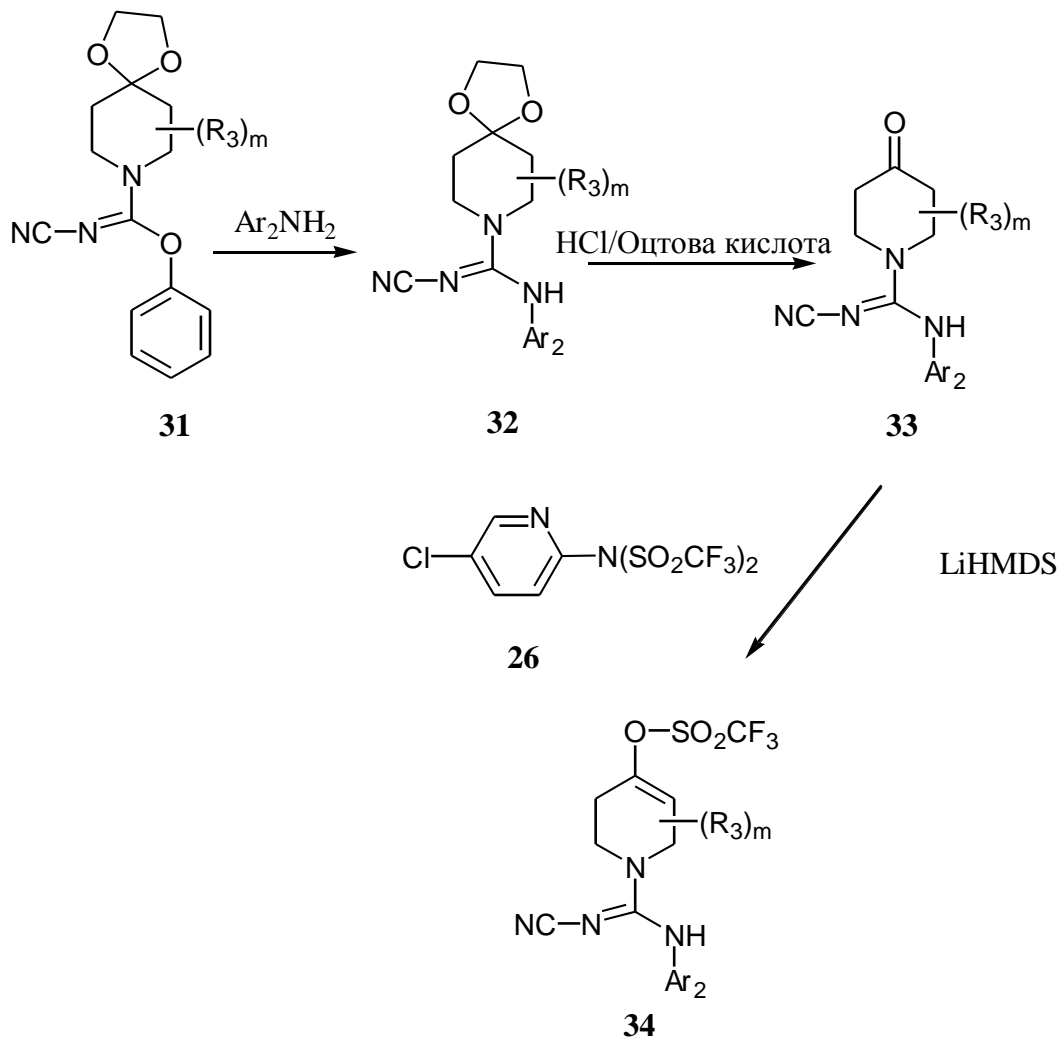
Тетрагідропіридиньні Сполуки, де  $X \in S$ , можна одержати за методиками аналогічними

описаним вище на схемах 2.1 і 2.2 одержуючи Тетрагідропіридинильні Сполуки, де X є O, за винятком того, що ізоціанат формули  $Ar_2-NCS$  використовують замість ізоціанату  $Ar_2-NCO$ .

Способи одержання Тетрагідропіридинильних Сполук, де X є N-CN

5 Тетрагідропіридинильні Сполуки, де X є N-CN можна одержати як показано нижче на схемах 2.5 і 2.6, де  $Ar_2$ ,  $R_3$ , і m є такими як визначено вище.

Схема 2.5



10 Кеталь формули 31 (приблизно 14 ммоль) реагує з аміном формули  $Ar-NH_2$  (приблизно 14 ммоль) в апротонному органічному розчиннику (приблизно 7 мл), такому як діетиловий етер, ди-н-пропіловий етер, ТГФ, ДХМ або толуол при температурі від приблизно 25 °C до приблизно температури кипіння розчинника протягом від приблизно 0,5 г до приблизно 24 г. Реакційну суміш потім концентрують при пониженому тиску одержуючи сполуку формули 32. В одному з

15 втілень, апротонним органічним розчинником є ди-н-пропіловий етер. В іншому втіленні, реакційну суміш ди-н-пропілового етеру, сполуки формули 31 і аміну формули  $Ar-NH_2$  нагрівають при температурі від приблизно 70° до приблизно 80 °C.

Сполуку формули 32 потім розчиняють в ТГФ (приблизно 20 мл). Приблизно 1N HCl в оцтовій кислоті (приблизно 30 мл) додають до ТГФ розчину сполуки формули 32 і одержану суміш нагрівають при температурі кипіння розчинника. Типово, реакційну суміш нагрівають при температурі кипіння розчинника протягом приблизно 3 г. Реакційну суміш потім охолоджують і концентрують при пониженому тиску одержуючи залишок, що розчиняють в ДХМ. ДХМ розчин потім екстрагують водним  $Na_2CO_3$ . Водний і органічні шари розділяють і водний шар три рази екстрагують ДХМ. Органічні частини об'єднують, сушать ( $MgSO_4$ ) і концентрують при

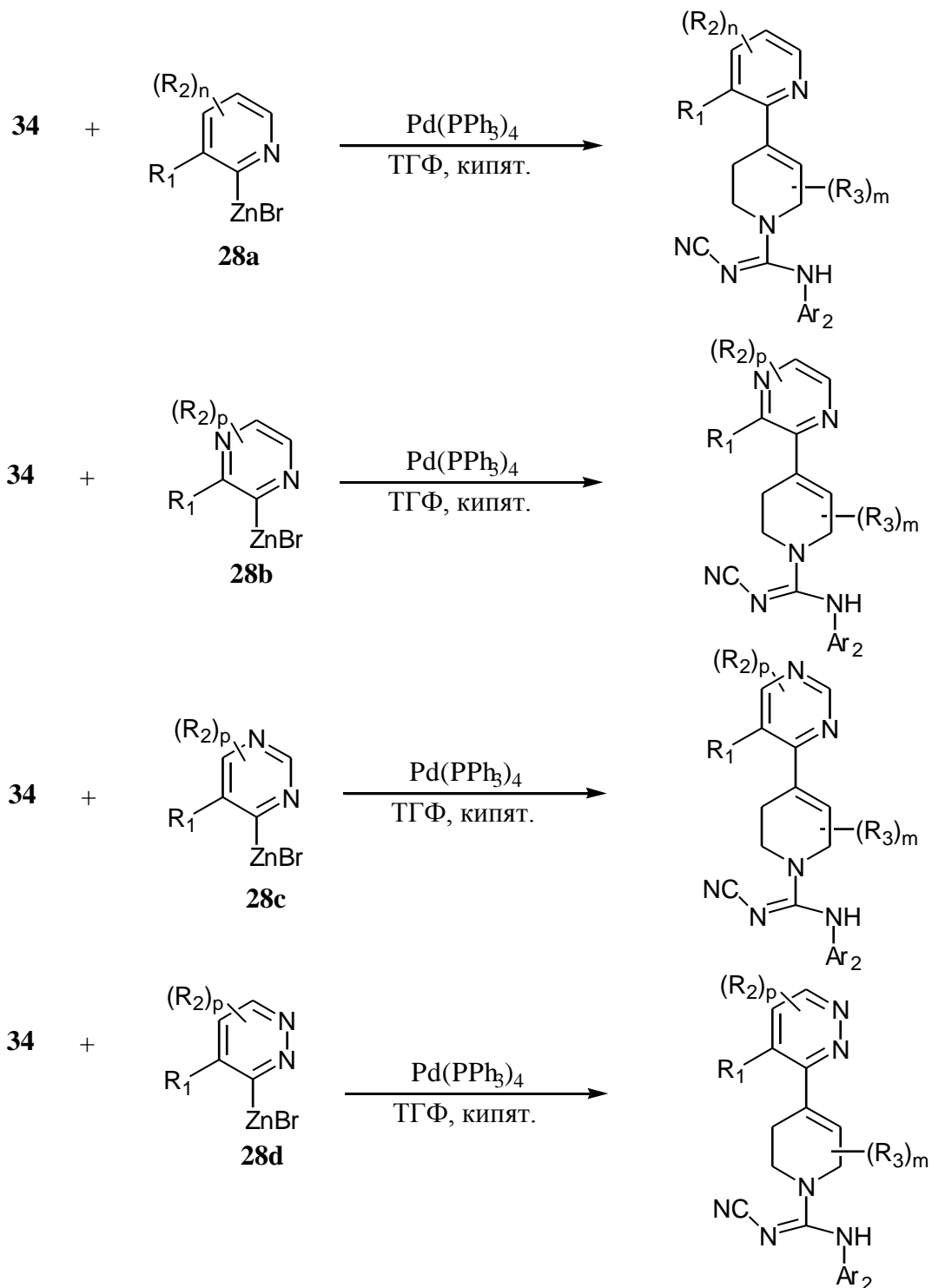
25 пониженому тиску одержуючи сполуку формули 33. Сполуку формули 33 можна, при бажанні, очистити. В одному з втілень, сполуку формули 33 хроматографують використовуючи колонкову хроматографію на силікагелі.

Сполуку формули 33 (приблизно 3,6 ммоль) потім розчиняють в ТГФ (приблизно 100 мл) і

одержаний розчин охолоджують до приблизно  $-78^{\circ}\text{C}$ . До охолодженого розчину додають LiHMDS (приблизно 8,75 ммоль) і реакційну суміш перемішують приблизно при  $-78^{\circ}\text{C}$  протягом приблизно 2 г. Сполуку формули 26 (приблизно 3,6 ммоль, Sigma-Aldrich) додають до реакційної суміші і реакційну суміш перемішують приблизно при  $-78^{\circ}\text{C}$  протягом приблизно 2 г. Реакційну суміш залишають нагріватись до приблизно  $25^{\circ}\text{C}$  і концентрують при пониженому тиску одержуючи сполуку формули 34.

Сполука формули 34 потім реагує із сполукою формули 28a-d, як показано нижче на схемі 2.6 нижче, даючи Тетрагідропіридиньну Сполуку, де X є N-CN.

Схема 2.6



де Ar<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, n, m, і p є такими як визначено вище.

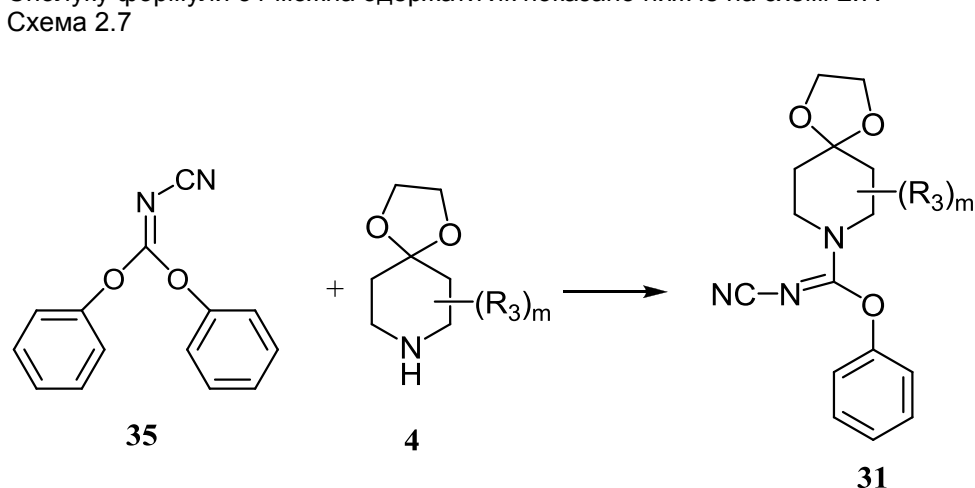
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  розчиняють в ТГФ (приблизно 50 мл) і сполуку формули 34 (приблизно 2,2 ммоль) додають до одержаної суміші і потім додають сполуку формули 28a-d (приблизно 6,6 ммоль, як 0,5М розчин в ТГФ). Реакційну суміш потім нагрівають протягом приблизно 1 г при температурі кипіння розчинника. Реакційну суміш залишають охолоджуватись до приблизно 25 °С і концентрують при пониженому тиску одержуючи Тетрагідропіридинильну Сполуку, де X є N-CN.

Тетрагідропіридинильну Сполуку, де X є N-CN, можна, при бажанні, додатково очистити. В одному з втілень, Тетрагідропіридинильну Сполуку, де X є N-CN, хроматографують за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі.

Коли  $m = 1$ ,  $R_3$  є зв'язаним з  $\text{sp}^3$  вуглицем, і 34 є або рацематом або сумішшю енантіомерів,

одержана Тетрагідропіридинильна Сполука на схемі 2.6 також буде рацематом або енантіомерною сумішшю. Якщо бажаний індивідуальний стереоізомер, можна використати хіральне розділення відоме в цій галузі, таке як хіральна хроматографія або хіральне розділення, для виділення окремого ізомеру.

Сполуку формули 31 можна одержати як показано нижче на схемі 2.7.



де  $R_3$ , і  $m$  є такими як визначено вище.

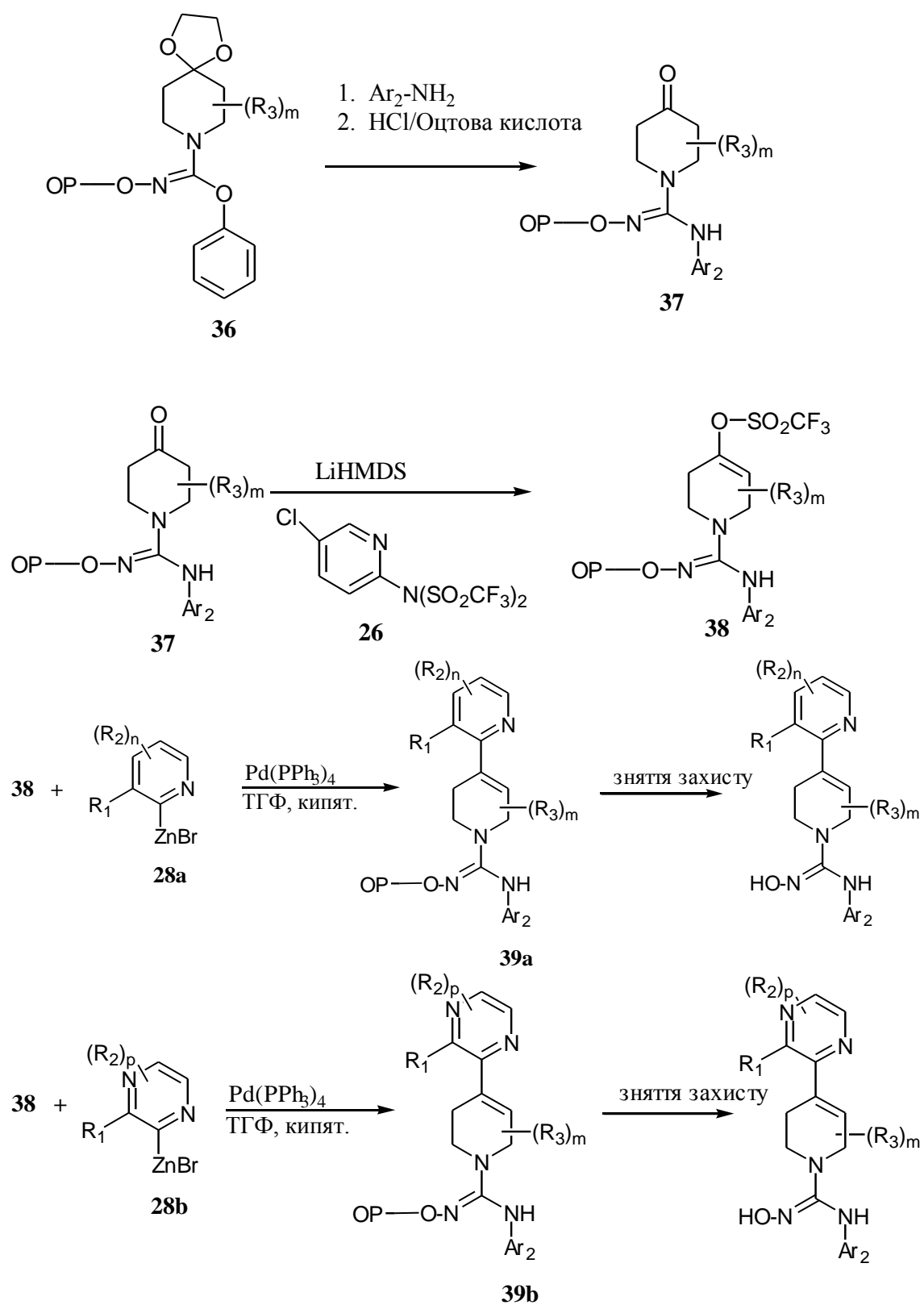
Сполука 4 реагує з дифенілціанокarbonімідатом 35 (Sigma-Aldrich) в апротононому розчиннику, такому як діетиловий етер, ди-н-пропіловий етер, ТГФ, ДХМ або толуол, даючи сполуку формули 31. В одному з втілень, апротонним розчинником є ДХМ і реакційну суміш сполуки 4 і дифенілціанокarbonімідату 35 залишають реагувати приблизно при 25 °С. В іншому втіленні, апротонним розчинником є толуол і реакційну суміш сполуки 4 і дифенілціанокarbonімідату 35 залишають реагувати приблизно при 110 °С. Сполуку 4 і дифенілціанокarbonімідат 35 типово залишають реагувати протягом від приблизно 0,5 г до приблизно 24 г.

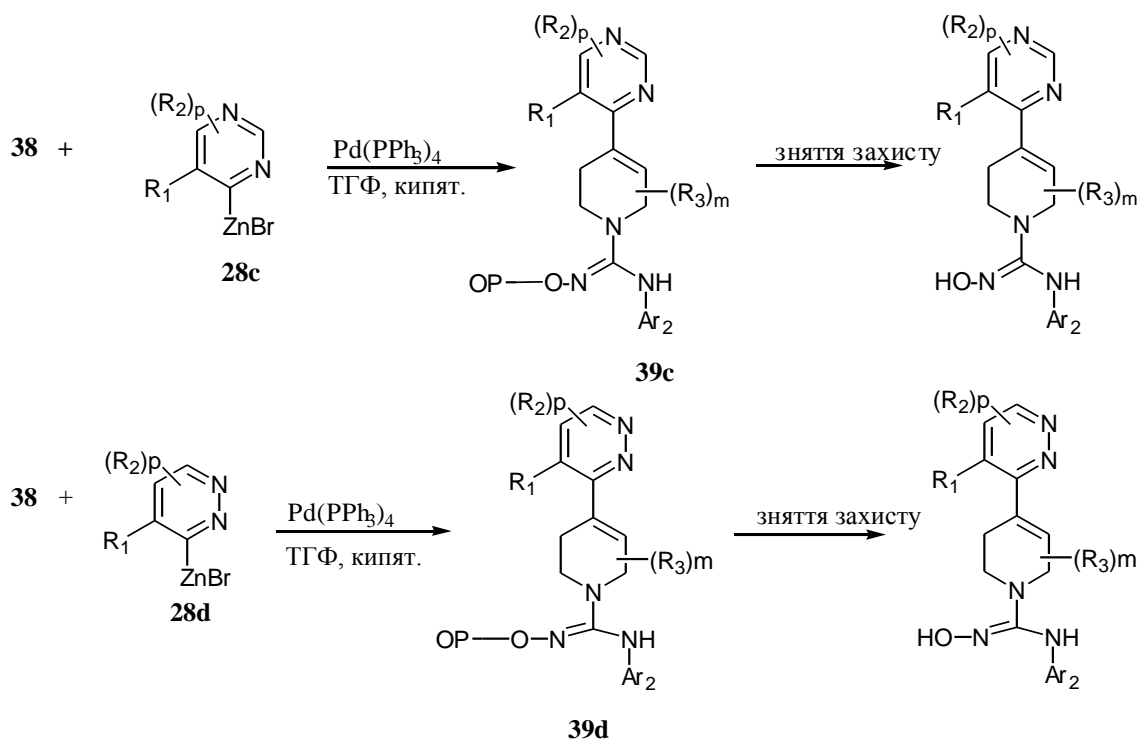
Сполуку формули 28a-d можна одержати як описано вище за методиками відомими в цій галузі.

Способи одержання Тетрагідропіридинильних Сполук, де X є N-OH

Тетрагідропіридинильні Сполуки, де X є N-OH, можна одержати за методикою аналогічною викладеній на схемах 2.6 і 2.7 в розділі 5.4.2.3, яка показана на схемі 2.8.

Схема 2.8



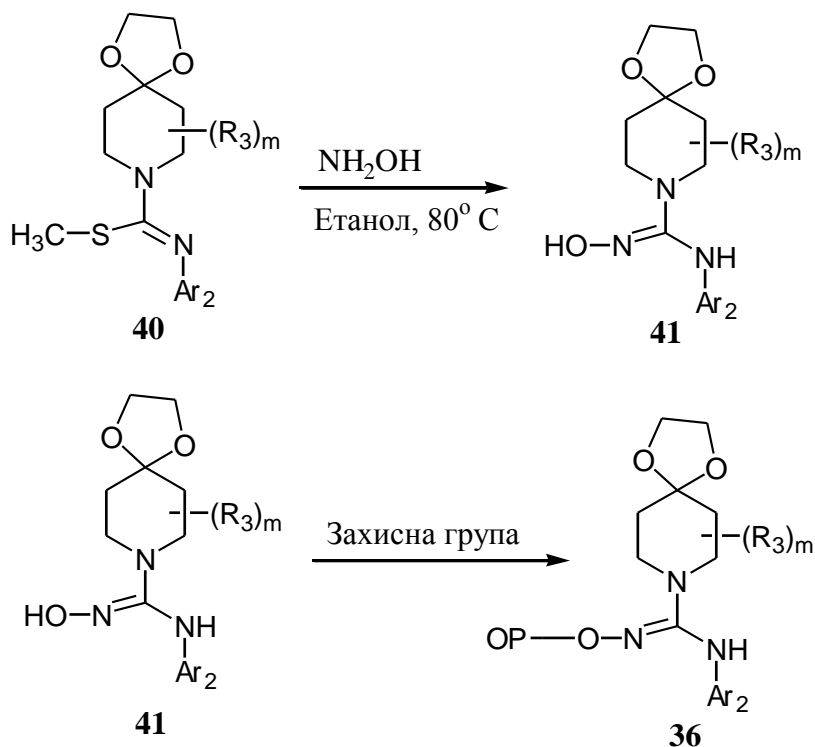


де Ar<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, n, m, і р є такими як визначено вище і Р є кисне/гідроксизахисна група.

5 Спосіб одержання Тетрагідропіридинільних Сполук, де Х є N-OH, як описано вище на схемі 2.8 є аналогічним описаному вище на схемах 2.5 і 2.6, одержуючи Тетрагідропіридинільні Сполуки, де Х є N-CN, за винятком того, що сполука формули 38 використовується замість сполуки формули 34.

Сполуку формули 36 можна одержати як описано нижче в схемі 2.9.

10 Схеми 2.9



де Ar<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, і m є такими як визначено вище і Р є кисне/гідроксизахисна група.

15 Сполука формули 40 (приблизно 0,3 ммоль) реагує з гідроксиламіном (50 мас.% у воді,

приблизно 5,8 ммоль) в приблизно 1,5 мл етанолу при перемішуванні при температурі приблизно 80 °С протягом приблизно 2 г. Суміш потім концентрують при пониженому тиску одержуючи сполуку формули 41. Гідроксильну групу сполуки формули 41 потім захищають використовуючи гідроксизахисну групу одержуючи сполуку формули 36. Для захисту

гідроксигрупи в сполуці формули 41 може бути використана будь-яка гідроксизахисна група відома в цій галузі. Придатні гідроксизахисні групи і способи їх видалення описуються в T.W. Greene et al, Protective Groups in Organic Synthesis 17-200 (3d ed. 1999).

Коли  $m = 1$ ,  $R_3$  є зв'язаним з  $sp^3$  вуглицем, і 38 є або рацематом або сумішшю енантіомерів,

одержана Тетрагідропіридинільна Сполука на схемі 2.8 також буде рацематом або

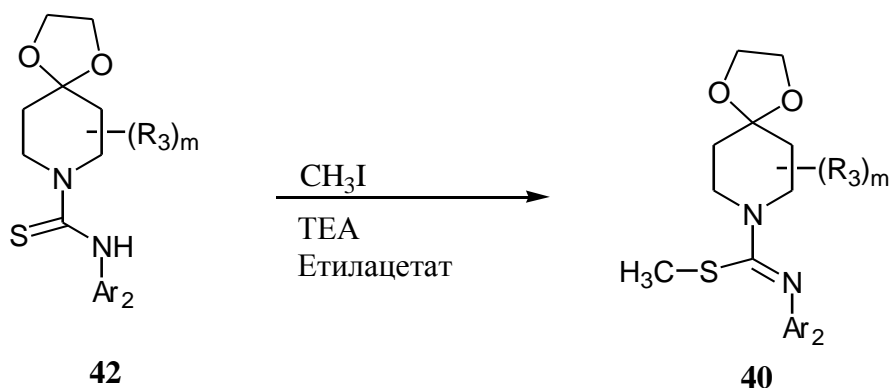
енантіомерною сумішшю. Якщо бажаний індивідуальний стереоізомер, можна використати

хіральне розділення відоме в цій галузі, таке як хіральна хроматографія або хіральне

розділення, для виділення окремого ізомеру.

Сполуку формули 40 можна одержати як показано нижче на схемі 2.10.

Схема 2.10



де  $Ar_2$ ,  $R_3$ , і  $m$  є такими як визначено вище.

Розчин сполуки формули 42 (приблизно 0,6 ммоль), одержаної як описано вище в розділі 4.4.2.2., в ДХМ реагує з йодметаном (приблизно 0,9 ммоль) в приблизно 3 мл тетрагідрофурану при перемішуванні приблизно при 25 °С протягом приблизно 12 г. Надлишок йодметану видаляють з суміш при пониженому тиску. Розчин триетиламіну (приблизно 1,74 ммоль) в приблизно 2,5 мл етилацетату додають до суміші і суміш залишають перемішуватись протягом приблизно 2 г. Суміш потім концентрують при пониженому тиску одержуючи сполуку формули 40, яку можна, при бажанні, додатково очистити. В одному з втілень, сполуку формули 40 хроматографують використовуючи колонкову хроматографію або перекристалізацію.

Способи одержання Тетрагідропіридинільних Сполук, де  $X \in N-OR_{10}$

Тетрагідропіридинільні Сполуки, де  $X \in N-OR_{10}$ , можна одержати реакцією Тетрагідропіридинільних Сполук, де  $X \in N-OH$ , одержаних як описано вище на Схемі 2.8, з  $L-(C_1-C_4)$ алкілом, де  $L \in -I, -Br, -Cl$ , або  $-F$ , в присутності приблизно 3 ек. триетиламіну в ТГФ, при перемішуванні приблизно при 25 °С протягом приблизно 12 г або приблизно при 50 °С протягом приблизно 3 г. Реакційну суміш концентрують при пониженому тиску одержуючи залишок. Залишок потім хроматографують використовуючи колонкову хроматографію на силікагелі, що елюють градієнтом елювання від 100:0 гексан:етилацетат до 25:75 гексан:етилацетат одержуючи Тетрагідропіридинільні Сполуки, де  $X \in N-OR_{10}$ . В одному з втілень,  $L \in -I$  або  $-Br$ .

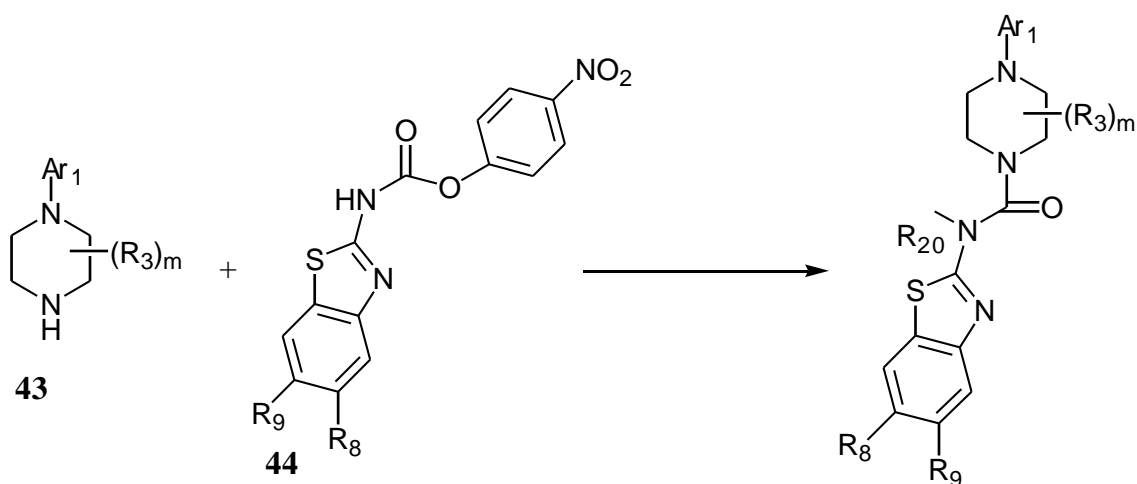
Способи одержання сполук формули I, де  $W \in N$  і пунктирна лінія відсутня

Сполуки формули I, де  $W \in N$  і пунктирна лінія відсутня, тобто, "Піперазинові Сполуки," можна одержати використовуючи звичайний органічний синтез або за наступними ілюстративними методами показаними на схемах нижче.

Способи одержання Піперазинових Сполук, де  $X \in O$  і  $Ar_2$  є бензотіазолільна група

Піперазинові Сполуки, де  $X \in O$ ,  $Ar_2$  є бензотіазолільна група, і  $R_{20} \in -H$ , можна одержати за наступною ілюстративною методикою показаною на схемі 3.1:

Схема 3.1



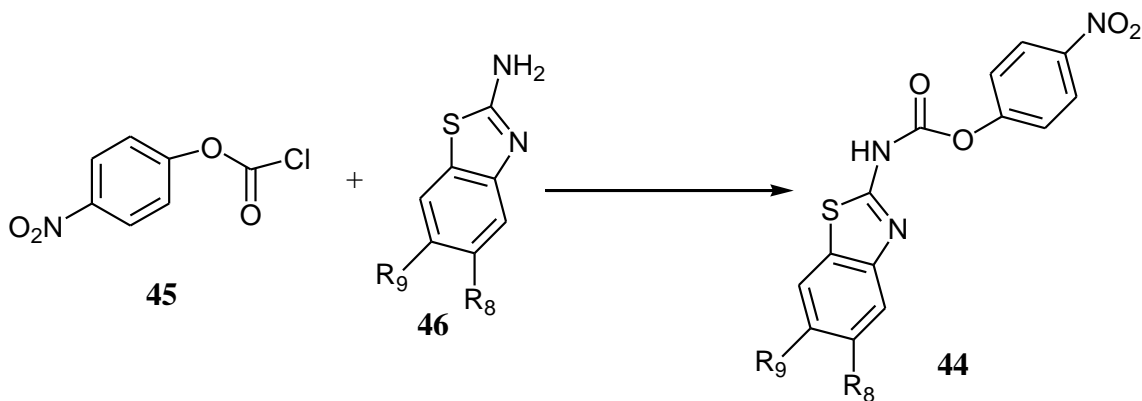
## Піперазиніві Сполуки

де  $Ar_1$ ,  $R_3$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  і  $m$  є такими як визначено вище.

Сполуку формули 44 (приблизно 2 ммоль) розчиняють в апротонному органічному розчиннику (приблизно 3 мл). До одержаного розчину додають сполуку формули 43 (приблизно 2 ммоль) і реакційну суміш залишають перемішуватись протягом приблизно 10 хв. Реакційну суміш концентрують при пониженому тиску одержуючи Піперазиніві Сполуки, де  $X$  є  $O$ ,  $Ar_2$  є бензотіазолільна група, і  $R_{20}$  є  $-H$ . Такі Піперазиніві Сполуки можна хроматографувати на колонці з силікагелем, що елюють 5:95 етилацетат:гексан.

Сполуку формули 44 можна одержати як показано нижче на схемі 3.2:

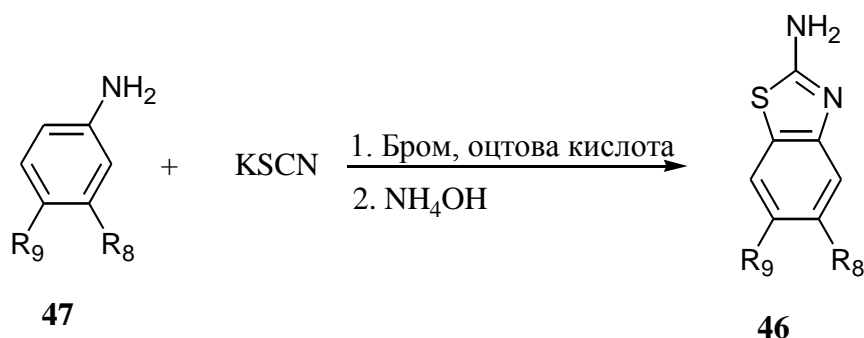
Схема 3.2



де  $R_8$  і  $R_9$  є такими як визначено вище.

Сполуку формули 45 (приблизно 0,75 ммоль) в апротонному органічному розчиннику (приблизно 0,04М) охолоджують до приблизно  $0^\circ C$ . До охолодженого розчину повільно додають розчин сполуки формули 46 (приблизно 0,75 ммоль) в апротонному органічному розчиннику (приблизно 0,4М). Реакційну суміш перемішують при  $0^\circ C$  протягом приблизно 5 хв. і до реакційної суміші додають приблизно 0,75 ммоль триетиламіну. Реакційну суміш залишають нагріватись до температури приблизно  $25^\circ C$  і концентрують при пониженому тиску одержуючи сполуку формули 44. Сполука формули 45 є комерційно доступною, наприклад, від Sigma-Aldrich. Сполуки формули 46 є комерційно доступними або можна одержати за наступною ілюстративною методикою показаною нижче на схемі 3.3:

Схема 3.3

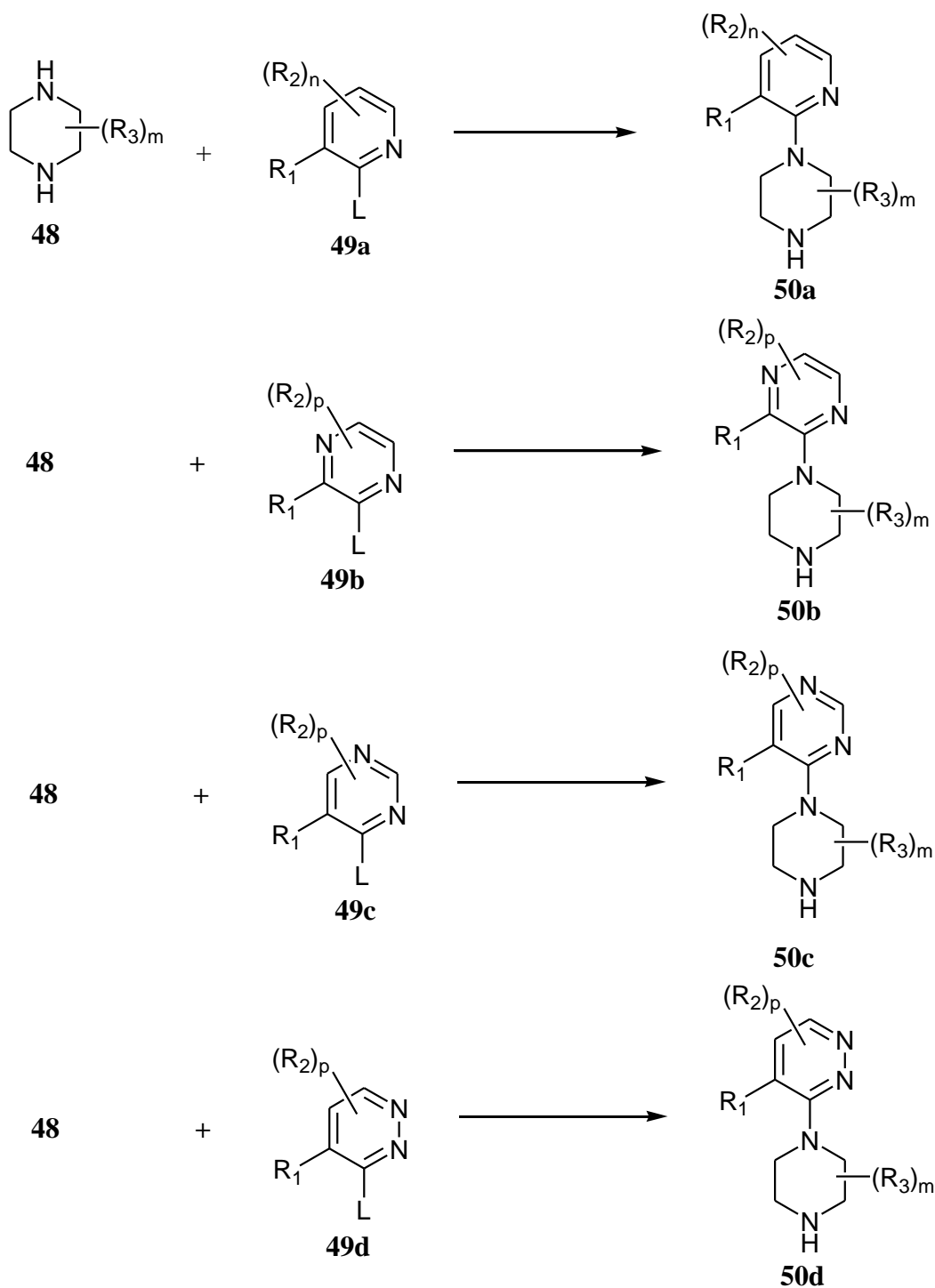


5 де  $R_8$  і  $R_9$  є такими як визначено вище.

До перемішаного розчину аніліну 47 (приблизно 74 ммоль) і тіоціанату калію (приблизно 148 ммоль) в приблизно 100 мл льодяної оцтової кислоти по краплям додають розчин бром (приблизно 74 ммоль) в приблизно 25 мл льодяної оцтової кислоти. Колбу, що містить бром в оцтовій кислоті, потім промивають приблизно 15 мл оцтової кислоти, яку об'єднують з розчином аніліну 47. Реакційну суміш інтенсивно перемішують при температурі приблизно 25 °C від приблизно 2 г до приблизно 24 г. Реакційну суміш потім виливають на подрібнений лід (приблизно 500 мл) і рН одержаної суміші доводять до значення приблизно 10 використовуючи гідроксид амонію, одержуючи осад. Одержаний осад збирають фільтруванням і перекристалізують з толуолу одержуючи сполуку формули 46. Сполуки формули 47 є комерційно доступними або можна одержати за методиками відомими з літератури.

Сполуку формули 50a-d можна одержати як показано нижче на схемі 3.4:

Схема 3.4



де R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, m, n, і р є такими як визначено вище і L є галоген.

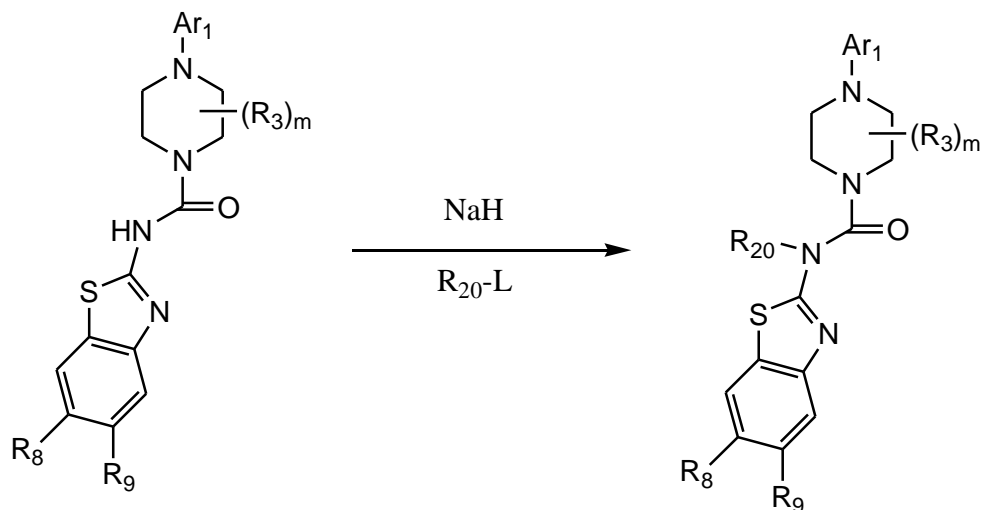
Сполука формули 49a-d (приблизно 20 ммоль) реагує із сполукою формули 48 (приблизно 27,5 ммоль) в приблизно 15 мл ДМСО в присутності триетиламіну (приблизно 30 ммоль), необов'язково при нагріванні, протягом приблизно 24 г, даючи сполуку формули 50a-d. Сполуку формули 50a-d виділяють з реакційної суміші і, при бажанні, очищають. В одному з втілень, сполуку формули 50a-d хроматографують використовуючи колонкову хроматографію або перекристалізацію.

Сполуки формули 48 і 49a-d є комерційно доступними або можна одержати за методиками відомими з літератури. Сполука формули 48, де m є 0, і сполука формули 48, де m є 1 і R<sub>3</sub> є (R) -CH<sub>3</sub> або (S) -CH<sub>3</sub>, є комерційно доступними, наприклад, з Sigma-Aldrich. В одному з втілень, L є бромід, хлорид, або йодид.

Піперазинові Сполуки, де X є O, Ar<sub>2</sub> є бензотіазолільна група, і R<sub>20</sub> є -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, можна

одержати за наступною ілюстративною методикою показано нижче на схемі 3.5:

Схема 3.5



5

де  $Ar_1$ ,  $R_3$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{20}$ , і  $m$  є такими як визначено вище і  $L$  є галоген.

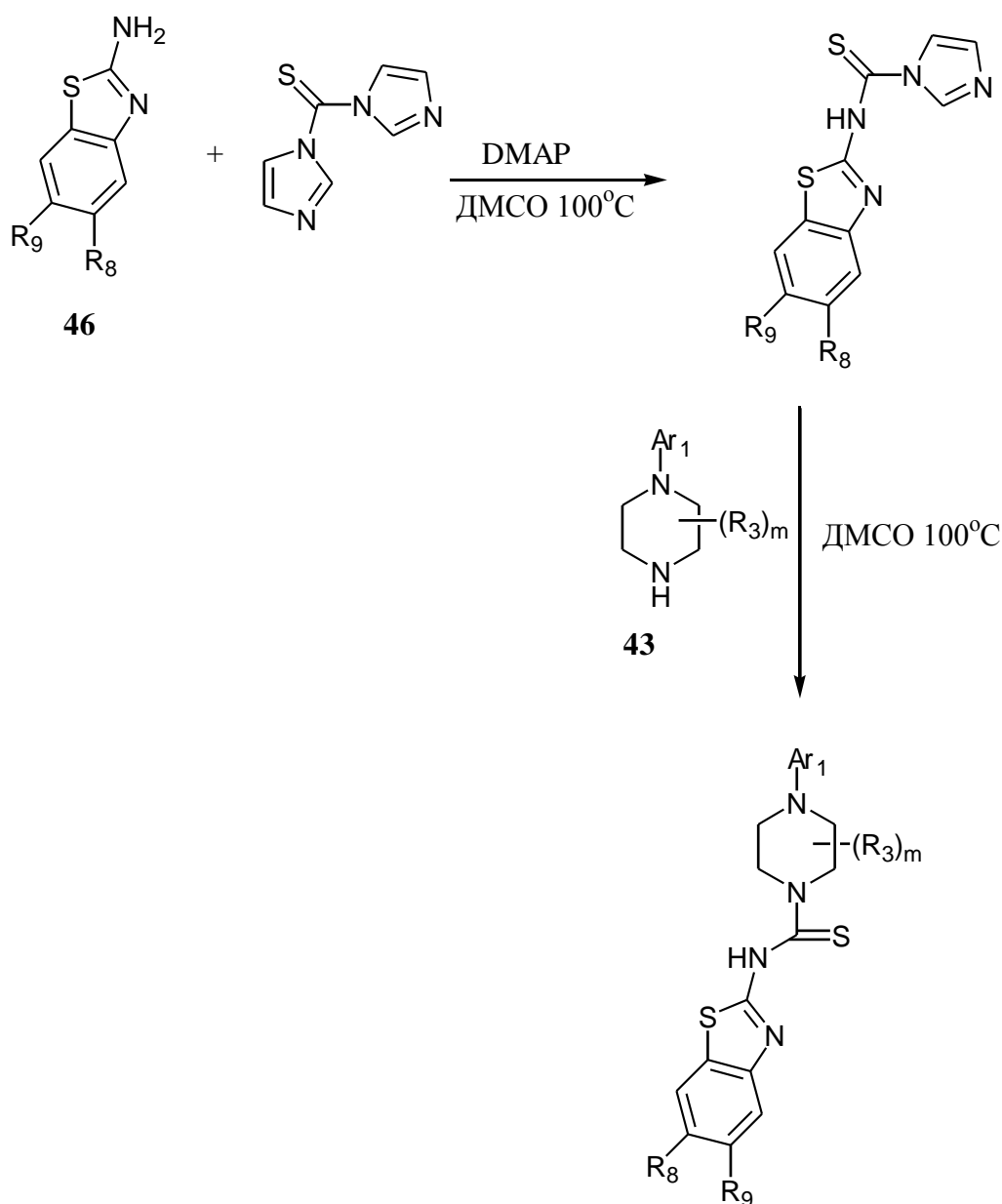
До розчину Піперазинової Сполуки, де  $X$  є  $O$ ,  $Ar_2$  є бензотіазолільна група, і  $R_{20}$  є  $-H$  (приблизно 1 ек.), одержаної як описано вище на Схемі 3.1, в ДМФА при  $0^\circ C$ , додають розчин  $NaH$  в ДМФА (приблизно 2 ек.). Реакційну суміш залишають нагріватись до температури приблизно  $25^\circ C$  протягом приблизно 1 г. До одержаної суміші додають приблизно 1,2 ек. алкілгалогіду,  $R_{20}-L$ , і реакційну суміш залишають перемішуватись до утворення Піперазинових Сполук, де  $X$  є  $O$ ,  $Ar_2$  є бензотіазоліл група, і  $R_{20}$  є  $-(C_1-C_4)$ алкіл. Протікання реакції контролюють використовуючи звичайні аналітичні методики включаючи, але не обмежується, високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), колонкову хроматографію, тонкошарову хроматографію (ТШХ), колонкову хроматографію, газову хроматографію, маспектроскопію і ядерний магнітний резонанс, такий як  $^1H$  і  $^{13}C$  ЯМР. Піперазинові Сполуки можуть бути виділені і, при бажанні, додатково очищені. В одному з втілень, Піперазинову Сполуку виділяють видаленням розчинника при пониженому тиску. В іншому втіленні, Піперазинову Сполуку виділяють екстракцією. Піперазинові Сполуки також можуть бути очищені, наприклад, колонковою хроматографією або перекристалізацією.

20

Способи одержання Піперазинових Сполук, де  $X$  є  $S$  і  $Ar_2$  є бензотіазолільна група

Піперазинові Сполуки, де  $X$  є  $S$ ,  $Ar_2$  є бензотіазоліл група, і  $R_{20}$  є  $-H$  можна одержати за наступною ілюстративною методикою на схемі 3.6.

Схема 3.6



### Піперазинові Сполуки

5 де  $Ar_1$ ,  $R_3$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  і  $m$  є такими як визначено вище.

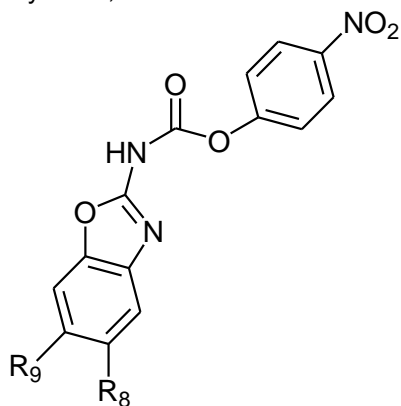
Сполуку формули 46 (приблизно 2 ммоль), 1,1'-тіокарбонілдіімідазол (приблизно 2 ммоль) (SigmaAldrich), і 4-диметиламінопіридин (DMAP) (Sigma-Aldrich) суспендують в ДМСО (приблизно 3 мл) при температурі приблизно 25 °С і одержану суміш нагрівають приблизно при 100 °С протягом приблизно 6 г. Реакційну суміш потім охолоджують до температури приблизно 25 °С і до реакційної суміші додають сполуку формули 43 (приблизно 2 ммоль) і реакційну суміш нагрівають до приблизно 100 °С протягом приблизно 16 г. Реакційну суміш концентрують при пониженому тиску одержуючи Піперазинові Сполуки, де  $X \in S$ ,  $Ar_2$  є бензотіазолільна група, і  $R_{20} \in -H$ . Піперазинові Сполуки можна хроматографувати на колонці з діоксидом кремнію, що елюювали 5:95 етилацетат:гексан.

15 Піперазинові Сполуки, де  $X \in S$ ,  $Ar_2$  є бензотіазолільна група, і  $R_{20} \in -(C_1-C_4)$ алкіл, можна одержати за способом аналогічним способу використовуваному для одержання Піперазинових Сполук, де  $X \in O$ ,  $Ar_2$  є бензотіазолільна група і  $R_{20} \in -(C_1-C_4)$ алкіл, як описано вище на Схемі 3.5, за винятком того, що Піперазинову Сполуку, де  $X \in S$ ,  $Ar_2$  є бензотіазолільна група, і  $R_{20} \in -H$ , одержаною як описано вище на Схемі 3.6, використовуючи замість Піперазинової Сполуки,

де  $X \in O$ ,  $Ar_2$  є бензотіазолільна група, і  $R_{20} \in -H$ .

Способи одержання Піперазинових Сполук, де  $X \in O$  і  $Ar_2$  є бензоксазолільна група

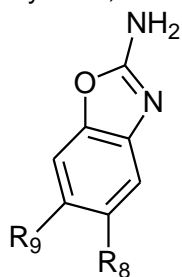
- Піперазинові Сполуки, де  $X \in O$ ,  $Ar_2$  є бензоксазолільна група, і  $R_{20} \in -H$ , можна одержати за способом аналогічним використуваному для одержання Піперазинових Сполук, де  $X \in O$ ,  $Ar_2$  є бензотіазоліл, і  $R_{20} \in -H$ , як описано в розділі 5.4.3.1, схема 3.1, за винятком того, що сполука формули 51, показано нижче:



**51**

де  $R_8$  і  $R_9$  є такими як визначено вище, використується замість сполуки формули 44.

- Сполуку формули 51 можна одержати за способом аналогічним використуваному для одержання сполуки формули 44 як описано вище на Схемі 3.2, за винятком того, що сполуку формули 52, показано нижче,

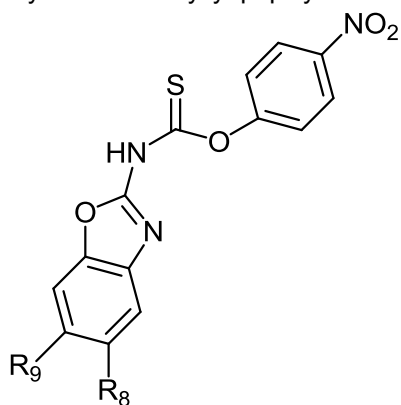


**52**

де  $R_8$  і  $R_9$  є такими як визначено вище, використується замість сполуки 46.

Способи одержання Піперазинових сполук, де  $X \in S$  і  $Ar_2$  є бензоксазолільна група

- Піперазинові Сполуки, де  $X \in S$ ,  $Ar_2$  є бензоксазолільна група, і  $R_{20} \in -H$  можна одержати за способом аналогічним використуваному для одержання Піперазинових Сполук описаних вище на Схемі 3.6, за винятком того, що сполука формули 53 використується замість сполуки формули 44. Сполуку формули 53 можна одержати як описано вище.



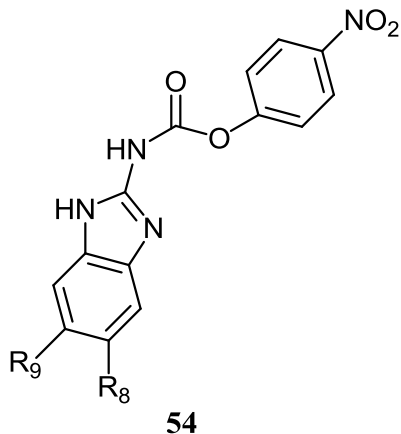
**53**

- Піперазинові Сполук, де  $X \in S$ ,  $Ar_2$  є бензоксазолільна група, і  $R_{20} \in -(C_1-C_4)$  алкіл, можна одержати за способом аналогічним використуваному для одержання Піперазинових Сполук описаних вище на Схемі 3.5, за винятком того, що Піперазинова Сполука, де  $X \in S$ ,  $Ar_2$  є

бензоксазолільна група, і  $R_{20}$  є -H, одержаною як описано вище, використовується замість Піперазинової Сполуки, де  $X$  є O,  $Ar_2$  є бензотіазоліл група, і  $R_{20}$  є -H.

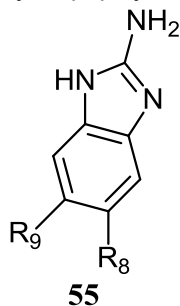
Способи одержання Піперазинових сполук, де  $X$  є O і  $Ar_2$  є бензоімідазолільна група

- Піперазинові Сполуки, де  $X$  є O,  $Ar_2$  є бензоімідазолільна група, амід  $R_{20}$  є -H, і  
 5 бензоімідазолільна група  $R_{20}$  є -H, можна одержати за способом аналогічним використовуваному для одержання Піперазинових Сполук описаних вище на Схемі 3.1, за винятком того, що сполука формули 54, показано нижче,



де  $R_8$  і  $R_9$  є такими як визначено вище, використовується замість сполуки формули 44.

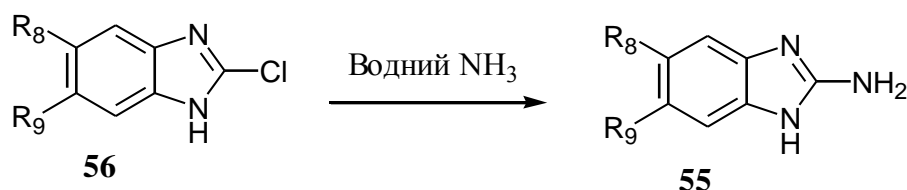
- 10 Сполуку формули 54 можна одержати за способом аналогічним використовуваному для одержання сполуки формули 44 як описано в розділі 5.4.3.1, Схема 3.2, за винятком того, що сполука формули 55, показано нижче,



де  $R_8$  і  $R_9$  є такими як визначено вище, використовується замість сполуки формули 46.

- 15 Сполуки формули 55 є комерційно доступними або можна одержати за методиками відомими в цій галузі. Ілюстративна методика одержання сполуки 55 показана нижче на Схемі 3.7:

Схема 3.7

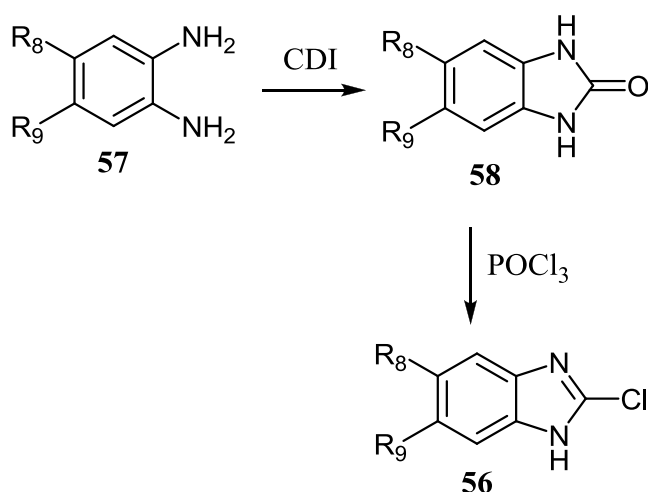


де  $R_8$  і  $R_9$  є такими як визначено вище.

- 20 Сполуку формули 56 (приблизно, 1 ммоль), одержують як описано нижче на Схемі 3.11, розчиняють в надлишку водного аміаку в закритій пробірці і нагрівають при температурі приблизно від 140 °C до 150 °C протягом приблизно 72 г. Суміш охолоджують до температури  
 25 приблизно 25 °C і концентрують при пониженому тиску одержуючи залишок. В іншому втіленні, суміш охолоджують до температурі приблизно 25 °C, екстрагують органічним розчинником, органічну фазу відокремлюють від водної фази, і органічну фазу концентрують при пониженому тиску одержуючи залишок. При бажанні, залишок додатково очищають одержуючи сполуку формули 55. В одному з втілень, залишок перекристалізують. В іншому втіленні, залишок  
 30 хроматографують використовуючи флеш хроматографію.

Сполуки формули 56 є комерційно доступними або можна одержати за методиками відома в цій галузі. Ілюстративний спосіб одержання сполуки формули 56 показаний нижче на схемі 3.8:

Схема 3.8

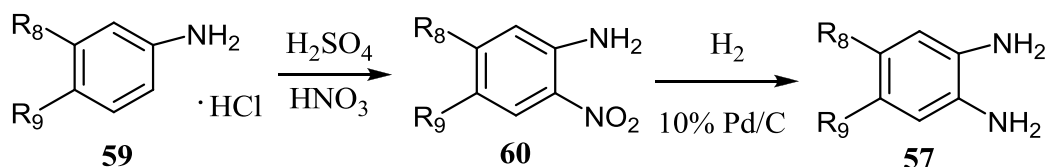


де  $R_8$  і  $R_9$  є такими як визначено вище.

Сполуку формули 57 (приблизно 5 ммоль - приблизно 10 ммоль) і ди(1H-імідазол-1-іл)метанон (CDI, приблизно 2 ек) розчиняють в ТГФ (приблизно 50 мл - приблизно 70 мл) і реакційну суміш нагрівають при температурі кипіння протягом приблизно 4 годин. Реакційну суміш потім концентрують при пониженому тиску одержуючи залишок. До залишку додають етилацетат (приблизно 50 мл) і одержаний нерозчинний матеріал збирають фільтруванням і промивають етилацетатом одержуючи сполуку формули 58. Сполука формули 58 потім реагує з  $POCl_3$  згідно з методикою описаною в J. Med. Chem. 40:586-593 (1997) даючи сполуку формули 56.

Сполуки формули 57 є комерційно доступними або можна одержати за методиками відомими в цій галузі. Ілюстративна методика одержання сполуки формули 57 показана нижче на схемі 3.9:

Схема 3.9

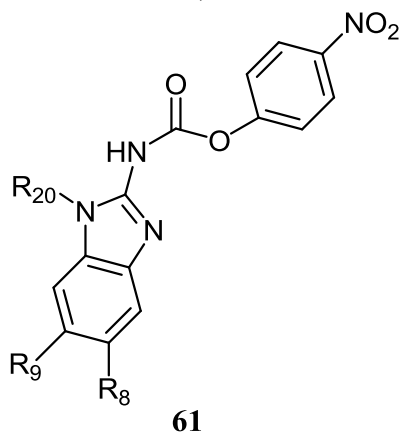


де  $R_8$  і  $R_9$  є такими як визначено вище.

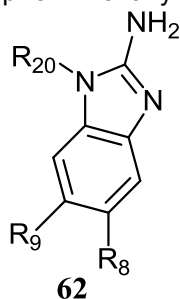
Гідрохлорид аніліну 59 (приблизно 12 ммоль) розчиняють в концентрованій сірчаній кислоті (приблизно 10 мл) при  $0^\circ C$  і одержаний розчин охолоджують до температури від приблизно  $-13^\circ C$  до приблизно  $-15^\circ C$ . До одержаного розчину протягом приблизно 30 хвилин додають приблизно 1 мл 70 % азотної кислоти і реакційну суміш залишають перемішуватись протягом приблизно 2 г при температурі від приблизно  $-13^\circ C$  до приблизно  $-15^\circ C$ . Реакційну суміш потім виливають у льодяну воду (приблизно 100 мл), нейтралізують 5 % - 10 % водним гідроксидом натрію і екстрагують приблизно 50 мл хлороформу. Хлороформний шар відокремлюють від водного шару. Концентрування при пониженому тиску дає залишок, що хроматографують використовуючи флеш хроматографію (діоксид кремнію і хлороформ, як елюент) одержуючи сполуку формули 60. Сполуку формули 60 розчиняють в етанолі (приблизно 50 мл) і гідрують протягом приблизно 12 г при температурі приблизно  $25^\circ C$  використовуючи 10 % паладій на вугіллі, як каталізатор. Каталізатор видаляють фільтруванням і етанол видаляють при пониженому тиску одержуючи залишок, що хроматографують використовуючи флеш хроматографію (силікагель, що елюють 20:1 дихлорметан:метанол) одержуючи сполуку формули 57. Сполуки формули 59 є комерційно доступними або можна одержати за методиками відома в цій галузі.

Піперазинові Сполуки, де  $X$  є  $O$ ,  $Ar_2$  є бензоімідазолільна група, амід  $R_{20}$  є  $-H$ , і бензоімідазолільна група  $R_{20}$  є  $-(C_1-C_4)$ алкіл, можна одержати за способом аналогічним використовуваному для одержання Піперазинових Сполук, де  $X$  є  $O$ ,  $Ar_2$  є бензоімідазолільна група, амід  $R_{20}$  є  $-H$ , і бензоімідазолільна група  $R_{20}$  є  $-H$ , за винятком того, що сполука формули

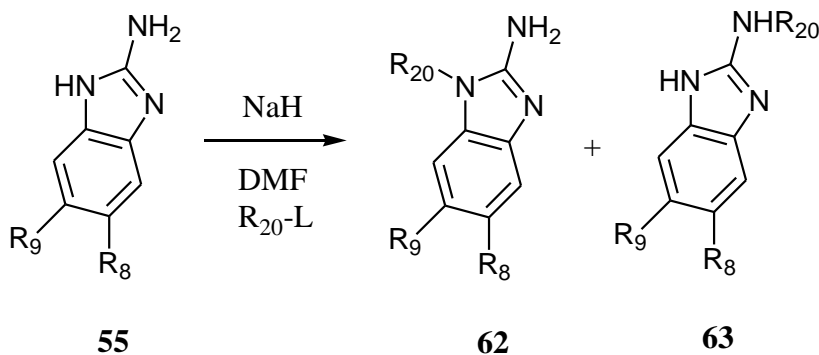
61, показано нижче,



де  $R_8$ ,  $R_9$ , і  $R_{20}$  є такими як визначено вище, використовується замість сполуки формули 54. Сполуку формули 61 можна одержати за способом аналогічним використовуваному для одержання сполуки формули 54, за винятком того, що сполука формули 62, показано нижче,



де  $R_8$ ,  $R_9$ , і  $R_{20}$  є такими як визначено вище, використовується замість сполуки формули 55. Сполуку формули 62 можна одержати як показано нижче на схемі 3.10.  
Схема 3.10



де  $R_8$ ,  $R_9$ , і  $R_{20}$  є такими як визначено вище і L є галоген.

NaH (приблизно 2 ек) додають до розчину сполуки формули 55 в ДМФА при 0 °C і одержану суміш залишають перемішуватись і нагрівають до температури приблизно 25 °C протягом приблизно однієї години. Алкілгалід,  $R_{20}$ -L, (приблизно 1 ек.) додають до розчину і реакційну суміш залишають перемішуватись до утворення суміші сполуки формули 62 і сполуки формули 63. В одному з втілень, алкілгалідом є алкілійодид. Утворення сполуки формули 62 і сполуки формули 63 можна контролювати аналітичними способами відомими в цій галузі включаючи, але не обмежується, ті що описані вище. До реакційної суміші додають воду для одержання осаду сполуки формули 62 і сполуки формули 63, які збирають фільтруванням. Сполуку формули 62 і сполуку формули 63 потім відокремлюють одержуючи сполуку формули 62. Сполуку формули 62 і сполуку формули 63 можна виділити за методиками відома в цій галузі включаючи, але не обмежується, колонкова хроматографія, препаративна ТШХ, препаративна ВЕРХ і препаративна ГХ.

Способи одержання Піперазинових сполука, де X є S і  $Ar_2$  є бензоімідазолільна група

Піперазинові Сполуки, де X є S,  $Ar_2$  є бензоімідазолільна група, тіоамід  $R_{20}$  є -H, і

бензоімідазолільна група  $R_{20}$  є -H, можна одержати за способом аналогічним використовуваному для одержання Піперазинових Сполук описаних вище на схемі 3.6, за винятком того, що сполука формули 55 використовується замість сполуки формули 46. Сполуку формули 55 можна одержати як описано вище.

5 Піперазинові Сполуки, де  $X \in S$ ,  $Ar_2$  є бензоімідазолільна група, тіоамід  $R_{20}$  є -H, і бензоімідазолільна група  $R_{20}$  є  $-(C_1-C_4)$ алкіл, можна одержати за способом аналогічним використовуваному для одержання Піперазинових Сполук як описано в розділі 5.4.3.2, схема 3.6, за винятком того, що сполука формули 62 використовується замість сполуки формули 46. Сполуку формули 62 можна одержати як описано вище.

10 Піперазинові Сполуки, де  $X \in S$ ,  $Ar_2$  є бензоімідазолільна група, тіоамід  $R_{20}$  є  $-(C_1-C_4)$ алкіл, і бензоімідазолільна група  $R_{20}$  є -H, можна одержати за способом аналогічним використовуваному для одержання Піперазинових Сполук як описано вище на схемі 3.5, за винятком того, що Піперазинова Сполука, де  $X \in S$  і кожен  $R_{20}$  є -H, одержана як описано вище, використовується замість Піперазинової Сполуки, де  $X \in O$  і амід  $R_{20}$  є -H.

15 Піперазинові Сполуки, де  $X \in S$ ,  $Ar_2$  є бензоімідазолільна група, тіоамід  $R_{20}$  є  $-(C_1-C_4)$ алкіл, і бензоімідазолільна група  $R_{20}$  є  $-(C_1-C_4)$ алкіл, можна одержати за способом аналогічним використовуваному для одержання Піперазинової Сполуки, де  $X \in O$  і  $R_{20}$  є  $-(C_1-C_4)$ алкіл як описано вище на схемі 3.5, за винятком того, що Піперазинова Сполука, де  $X \in S$ , тіоамід  $R_{20}$  є -H, і бензоімідазолільна група  $R_{20}$  є  $-(C_1-C_4)$ алкіл, одержана як описано вище, використовується замість Піперазинової Сполуки, де  $X \in O$  і  $R_{20}$  є -H.

20 Придатними апротонними органічними розчинниками для використання в ілюстративних способах є, але не обмежується, ДХМ, ДМСО, хлороформ, толуол, бензол, ацетонітрил, тетрахлорид вуглецю, пентан, гексан, лігроїн і діетиловий етер. В одному з втілень, апротонним органічним розчинником є ДХМ.

25 Деякі Піперазинові Сполуки можуть мати один або більше асиметричних центрів і тому існувати в різних енантімерних і діастереомерних формах. Піперазинова Сполука може бути у формі оптичного ізомеру або діастереомеру. Відповідно, винахід охоплює Піперазинові Сполуки і їх застосування, як тут описано, у формі їх оптичних ізомерів, діастереомерів і їх сумішей, включаючи рацемічну суміш.

30 Крім того, один або декілька атомів водню, вуглецю або інших атомів Піперазинової Сполуки можуть бути замінені ізотопом водню, вуглецю або інших атомів. Такі сполуки, які охоплюються представленим винаходом, корисні як діагностичні і дослідницькі засоби при дослідженні фармакокінетики метаболізму і дослідженні зв'язування.

#### ТЕРАПЕВТИЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ СПЛУК ФОРМУЛИ I

35 Згідно з винаходом, сполуки формули I вводять тварині, що потребує лікування або попередження Стану.

В одному з втілень, ефективну кількість сполуки формули I можна використати для лікування або попередження будь-якого стану, що лікується або попереджується внаслідок інгібування ТРПВ1. Прикладами станів, що лікуються або попереджаються внаслідок інгібування ТРПВ1 є, але не обмежується, біль, НС, виразка, ЗЗК, і СПК.

40 Сполуки формули I або їх фармацевтично прийнятне похідне можна використовувати для лікування або попередження гострого або хронічного болю. Прикладами болю, що лікується або попереджається використовуючи сполуки формули I є, але не обмежується, раковий біль, центральний біль, пологовий біль, біль при інфаркті міокарду, панкреатичний біль, коліковий біль, пост-операційний біль, головний біль, м'язовий біль, артритний біль, і біль обумовлений періодонтальним захворюванням, включаючи гінгівіт і періодонтит.

45 Сполуки формули I або їх фармацевтично прийнятне похідне також можуть бути використані для лікування або попередження болю пов'язаного з запаленням або запальними захворюваннями у тварини. Такий біль може виникати через запалення тканини тіла, і яке може бути локальною запальною відповіддю і/або системним запаленням. Наприклад, сполуки формули I можуть бути використані для лікування або попередження болю пов'язаного з запальним захворюванням включаючи, але не обмежується: відторгнення трансплантованого органу; реоксигінаційне ушкодження внаслідок трансплантації органу (дивіться Grupp et al., J. Mol. Cell Cardiol. 31:297-303 (1999)) включаючи, але не обмежується, трансплантація серця, легені, печінки або нирки; хронічні запальні захворювання суглобів, включаючи артрит, ревматоїдний артрит, остеоартрит і захворювання кісток обумовлені збільшенням резорбції кісток; запальні захворювання легенів, такі як астма, респіраторний дистрессиндром повнолітніх і хронічне обструктивне захворювання дихальних шляхів; запальні захворювання очей, включаючи корнеальну дистрофію, трахому, онхоцеркоз, увеїт, метастатичну офтальмію і ендоефтальміт; хронічні запальні захворювання ясен, включаючи гінгівіт і періодонтит;

туберкульоз; проказа; запальні захворювання нирок, включаючи уремічні ускладнення, гломерулонефрит і нефроз; запальні захворювання шкіри, включаючи склеродерматит, споріаз і екзему; запальні захворювання центральної нервової системи, включаючи хронічні демієлінізуючі захворювання нервової системи, розсіяний склероз, СНІД-викликана нейродегенерація і хвороба Альцгеймера, інфекційний менінгіт, енцефаломієліт, хвороба Паркінсона, хвороба Хантінгтона, аміотрофічний латеральний склероз і вірусний або аутоімунний енцефаліт; аутоімунні захворювання, включаючи цукровий діабет типу I і типу II; діабетичні ускладнення, включаючи, але не обмежується, діабетична катаракта, глаукома, ретинопатія, нефропатія (така як мікроалюмінарія і прогресуюча діабетична нефропатія), полінейропатія, мононейропатія, вегетативна нейропатія, гангрена ніг, атеросклеротичне захворювання коронарної артерії, захворювання периферичних артерій, некототична гіперглікемічно-гіперосмолярна кома, виразки на ногах, проблеми з суглобами і шкірою або ускладнення слизової оболонки (такі як інфекція, пляма на голені, кандидальна інфекція або некробіоз *lipoidica diabetiformis*); імунокомплексний васкуліт, і системний ериматозний вовчак (СЕВ); запальні захворювання серця, такі як кардіоміопатія, ішемічне захворювання серця, гіперхолестеролемія і атеросклероз; також як і різні інші захворювання, що мають значні запальні компоненти, включаючи преексплазію, хронічну печінкову недостатність, травму мозку і спинного мозку і рак. Сполуки формули I також можуть бути використані для лікування або попередження болю пов'язаного з запальним захворюванням, що може, наприклад, бути системним запаленням тіла, наприклад, грам-позитивним або грам-негативним шоком, геморагічним або анафілактичним шоком або шоком викликаним раковою хіміотерапією у відповідь на прозапальні цитокіни, наприклад, шок викликаний прозапальними цитокінами. Такий шок може бути індукований, наприклад, хіміотерапевтичним агентом, що вводять при лікуванні раку.

Сполуки формули I або їх фармацевтично прийнятне похідне можуть бути використані для лікування або попередження НС. Прикладами НС, що лікуються або попереджаються використовуючи сполуки формули I є, але не обмежується, нетримання поклику, стресове нетримання, нетримання при перепоповненні, нейрогенне нетримання і загальне нетримання.

Сполуки формули I або їх фармацевтично прийнятне похідне можуть бути використані для лікування або попередження виразки. Прикладами виразок, що лікуються або попереджаються використовуючи сполуки формули I є, але не обмежується, дуоденальна виразка, виразка шлунку, маргінальна виразка, езофагіальна виразка або стресова виразка.

Сполуки формули I або їх фармацевтично прийнятне похідне можуть бути використані для лікування або попередження ЗЗК, включаючи хворобу Крона і виразковий коліт.

Сполуки формули I або їх фармацевтично прийнятне похідне можуть бути використані для лікування або попередження СПК. Прикладами СПК, що лікуються або попереджаються використовуючи сполуки формули I є, але не обмежується, СПК спастично товстої кишки і запордомінуючий СПК.

Заявники вважають, що сполуки формули I або їх фармацевтично прийнятне похідне, є антагоністами ТРПВ1. Винахід також стосується способів інгібування функції ТРПВ1 в клітині, що включає контактування клітини здатної експресувати ТРПВ1 з ефективною кількістю сполуки формули I або її фармацевтично прийнятним похідним. Цей спосіб може бути використаний *in vitro*, наприклад, як дослідження для вибору клітин, що експресують ТРПВ1 і, відповідно, є корисними як частина дослідження для вибору сполук корисних для лікування або профілактики болю, НС, виразки, ЗЗК або СПК. Спосіб також корисний для інгібування функції ТРПВ1 в клітині *in vivo*, у тварини, в одному з втілень у людини, шляхом контактування клітини, у тварини, з ефективною кількістю сполуки формули I або її фармацевтично прийнятного похідного. В одному з втілень, спосіб є корисним для лікування або профілактики болю у тварини. В іншому втіленні, спосіб є корисним для лікування або профілактики НС у тварини. В іншому втіленні, спосіб є корисним для лікування або профілактики виразки у тварини. В іншому втіленні, спосіб є корисним для лікування або профілактики ЗЗК у тварини. В іншому втіленні, спосіб є корисним для лікування або профілактики СПК у тварини.

Прикладами тканин, що містять клітини здатні експресувати ТРПВ1 є, але не обмежується, нейрональна тканина, тканина мозку, нирки, уротелію і міхура. Способи дослідження клітин, що експресують ТРПВ1 добре відомі в цій галузі.

#### ТЕРАПЕВТИЧНЕ/ПРОФІЛАКТИЧНЕ ВВЕДЕННЯ І КОМПОЗИЦІЇ ВІНАХОДУ

Завдяки їх активності, сполуки формули I або їх фармацевтично прийнятне похідне, переважно, є корисними в ветеринарії і при лікуванні людей. Як описується вище, сполуки формули I або їх фармацевтично прийнятне похідне є корисними для лікування або попередження Стану.

Коли вводяться тварині, сполуки формули I або їх фармацевтично прийнятне похідне типово вводяться як компонент композиції, що містить фармацевтично прийнятний носій або екціпієнт. Представлені композиції, які містять сполуку формули I або її фармацевтично прийнятне похідне, можуть бути введені перорально. Сполуки формули I або їх фармацевтично прийнятне похідне винаходу також можуть вводиться будь-яким іншим прийнятним шляхом, наприклад, за допомогою вливання або введення болюсу, за допомогою абсорбції через епітелій або слизово-шкірних накладок (наприклад, перорально, ректально і кишечник, і т.і.) і можуть вводиться разом з іншим біологічно-активним агентом. Введення може бути системним або локальним. Відомі різні системи вивільнення, наприклад, інкапсуляція в ліпосоми, мікрочасточки, мікрокапсули, капсули і т.і., і може бути використаний для введення сполуки формули I або її фармацевтично прийнятного похідного.

Способами введення є, але не обмежується, внутрішньодермальний, внутрішньом'язовий, внутрішньочеревинний, внутрішньовенний, підшкірний, інтраназальний, епідуральний, пероральний, сублінгвальний, внутрішньомозковий, інтравагінальний, трансдермальний, ректальний, за допомогою інгаляції або місцево, особливо в очі, ніс, вуха або на шкіру. Шлях введення залишається на розсуд лікаря. В більшості випадків, введення буде призводити до вивільнення сполук формули I або їх фармацевтично прийнятного похідного в кров.

В специфічних втіленнях, може бути бажано вводити сполуки формули I або їх фармацевтично прийнятне похідне локально. Це можна здійснити, наприклад, і не з ціллю обмеження, шляхом локального вливання під час хірургічного втручання, місцевої аплікації, наприклад, при обгортанні рани пов'язкою після хірургічного втручання, за допомогою ін'єкції, за допомогою катетеру, за допомогою супозиторію або клізми або за допомогою імплантату, згаданий імплантат є пористим, непористим або желатинізованим матеріалом, включаючи мембрани, такі як сіаластичні мембрани або волокна.

В деяких втіленнях, може бути бажано вводити сполуки формули I або їх фармацевтично прийнятне похідне в центральну нервову систему або гастроінтестинальний тракт використовуючи придатний шлях, включаючи внутрішньошлункову, інтратекальну і епідуральну ін'єкцію, і клізму. Внутрішньошлункова ін'єкція може бути здійснена за допомогою внутрішньошлункового катетеру, наприклад, приєднаного до резервуару, такого як резервуар Оммая.

Пульмонарне введення також можна виконувати, наприклад, шляхом використання інгалятора або розпилювача, і рецептуру з розпилюючим агентом або через перфузію в фторвуглеводні або синтетичному пульмонарному поверхнево-активному агенті. В деяких втіленнях, сполуки формули I або їх фармацевтично прийнятне похідне можуть бути сформовані як супозиторії, з традиційними зв'язувальними агентами і екціпієнтами, такими як тригліцериди.

В іншому втіленні, сполуки формули I або їх фармацевтично прийнятне можуть бути вивільнені з везикули, зокрема ліпосоми (дивіться Langer, Science 249:1527-1533 (1990) і Treat et al., Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer 317-327 і 353-365 (1989)).

В ще одному іншому втіленні, сполуки формули I або їх фармацевтично прийнятне можуть бути доставлені в системі контрольованого вивільнення або системі тривалого вивільнення (дивіться, наприклад, Goodson, Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115-138 (1984)). Можуть бути використані інші системи контрольованого або тривалого вивільнення, що обговорюються в огляді Langer, Science 249:1527-1533 (1990). В одному з втілень, може бути використаний насос (Langer, Science 249:1527-1533 (1990); Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald et al., Surgery 88:507 (1980); і Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321:574 (1989)). В іншому втіленні, можуть бути використані полімерні матеріали (дивіться Medical Applications of Controlled Release (Langer and Wise eds., 1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance (Smolen і Ball eds., 1984); Ranger and Peppas, J Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61 (1983); Levy et al., Science 228:190 (1985); During et al., Ann. Neurol. 25:351 (1989); і Howard et al., J. Neurosurg. 71:105 (1989)). В ще одному іншому втіленні, система контрольованого або тривалого вивільнення може бути розміщена поряд з ціллю сполук формули I, наприклад, в спинному мозку, мозку або шлунково-кишкову тракті, таким чином потребується тільки частина системної дози.

Представлені композиції можуть необов'язково містити придатну кількість фармацевтично прийнятного екціпієнта, для того щоб одержати форму для підходящого введення тварині.

Такі фармацевтичні екціпієнти можуть бути рідкими, такими як вода і олії, включаючи петролейні, тваринні, рослинні або синтетичні олії, такі як арахісова олія, соєва олія, мінеральне масло, кунжутна олія і їм подібні. Фармацевтичними екціпієнтами можуть бути салін, акація, желатин, крохмальна паста, тальк, кератин, колоїдний силікагель, сечовина і їм подібні. Крім

того, можуть бути використані допоміжні агенти, стабілізатори, загусники, змащувальні агенти і барвники. В одному з втілень, фармацевтично прийнятні екціпієнти є стерилізованими, коли вводяться тварині. Вода є особливо корисним екціпієнтом, коли сполука формули I вводиться внутрішньовенно. Розчини саліну і водні розчини декстрази і гліцерину також можуть бути використані як рідкі екціпієнти, особливо для розчинів, що ін'єктуються. Придатними фармацевтичними екціпієнтами також є крохмаль, глюкоза, лактоза, цукроза, желатин, солод, рис, борошно, крейда, силікагель, стеарат натрію, моностеарат гліцерину, тальк, хлорид натрію, сухе збиране молоко, гліцерин, пропілен, гліколь, вода, етанол і їм подібні. Представлені композиції, при бажанні, також можуть містити незначні кількості змочувальних або емульсифікувальних агентів або pH буферуючих агентів.

Представлені композиції можуть мати форму розчинів, суспензій, емульсій, таблеток, пігулок, кульок, капсул, капсул, що містять рідини, порошків, рецептур тривалого вивільнення, супозиторіїв, емульсій, аерозолей, спреїв, суспензій або будь-яких інших форм придатних для використання. В одному з втілень, композиція існує у формі капсули (дивіться, наприклад, патент US 5,698,155). Інші приклади придатних фармацевтичних екціпієнтів описуються в Remington's Pharmaceutical Sciences 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro ed., 19th ed. 1995), включену сюди як посилання.

В одному з втілень, сполуки формули I або їх фармацевтично прийнятне похідне формулюють у відповідності з типовими методиками як композиції адаптовані для перорального введення людині. Композиції для перорального введення можуть бути у формі, наприклад, таблеток, лозенгів, водних або масляних суспензій, гранул, порошків, емульсій, капсул, сиропів або еліксирів. Перорально призначаємі композиції можуть містити один або більшу кількість агентів, наприклад, підсоложувачи, такі як фруктоза, аспартам або цукор; ароматизатори, такі як м'ята перцева, олія зимоблюбка або вишні; барвники; і консерванти, для забезпечення фармацевтично смачної рецептури. Однак, у випадку таблеток або пігулок, композиції можуть бути покриті покриттям, для затримки дезінтегрування і абсорбції в гастроінтестинальному тракті, для того щоб забезпечити тривалу дію протягом тривалого проміжку часу. Селективно проникні мембрани, що оточують осмотично активну рушійну сполуку, також є придатними в перорально використовуваних композиціях. В цих останніх платформах, рідина з оточуючого капсулу середовища насичує рушійну сполуку, яка набухає перемішуючи агент або складний агент через отвори. Ці системи вивільнення можуть забезпечувати, по суті, нульовий профіль вивільнення на противагу обговорюваним системам рецептур негайного вивільнення. Також можуть бути використані інерційні матеріали, такі як моностеарат гліцерину або стеарат гліцерину. Пероральні композиції можуть включати стандартні екціпієнти, такі як маніт, лактоза, крохмаль, стеарат магнію, сахарат натрію, целюлоза і карбонат магнію. В одному з втілень, екціпієнти є фармацевтично чистими.

Сполуки формули I або їх фармацевтично прийнятне похідне можуть бути введені за допомогою засобів контролюваного або тривалого вивільнення або за допомогою пристроїв вивільнення, що добре відомі середньому спеціалісту в цій галузі. Прикладами є, але не обмежується, пристрої описані в патентах US 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556; і 5,733,566, кожен з яких включений сюди як посилання. Такі дозовані форми можуть бути використані для забезпечення контролюваного- або тривалого-вивільнення одного або більшої кількості активних інгредієнтів використовуючи, наприклад, гідропропілметилцелюлозу, інші полімерні матриці, гелі, проникні мембрани, осмотичні системи, багатошарові покриття, мікрочасточки, ліпосоми, мікросфери або їх комбінації для забезпечення бажаного профілю вивільнення в різних пропорціях. Придатні рецептури контролюваного- або тривалого вивільнення відомі середньому спеціалісту в цій галузі, включаючи рецептури описані тут, можуть бути легко вибрані для використання з активними інгредієнтами винаходу. Таким чином, винахід охоплює окремі одиничні дозовані форми придатні для перорального введення, такі як, але не обмежується, таблетки, капсули, гелеві пакети і каплетти, що адаптовані для контролюваного- або тривалого-вивільнення.

Головною ціллю фармацевтичних композицій контролюваного- або тривалого-вивільнення є покращення лікування з використанням лікарського засобу порівняно з тим ефектом, що досягається при використанні композицій з неконтрольованим або нетривалим вивільненням. В одному з втілень, композиція контролюваного- або тривалого-вивільнення містить мінімальну кількість сполуки формули I для лікування або контролювання стану в мінімальний проміжок часу. Перевагами композицій контролюваного- або тривалого-вивільнення є тривала активність лікарського засобу, зменшення частоти введення дози і збільшення зручності для пацієнта. Крім того, композиції контролюваного- або тривалого-вивільнення можуть сприятливо діяти

протягом всього часу дії або інші характеристики, такі як рівні в крові сполуки формули I, і можуть таким чином зменшувати виникнення небажаних побічних ефектів.

Композиції контрольованого- або тривалого-вивільнення можуть спочатку вивільнювати кількість сполуки формули I або її фармацевтичного прийнятного похідного, що зразу створює бажану терапевтичну або профілактичну дію і поступово і постійно вивільнювати інші кількості сполуки формули I для підтримання цього рівню терапевтичної або профілактичної дії протягом тривалого проміжку часу. Для підтримання постійного рівня сполуки формули I в тілі, сполука формули I може вивільнюватись з дозованої форми із швидкістю, що буде замінювати метаболізовану і екстраговану з тіла кількість сполуки формули I. Контрольоване- або тривале-вивільнення активного інгредієнту може стимулюватись різними умовами, включаючи, але не обмежується, зміна pH, зміна температури, концентрація або присутність ферментів, концентрація або доступність води або інші фізіологічні умови або сполуки.

В іншому втіленні сполуки формули I або їх фармацевтично прийнятне похідне можуть бути сформовані для внутрішньовенного введення. Типово, композиції для внутрішньовенного введення містять стерильний ізотонічний водний буфер. Коли необхідно, композиції також можуть включати сольобілізуючий агент. Композиції для внутрішньовенного введення можуть необов'язково включати місцеві анестетики, такі як лігнокаїн для зменшення болю в місці ін'єктування. Зазвичай, інгредієнти поставляють або окремо, або змішані разом у вигляді одиної дозованої форми, наприклад, як сухий ліофілізований порошок або концентрат вільний від води в герметично закритому контейнері, такому як ампула або маленький пакет з вказаною кількістю активного агента. Коли сполуки формули I вводяться за допомогою вливання, вони можуть бути розділені, наприклад, на інфузійні пляшечки, що містять стерильну фармацевтичну воду або салін. Коли сполуки формули I вводяться за допомогою ін'єктування, ампулу з стерильною водою для ін'єктування або салін можуть мати такий вигляд, що інгредієнти можуть бути змішані перед введенням.

Кількість сполуки формули I або її фармацевтично прийнятного похідного, що є ефективною для лікування або попередження стану може бути визначена за допомогою стандартних методик. Крім того, *in vitro* або *in vivo* дослідження можуть, необов'язково, бути використані для ідентифікування оптимальних інтервалів дозування. Точна доза для використання буде також залежати від шляху введення і складності стану, що лікується, і повинна бути вибрана згідно з рішенням спеціаліста і умов кожного пацієнта з огляду на, наприклад, опубліковані клінічні дослідження. Однак, придатні ефективні дозовані кількості знаходяться в інтервалі від приблизно 0,01 мг/кг ваги тіла до приблизно 2500 мг/кг ваги тіла, хоча вони типово є приблизно 100 мг/кг ваги тіла або менше. В одному з втілень, ефективна дозована кількість сполуки формули I знаходиться в інтервалі від приблизно 0,01 мг/кг ваги тіла до приблизно 100 мг/кг ваги тіла, в іншому втіленні, приблизно 0,02 мг/кг ваги тіла до приблизно 50 мг/кг ваги тіла, і в іншому втіленні, приблизно 0,025 мг/кг ваги тіла до приблизно 20 мг/кг ваги тіла.

В одному з втілень, ефективна дозована кількість вводиться приблизно кожні 24 г до ослаблення Стану. В іншому втіленні, ефективна дозована кількість вводиться приблизно кожні 12 г до ослаблення Стану. В іншому втіленні, ефективна дозована кількість вводиться приблизно кожні 8 г до ослаблення Стану. В іншому втіленні, ефективна дозована кількість вводиться приблизно кожні 6 г до ослаблення Стану. В іншому втіленні, ефективна дозована кількість вводиться приблизно кожні 4 г до ослаблення Стану.

Ефективні дозовані кількості описані тут для загальної кількості призначень; що є, якщо вводиться більше ніж одна сполука формули I або її фармацевтично прийнятне похідне, ефективною дозованою кількістю, що відповідає загальній введеній кількості.

Коли клітина, що здатна експресувати ТРПВ1 контактує з сполукою формули I *in vitro*, кількість ефективна для інгібування функції ТРПВ1 рецептора в клітині буде зазвичай знаходитись в інтервалі від приблизно 0,01 мкг/л до приблизно 5 мг/л, в одному з втілень, від приблизно 0,01 мкг/л до приблизно 2,5 мг/л, в іншому втіленні, від приблизно 0,01 мкг/л до приблизно 0,5 мкг/л і, в іншому втіленні, від приблизно 0,01 мкг/л до приблизно 0,25 мкг/л розчину або суспензії фармацевтично прийнятного носія або екіпієнта. В одному з втілень, об'єм розчину або суспензії, що містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятне похідне становить від приблизно 0,01 мкл до приблизно 1 мл. В іншому втіленні, об'єм розчину або суспензії становить приблизно 200 мкл.

Сполуки формули I або їх фармацевтично прийнятне похідне можуть бути досліджені *in vitro* або *in vivo* на бажану терапевтичну або профілактичну активність перед використанням на людях. Системи тваринних моделей можуть бути використані для демонстрації безпечності і ефективності.

Представлені способи лікування або попередження Стану у тварини, що цього потребує,

також можуть включати введення тварині, якій вводиться сполука формули I або її фармацевтично прийнятне, іншого терапевтичного агенту. В одному з втілень, інший терапевтичний агент вводиться в ефективній кількості.

Представлені способи інгібування функції ТРПВ1 в клітині, що здатна експресувати ТРПВ1, також можуть включати контактування клітини з ефективною кількістю іншого терапевтичного агенту.

Ефективні кількості інших терапевтичних агентів добре відомі спеціалісту в цій галузі. Однак, в межах знань спеціаліста в цій галузі визначити оптимальні ефективні кількості інших терапевтичних агентів. В одному з втілень винаходу, де інший терапевтичний агент вводять тварині, ефективна кількість сполуки формули I є меншою ніж ефективна кількість, коли б інший терапевтичний агент не призначався. В цьому випадку, без зв'язку з теорією, зрозуміло, що сполуки формули I і інший терапевтичний агент діють синергічно при лікуванні або попередженні Стану.

Іншим терапевтичним агентом є, але не обмежується, агоніст опіоїду, неопіоїдний анальгетик, нестероїдний протизапальний агент, протимігреновий агент, інгібітор Cox-II, протиблювотний агент,  $\beta$ -адренергічний блокатор, антиконвульсант, антидепресант, блокатор  $\text{Ca}^{2+}$ -каналів, протираковий агент, агент для лікування або попередження НС, агент для лікування або попередження виразки, агент для лікування або попередження ЗЗК, агент для лікування або попередження СПК, агент для лікування звички, агент для лікування хвороби Паркінсона і паркінсонізму, агент для лікування тривоги, агент для лікування епілепсії, агент для лікування інсульту, агент для лікування припадку, агент для лікування свербіння, агент для лікування психозу, агент для лікування хореї Хантінгтона, агент для лікування АПС, агент для лікування когнітивного розладу, агент для лікування мігрені, агент для лікування блювоти, агент для лікування дискінезії або агент для лікування депресії і їх суміші.

Прикладами корисних агоністів опіоїду є, але не обмежується, алфентаніл, алілпродин, альфапродин, анілеридин, бензилморфін, бензитрамід, бупренорфін, буторфанол, клонітазен, кодеїн, дезоморфін, декстроморамід, дезоцин, дампромід, діаморфон, дигідрокодеїн, дигідроморфін, дименоксадол, димефептанол, диметилтіамбутен, діоксафетил бутират, діпіпанон, ептазоцин, етогептазин, етилметилтіамбутен, етилморфін, етонітазен, фентаніл, героїн, гідрокодон, гідроморфон, гідроксипетидин, ізометадон, кетобемідон, леворфанол, левофенацилморфан, лофентаніл, меперидин, мептазинол, метазоцин, метадон, метопон, морфін, мірофін, налбуфін, нарцеїн, нікоморфін, норлеворфанол, норметадон, налорфін, норморфін, норпіпанон, опіум, оксикодон, оксиморфон, папаверин, пентазоцин, фенадоксон, феноморфан, феназоцин, фенопіридин, пімінодин, піритрамід, прогептазин, промедол, проперидин, пропірам, пропоксифен, суфентаніл, тілідін, трамадол, їх фармацевтично прийнятні солі і їх суміші.

В деяких втіленнях, агоніст опіоїду вибирають з кодеїну, гідроморфону, гідрокодону, оксикодону, дигідрокодеїну, дигідроморфіну, морфіну, трамадолу, оксиморфону, їх фармацевтично прийнятних солей і їх сумішей.

Прикладами корисних неопіоїдних анальгетиків є нестероїдні протизапальні агенти, такі як аспірин, ібупрофен, диклофенак, напроксен, беноксапрофен, флурбіпрофен, фенпрофен, флубуфен, кетопрофен, індопрофен, піропрофен, карпрофен, оксапрозин, прампрофен, мурпрофен, триоксапрофен, супрофен, амінопрофен, тіапрофенова кислота, флупрофен, буклоксанова кислота, індометацин, суліндак, толметин, зомерірак, тіопінак, зидометацин, ацетметацин, фентіазак, кліданак, окспінак, мефенамінова кислота, меклофенамінова кислота, флуфенамінова кислота, нифлумінова кислота, толфенамінова кислота, дифлуризал, флуфенізал, піроксикам, сидоксикам, ізоксикам і їх фармацевтично прийнятні солі і їх суміші. Іншими придатними неопіоїдними анальгетиками є наступні, без обмеження, хімічні класи анальгетиків, антипіретиків, нестероїдних протизапальних лікарських засобів: похідні саліцилової кислоти, включаючи аспірин, саліцилат натрію, трисаліцилат холіну магнію, салсалат, дифлунізал, саліцилсалицилова кислота, сульфазалазин і олсалазин; похідні пара-амнофенолу включаючи ацетамінофен і фенацетин; індол і інденоцтові кислоти, включаючи індометацин, суліндак і етодолак; гетероарилоцтова кислоти, включаючи толметин, диклофенак і кеторолак; антранілові кислоти (фенамати), включаючи мефенамінову кислоту і меклофенамінову кислоту; енольні кислоти, включаючи оксиками (піроксикам, теноксикам) і піразолідиндіони (фенілбутазон, оксифентартазон); і алканони, включаючи набуметон. Для більш детального ознайомлення з НСПЗЛК, дивіться Paul A. Insel, Analgesic-Antipyretic and Anti-inflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 617-57 (Perry B. Molinoff and Raymond W. Ruddon eds., 9<sup>th</sup> ed 1996) і Glen R. Hanson, Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs in Remington: The

Science i Practice of Pharmacy Vol II 1196-1221 (A. R. Gennaro ed. 19<sup>th</sup> ed. 1995), які включені сюди як посилання у всій своїй повноті.

Приклади корисних інгібіторів Сох-II і 5-ліпоксигенази, також як і їх комбінації, описуються в патенті US 6,136,839, який включений сюди як посилання у всій своїй повноті. Прикладами корисних інгібіторів Сох-II є, але не обмежується, рофекоксиб і целекоксиб.

Прикладами корисних протимігренових агентів є, але не обмежується, алпіроприд, бромокриптин, дигідроерготамін, доласетрон, ергокорнін, ергокомінін, ергокриптин, ергоновін, ергот, ерготамін, флумедроксон ацетат, фоназин, кетансерин, лісурид, ломеризин, метилергоновін, метисергид, метопролол, наратриптан, оксеторон, пізотилін, пропранолол, рїсперидон, ризатриптан, суматриптан, тімолол, тразодон, золмітриптан і їх суміші

Інший терапевтичний агент також може бути корисним для зменшення будь-яких потенційних побічних ефектів сполуки формули I. Наприклад, іншим терапевтичним агентом може бути протиблювотний агент. Прикладами корисних протиблювотних агентів є, але не обмежується, метоклопрамід, домперідон, прохлорперазин, прометазин, хлорпромазин, триметобензамід, ондансетрон, гранісетрон, гідроксизин, ацетиллейцин моноетаноламін, алїзаприд, азасетрон, бензхінамід, біетанаутин, бромприд, буклізин, клепоприд, циклізин, дименгїдринат, дифенідол, доласетрон, меклізин, металатал, метопімазин, набїлон, оксиперндил, піпамазин, скополпмін, сулпірид, тетрагідроканабіол, триетилперазин, тіопроперазин, тропісетрон і їх суміші.

Прикладами корисних β-адренергічних блокаторів є, але не обмежується, ацебутолол, алпренолол, амосулабол, аротїнолол, атенолол, бефунолол, бетаксоллол, бевантолол, бізопролол, бопіндолол, букумолол, буфетолол, буфуролол, бунїтролол, бупранолол, бутидрин гідрохлорид, бутотїлолол, каразолол, картеолол, карведилол, целїпролол, кетамолол, клоранолол, дилевалол, епанолол, есмолол, інденолол, лабеталол, левобунолол, мепіндолол, метипранолол, метопролол, мопролол, надолол, надоксоллол, небївалол, нїфенанол, нїпраділол, окспренолол, пенбутолол, піндолол, практолол, пронеталол, пропранолол, соталол, сульфїнанол, талїнолол, тертатолол, тілісоллол, тімоллол, толїпролол і ксїбенолол.

Прикладами корисних антиконвульсантів є, але не обмежується, ацетилфенетурид, альбутоїн, алоксидон, аміноглутетїмїд, 4-амїно-3-гідроксимасляна кислота, атролактамід, бекламід, бурамат, бромїд кальцію, карбамазепїн, цинромїд, клOMETїазол, клоназепам, децимемїд, дієтадіон, димєтадіон, доксенїтроїн, етеробарб, єтадіон, єтосукцимїд, єтотїїн, фелбамат, флуоресон, габапентин, 5-гідрокситриптофан, ламотригїн, бромїд магнїю, сульфат магнїю, мефенїлоїн, мефобарбітал, метарбітал, мететїїн, метсукцимїд, 5-метил-5-(3-фенантрил)гїдантоїн, 3-метил-5-фенїлгїдантоїн, наркобарбітал, нїметазепам, нїтразепам, окскарбазепїн, парамєтадіон, фєнацємїд, фєнетарбітал, фєнетурид, фєнобарбітал, фєнсукцимїд, фєнїлметилбарбітурова кислота, фєнїтоїн, фєтенїлат натрію, бромїд калїю, прегабалїн, примїдон, прогабїд, бромїд натрію, соланум, бромїд стронцію, суклофенїд, султіам, тетрантоїн, тіагабїн, топірамат, тримєтадіон, вальпронова кислота, валпромїд, вігабатрин і зонїсамїд.

Прикладами корисних антидепресантів є, але не обмежується, бїнедалїн, кароксазон, циталопрам, (S)-циталопрам, димєтазан, фєнкамїн, їндалпїн, їнделоксазин гідрохлорид, нефопам, номїфєнзин, окситриптан, оксипертин, пароксетин, сертралїн, тіазєзїм, тразодон, бенмоксин, їпроклозид, їпронїазид, їзокарбоксазид, нїаламїд, октамоксин, фєнєлзин, котинїн, ролїциприн, ролїпрам, мапротилїн, метралїндола, мїансерин, мїртазепїн, адиназолам, амїтриптилїн, амїтриптилїноксид, амоксапїн, бутриптилїн, кломіпрамїн, демєксиптилїн, дезипраміні, дїбензепїн, димєтакрин, дотїєпїн, доксепїн флуацизин, їмїпрамїн, їмїпрамїн N-оксид, їпрїндола, лофєпрамїн, мелїтрацен, мєтапрамїн, нортриптилїн, ноксиптилїн, опїпрамол, пізотилїн, пропїзепїн, протриптилїн, хїнупрамїн, тіанєптин, тримїпрамїн, адрафїніл, бенактизин, бупропїон, бутацетин, діоксадрол, дулоксетин, єтоперидон, фєбарбамат, фємоксєтин, фєнпєтадіол, флуоксетин, флувоксамін, гематопорфїрин, гіпєрицин, лєвофєцєтоперан, мєдифоксамїн, мїлнаципрам, мїнаприн, моклобємїд, нєфазодон, оксафлосан, пібєралїн, пролїнтан, пірисукцидєанол, рїтансерин, роксїндола, хлорид рубїдію, сулпірид, тандоспїрон, тозалїон, тофєнацин, толоксатон, транїлципромін, L-триптофан, вєнлафаксин, вілоксазин і зимєлдин.

Прикладами корисних блокаторів Ca<sup>2+</sup>-каналів є, але не обмежується, бєпрїдил, клєнтїазєм, ділтіазєм, фєндилїн, галопамїл, мїбєфрадїл, прєнїламїн, сємотїадил, теролїдин, вєрапамїл, амлодипїн, аранїдипїн, барнїдипїн, бєнїдипїн, цилнїдипїн, єфонїдипїн, єлгодипїн, фєлодипїн, їзрадипїн, лацидипїн, лєрканїдипїн, манїдипїн, нїкардипїн, нїфєдипїн, нїлвадипїн, нїмодипїн, нїзолдипїн, нїтрєндипїн, цинаризин, флунаризин, лїдофлазин, ломеризин, бєнцїклан, єтафєнон, фєнтофарон і пєрхєксилїн.

Прикладами корисних протиракових агентів є, але не обмежується, ацивїцин, акларубїцин,

акодазол гідрохлорид, акронін, адозелецин, алдеслеукін, алтретамін, амбоміцин, аметантрон ацетат, аміноглутетимід, амсакрин, анатсрозол, антраміцин, аспарагіназа, асперлін, азацитидин, азетепа, азотоміцин, батімастат, бензодепа, бікалутамід, бісантрен гідрохлорид, біснафід димезилат, бізелезин, блеоміцин сульфат, бреквінар натрію, брופіримін, бусульфан, 5 кактиноміцин, калустерон, карацемід, карбетімер, карбоплатин, кармустин, карубіцину гідрохлорид, карзелезин, седефінгол, хлорамбуцил, циролеміцин, цисплатин, кладрибін, криснотолу мезилат, циклофосфамід, цитарабін, дакарбазин, дактиноміцин, даунорубіцину гідрохлорид, децитабін, дексормаплатин, дезагуанін, дезагуаніну мезилат, діазихон, доцетаксель, доксорубіцин, доксорубіцину гідрохлорид, дролоксифен, дролоксифену цитрат, 10 дромостанолону пропіонат, дуазоміцин, едотрексат, ефломітину гідрохлорид, елсамітрицин, ендоплатин, енпромат, епіпропідин, епірубіцину гідрохлорид, ербулозол, езорубіцину гідрохлорид, естрамустин, естрамустину фосфат натрію, етанідазол, етопозид, етопозид фосфат, етоприн, фадрозол гідрохлорид, фазарабін, фенретинід, флоксуридин, флударабін фосфат, фторурацил, флуороцитабін, фосхідон, фострієцин натрію, гемцитабін, гемцитабіну 15 гідрохлорид, гідроксисечовина, ідарубіцину гідрохлорид, іфосфамід, ілмофозин, інтерлейкін II (включаючи рекомбінантний інтерлейкін II або rIL2), інтерферон альфа-2a, інтерферон альфа-2b, інтерферон альфа-n1, інтерферон альфа-n3, інтерферон бета-1a, інтерферон гама-1b, іпроплатин, іринотекану гідрохлорид, лінреотид ацетат, летрозол, леупролід ацетат, ліарозолу гідрохлорид, лометроксол натрій, ломустин, лозоксантрон гідрохлорид, мазопрокол, маїнтанзин, 20 меклоретамін гідрохлорид, мегестрол ацетат, меленгестрол ацетат, мелфалан, меногаріл, меркаптопурин, метотрексат, метотрексат натрій, метоприн, метуредеп, мітиндомід, мітокарцин, мітокромін, мітогілін, мітомалцин, мітоміцин, мітоспер, мітотан, мітоксантрон гідрохлорид, мікофенольна кислота, нокодазол, ногаламіцин, ормаплатин, оксисуран, паклітаксель, пегаспаргаз, пеліоміцин, пентамустин, пепломіцину сульфат, перфосфамід, 25 піпоброман, піпосульфат, піроксантрон гідрохлорид, плікаміцин, пломестан, порфімер натрій, порфіроміцин, преднімустин, прокарбазину гідрохлорид, пуроміцин, пуроміцину гідрохлорид, піразофуридин, рібоприн, роглетимід, сафінгол, сафінголу гідрохлорид, семустин, симтразен, спарфозат натрій, спарзоміцин, спірогерманій гідрохлорид, спіромустин, спіроплатин, стрептонігрин, стрептозоцин, сулофенур, талізоміцин, текогалан натрій, тегафур, тулоксантрон гідрохлорид, темопорфін, теніпозид, тероксирон, тестолактон, тіаміприн, тіогуанін, тіотепа, 30 тіазофуридин, тірапазамін, тореміцен цитрат, трестолону ацетат, трицирибін фосфат, триметрексам, триметрексам глюкоронат, трипторелін, тубулозолу гідрохлорид, азотистий іприт, уредеп, вапреотид, вертепорфін, віебластин сульфат, вінкрістину сульфат, віндезин, віндезину сульфат, вінепідин сульфат, вінгліцинат сульфат, вінлеуризину сульфат, вінорелбін 35 тіртрат, вінрозидин сульфат, вінзолідину сульфат, ворозол, зеніплатин, зіностатин, зорубіцину гідрохлорид.

Прикладами інших протиракових лікарських засобів є, але не обмежується, 20-епі-1,25-дигідроксистероїди D3; 5-етинілурацил; абіратерон; акларубіцин; ацилфулвен; адецифенол; адозелецин; алдеслеукін; ALL-TK антагоністи; алтретамін; амбамустин; амідокс; аміфостин; 40 амінолевулінова кислота; амрубіцин; амсакрин; анагрелід; анастразол; андрографолід; інгібітори ангиогенезу; антагоніст D; антагоніст G; антарелікс; анти-дорсалізінговий морфогенетичний протеїн-1; антиандроген, карцинома простати; антиестроген; антинеопластон; антисмислові олігонуклеотиди; афідіколін гліцинат; модулятори гену апоптозу; регулятори апоптозу; аурінова кислота; ara-CDP-DL-PTBA; аргініндеаміназа; азулакрин; 45 атаместан; атримустин; аксинастатин 1; аксинастатин 2; аксинастатин 3; азасетрон; азатоксин; азатірозин; похідні бакатину III; баланол; батімастат; антагоністи BCR/ABL; бензохлорини; бензоїлстауроспорин; похідні беталактаму; бета-алетин; бетакламіцин B; бетулінова кислота; інгібітор bFGF; бікалутамід; бісантрен; бісазиридинілспермін; біснафід; бістратен A; бізелезин; брелфат; брופіримін; будотитан; бутіонін сульфоксимін; кальципотріол; калфостин C; похідні 50 капмптотецину; канаріпокс IL-2; капецитабін; карбоксамід-аміно-триазол; карбоксиамідотриазол; CaRest M3; CARN 700; інгібітор модифікувача хряща; карзелестин; інгібітори казеїнінази (ICOS); кастаноспермін; цекропін B; цетрорелікс; хлорлнс; хлорхіноксалін сульфонамід; цикапрост; цис-порфірин; кладрибін; аналоги кломіфену; клотримазол; колісміцин A; колісміцин B; комбретастантин A4; аналог комбретастантину; конагенін; крамбесцидин 816; кріснотол; 55 криптофіцин 8; похідні криптофіцину A; курацин A; циклопентантрахінони; циклоплатам; ципеміцин; цитарабін оксифосфат; цитолітичний фактор; цитостатин; дакліксимаб; децитабін; дегідродидемнін B; деслорелін; дексаметазон; дексифосфамід; дексразоксан; дексверапаміл; діазихон; дидемнін B; дидокс; діетилнорспермін; дигідро-5-азацитидин; дигідротаксол, 9-; діоксаміцин; дифенілспіромустин; доцетаксель; доконазол; доласетрон; доксифлуридин; 60 дролоксифен; дронабінол; дуокарміцин SA; ебселен; екомустин; еделфозин; едрекломаб;

ефломітин; елемен; емітефур; епірубіцин; епрістерид; аналог естрамустину; агоністи естрогену; антагоніст естрогену; етанідазол; етопозид фосфат; ексеместан; фадрозол; фазарабін; фенретинід; філграстим; фінастерид; флавопіридол; флезеластин; флуастерон; флударабін; фтордауноруніцин гідрохлорид; форфенімекс; форместан; фостриєцин; фотемустин;

5 тексафірін гадолінію; нітрат галію; галоцитабін; ганірелікс; інгібітори желатинази; гемцитабін; інгібітори глутатіону; гепсульфам; герегулін; гексаметилен бісацетамід; гіперіцин; ібандронова кислота; ідарубіцин; ідоксифен; ідрамантон; ілмофозин; іломостат; імідазоакридоні; іміхімод; імуностимулюючі пептиди; інгібітор рецептора інсулінподібного фактору росту-I; агоністи інтерферону; інтерферони; інтерлейкіни; іобенгуан; йододоксирорубіцин; 4- іпомеанол; іропласт;

10 ірсогладин; ізобенгазол; ізогомогалікондрин В; ітазетрон; ясплакінолід; кагалалід F; ламеларин-N триацетат; ланреотид; леінаміцин; ленограстим; лентинан сульфат; лептолстатин; летрозол; лейкеміяінгібуючий фактор; лейкоцит альфа інтерферон; леупролід+естроген+прогестерон; леупрорелін; левамизол; ліарозол; аналог лінійного поліаміну; ліпофільний дисахаридний пептид; ліпофільні сполуки платини; лізоклінамід 7; лобапталін; ломбріцин; лометрексол;

15 лонідамін; лозоксантрон; ловастатин; локсорибін; луртотекан; тексафірін літію; лізофілін; вірулентні пептиди; маїтанзин; матостатин А; марімастат; мазопрокол; маспін; інгібітори матрилізину; інгібітори матричної металопротеїнази; меногарил; мербарон; метерелін; метіоніназа; метоклопрамід; інгібітор MIF; міфепристон; мілтефозин; міримостим; неузгоджена дволанцюгова РНК; мітогуазон; мітолактол; аналоги мітоміцину; мітонафід; фактор росту мітотоксин фібробласт-сапорин; мітоксантрон; мофаротен; молграмостим; моноклональне антитіло хоріонічного гонадотропіну людини; монофосфорилоїлід А+стілки міобактеріальних клітин; мопідамол; інгібітор гену стійкості до багатьох лікарських засобів; раковий супресор; протираковий агент на основі гірчиці; мікапероксид В; екстракт стінок мікобактеріальних клітин; міріапорон; N-ацетилдиналін; N-заміщені бензаміди; нафарелін; нагрестип;

25 налоксон+пентазоцин; напавін; нафтерпін; нартограстим; недаплатин; неморубцин; неридронова кислота; нейтральна ендопептидаза; нілутамід; нізаміцин; модулятори оксиду азоту; нітроксидні антиоксиданти; нітрулін; 06-бензилгуанін; октреотид; окіуенон; олігонуклеотиди; онапрістон; ондансетрон; ондансетрон; орацин; пероральні індуктори цитокіну; ормаплатин; озатерон; оксаліплатин; оксауноміцин; паклтаксель; аналоги паклітакселю; похдні паклітакселю; палауамін; палмітоїлрїзоксин; памідренова кислота; панакситріол; паноміфен; парабактин; пазеліптин; пегаспаргаза; пелдезин; пентосан полісульфат натрію; пентостатин; пентрозол; перфлуброн; перфосфамід; периліловий спирт; феназиноміцин; фенілацетат; інгібітори фосфатази; піцибаніл; пілокарпін гідрохлорид; пірарубіцин; піритрексим; плацетин А; плацетин В; інгібітор активатору плазміногену; комплекси платини; сполуки платини; комплекс платина-триамін; орфімер натрію; порфіроміцин; преднізон; пропіл біс-акридин; простагландин J2; інгібітори протеасоми; протеїн А-оснований імуномодулятор; інгібітор протеїнкінази С; інгібітори протеїнкінази С, мікроалгальний; інгібітори протеїнтірозинфосфатази; інгібітори пуриннуклеозидфосфорилази; пурпурины; піразолоакридин; піридоксильовані гемоглобінполіоксидетиллен кон'югати; антагоністи raf; ралтітрексид; рамосетрон; інгібітори gas фарнезилпротеїнтрансферази; інгібітори ras; інгібітор ras-GAP; ретеліптин деметильований;

40 ренію Re<sup>186</sup> етидронат; ризоксин; рібозими; RII ретинамід; роглетимід; рохітукін; ромуртид; роквінимекс; рубігінон В1; рубоксил; сафінгол; саїнтопін; SarCNU; саркофітол А; сарграмостим; Sdi 1 міметики; семустин; інгібітор модифікування старіння 1; смислові олігонуклеотиди; інгібітори сигнальної трансдукції; модулятори сигнальної трансдукції; протеїн, що зв'язує однокланцюговий антиген; сізофіран; зобузоксан; борокаптат натрію; фенілацетат натрію; солверол; моматомедин зв'язуючий протеїн; сонермін; спарфозова кислота; спікаміцин D; спіромустин; спленопентин; спонгістатин 1; скваламін; інгібітор стоволових клітин; інгібітори ділення стоволових клітин; стіпіамід; інгібітори стромелізину; сульфінозин; антагоніст сусперактивного вазоактивного інтестинального пептиду; сурадїста; сурамін; свайнзонін;

50 сінтетичні глікозаміноглікани; талімустин; тамоксифен метіодид; тауромустин; тазаротен; текогалан натрій; тегафур; телурапірілій; інгібітори теломерази; темопорфін; темозоломід; теніпозид; тетрахлордекаоксид; тетразомін; талібластин; тіокоралін; тромбопоїєтин; тромбопоїєтин міметичний; тімалфазин; агоніст рецептора тімопоїєтину; тімотринан; тіроїдстимулюючий гормон; оловоетилетіопурпурин; тірапазамін; біхлорид титаноцену;

55 топсентин; тореміфен; фактор поліпотенційної стоволової клітини; інгібітори трансляції; третіоїн; триацетилюридин; трицирибін; триметрексам; трипторелін; тропізетрон; туростерид; інгібіторин тірозинкінази; тирфостини; інгібітори UBC; убенімекс; урогенітальний синус-аохідний інгібувальний фактор росту; антагоністи рецептора урокінази; вапреотид; варіолін В; системний вектор еритроцитного гену; веларезол; верамін; вердінс; вертепорфін; вінорелбін; вінксалтин;

60 вітаксин; ворозол; занотерон; зеніплатин; зілассорб і зиностатин стималамер.

Прикладами корисних терапевтичних агентів для лікування або попередження НС є, але не обмежується, пропантелін, імипрамін, гіосциамін, оксibuтинін і дицикломін.

Прикладами корисних терапевтичних агентів для лікування або попередження виразки є, антациди, такі як гідроксид алюмінію, гідроксид магнію, бікарбонат натрію і бікарбонат кальцію; 5 сукрафлат; сполуки вісмуту, такі як субсаліцилат вісмуту і субцитрат вісмуту;  $H_2$  антагоністи, такі як циметидин, ранітидин, фамотидин і нізаидин;  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФази інгібітори, такі як омепразол, іанзопразол і ланзопразол; карбенексолон; міспростол; і антибіотики, такі як тетрациклін, метронідазол, тімідазол, кларитроміцин і амоксицилін.

10 Прикладами корисних терапевтичних агентів для лікування або попередження ЗЗК є, але не обмежується, антихолінергічні лікарські засоби; дифеноксилат; лоперамід; дезодорована тинктура опію; кодеїн; антибіотики широко спектру дії, такі як метронідазол; сульфазалазин; олсалазин; мезаламін; преднізон; азатіоприн; меркаптопурин і метотрексат.

15 Прикладами корисних терапевтичних агентів для лікування або попередження СПК є, але не обмежується, пропантелін; антагоністи мускаринового рецептора, такі як пірензапін, метоктрамін, іпратропій, тіотропій, скополамін, метскополамін, гоматропін, гоматропін метилбромід і метантелін; і протидіарейні засоби, такі як дифеноксилат і лоперамід.

Прикладами корисних терапевтичних агентів для лікування або попередження залежності є, але не обмежується, метадон, дезипрамін, амантадин, флуксетин, бупренорин, агоніст опіату, 3-феноксипіридин, левометадил ацетат гідрохлорид і антагоністи сератоніну.

20 Прикладами корисних терапевтичних агентів для лікування або попередження хвороби Паркінсона і паркінсонізму є, але не обмежується, карбідopa/леводopa, перголід, бромкриптин, ропінірол, праміпексол, ентакапон, толкапон, селегілін, амантадин і тригексифенідил гідрохлорид.

25 Прикладами корисних терапевтичних агентів для лікування або попередження тривоги є, але не обмежується, бензодіазепіни, такі як алпразолам, бротізолам, хлордіазепоксид, клобазам, клоназепам, клоразепам, демоксепам, діазепам, естазолам, флумазеніл, флуразепам, галазепам, лоразепам, мідазолам, нітразепам, нордазепам, оксазепам, празепам, квазепам, темазепам і триазолам; небензодіазепінові агенти, такі як буспірон, гелірон, іпсапірон, тіоспірон, золпідон, золпідем і залеплон; транквілізатори, такі як барбітурати, наприклад, 30 амобарбітал, апробарбітал, бутабарбітал, буталбітал, мефобарбітал, методекситал, пентобарбітал, фенобарбітал, секобарбітал і тіопентал; і пропандіольні карбамати, такі як мепробамат і тібамат.

35 Прикладами корисних терапевтичних агентів для лікування або попередження епілепсії є, але не обмежується, карбамазепін, етозуксимід, габапентин, ламотригнін, фенобарбітал, фенітоїн, примідон, валпронова кислота, триметадіон, бензодіазепіни,  $\gamma$ -вініл GABA, ацетазоламід і фелбамат.

40 Прикладами корисних терапевтичних агентів для лікування або попередження інсульту є, але не обмежується, антикоагулянти, такі як гепарин, агенти, що руйнують тромби, такі як стрептокіназа або активатор плазміногену тканини, агенти, що зменшують набряк, такі як маніт або кортикостероїди, і ацетилсаліцилова кислота.

45 Прикладами корисних терапевтичних агентів для лікування або попередження епілепсії є, але не обмежується, карбамазепін, етозуксимід, габапентин, ламотригнін, фенобарбітал, фенітоїн, примідон, валпронова кислота, триметадіон, бензодіазепіни, габапентин, ламотригнін,  $\gamma$ -вініл GABA, ацетазоламід і фелбамат.

50 Прикладами корисних терапевтичних агентів для лікування або попередження свербіння є, але не обмежується, налтрексон; налмефен; даназол; трициклічні сполуки, такі як амітриптилін, імипрамін і доксерін; антидепресанти, такі як сполуки приведені нижче, ментол; камфора; фенол; прамоксин; капсаїцин; діготь; стероїди і антигістаміни.

55 Прикладами корисних терапевтичних агентів для лікування або попередження психозу є, але не обмежується, фенотіазини, такі як хлорпромазин гідрохлорид, мезоридазин безилат і торідазин гідрохлорид; тіоксантани, такі як хлорпротіксен і тіотіксен гідрохлорид; клозапін; рисперидон; оланзапін; кветіапін; кветіапін фумарат; галоперідол; галоперідол деканоат; локсапін сукцинат; моліндон гідрохлорид; пімозид і zipразидон.

Прикладами корисних терапевтичних агентів для лікування або попередження хореї Хантінгтона є, але не обмежується, галоперідол і пімозид.

Прикладами корисних терапевтичних агентів для лікування або попередження АЛС є, але не обмежується, баклофен, нейтрофічні фактори, рілузол, тизанідин, бензодіазепіни, такі як клоназепан і дантролен.

60 Прикладами корисних терапевтичних агентів для лікування або попередження когнітивних розладів є, але не обмежується, агенти для лікування або попередження деменції, такі як

такрин; донепезил; ібупрофен; антипсихотичні лікарські засоби, такі як тіорідазин і галоперидол; і антидепресанти, такі як сполуки приведені нижче.

Прикладами корисних терапевтичних агентів для лікування або попередження мігрені є, але не обмежується, суматриптан; метисергід; ерготамін; кофеїн і бетаблокатори, такі як пропранолол, верапаміл і дивалпроекс.

Прикладами корисних терапевтичних агентів для лікування або попередження блювоти є але не обмежується, антагоністи 5-HT<sub>3</sub> рецептора, такі як ондансетрон, доласетрон, гранісетрон і тропізетрон; антагоністи допамінового рецептора, такі як прохлорперазин, триетилперазин, хлорпромазин, метоклопрамід і домперідон; глюкокортикоїди, такі як дексаметазон; і бензодіазепіни, такі як лоразепам і алпразолам.

Прикладами корисних терапевтичних агентів для лікування або попередження дискінезії є, але не обмежується, резерпін і тетрабеназин.

Прикладами корисних терапевтичних агентів для лікування або попередження депресії є, але не обмежується, трициклічні антидепресанти, такі як амітриптилін, амоксапін, бупропіон, кломіпрамін, дезипрамін, доксерін, іміпрамін, мапротилін, нефазадон, нортриптилін, протриптилін, тразодон, триміпрамін і венлафлаксин; інгібітори селективного повторного поглинання серотоніну, такі як циталопрам, (S)-циталопрам, флуоксетин, флувоксамін, пароксетин і сетралін; інгібітори моноаміноксидази, такі як ізокарбоксамід, паргілін, фенелзин і транілципромін; і психостимулянти, такі як декстроамфетамін і метилфенідат.

Сполука формули I або її фармацевтично прийнятне похідне і інший терапевтичний агент можуть діяти адитивно або, в одному з втілень, синергічно. В одному з втілень, сполуку формули I вводять одночасно з іншим терапевтичним агентом. В одному з втілень, може вводитись композиція, що містить ефективну кількість сполуки формули I і ефективну кількість іншого терапевтичного агента. Альтернативно, композиція, що містить ефективну кількість сполуки формули I і інша композиція, що містить ефективну кількість іншого терапевтичного агента, можуть вводитись одночасно. В іншому втіленні, ефективна кількість сполуки формули I вводиться перед або після введення ефективної кількості іншого терапевтичного агента. В цьому втіленні, сполука формули I вводиться в той час як інший терапевтичний агент проявляє свою терапевтичну дію або інший терапевтичний агент вводиться в той час як сполука формули I проявляє свою попереджуючу або терапевтичну дію спрямовану на лікування або попередження Стану.

Композицію винаходу одержують за способом, що включає змішування сполуки формули I або фармацевтично прийнятного похідного і фармацевтично прийнятного носія або екціпієнта. Змішування можна провести використовуючи способи добре відомі для змішування сполуки (або солі) і фармацевтично прийнятного носія або екціпієнта. В одному з втілень, композицію одержують так, що сполука формули I присутня в композиції в ефективній кількості.

#### НАБОРИ

Винахід охоплює набір, що може спрощувати введення сполуки формули I або її фармацевтично прийнятного похідного тварині.

Типово набір винаходу містить одиничну дозовану форму сполуки формули I. В одному з втілень, одинична дозована форма є контейнером, який може бути стерильним, і який містить ефективну кількість сполуки формули I і фармацевтично прийнятний носій або екціпієнт. Набір також може містити мітку або надруковані інструкції по використанню сполуки формули I для лікування або попередження Стану. Набір також може містити одиничну дозовану форму іншого терапевтичного агента, наприклад, другий контейнер, що містить ефективну кількість іншого терапевтичного агента і фармацевтично прийнятний носій або екціпієнт. В іншому втіленні, набір включає контейнер, що містить ефективну кількість сполуки формули I і ефективну кількість іншого терапевтичного агента і фармацевтично прийнятний носій або екціпієнт. Прикладами інших терапевтичних агентів є, але не обмежується, сполуки описані вище.

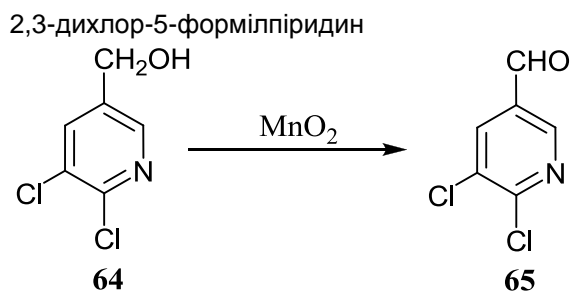
Набори винаходу також можуть містити пристрій, що є корисним для введення одиничних дозованих форм. Прикладами таких пристроїв є, але не обмежується, шприц, мішок для крапельниці, пластр, інгалятор і клізма.

Наступні приклади приведені для полегшення розуміння винаходу і, звичайно, не повинні розглядатись як такі, що специфічно обмежують винахід описаний і заявлений тут. Такі варіації винаходу, включаючи заміну всіх еквівалентів відомих зараз або знайдених пізніше, які будуть в межах знань спеціаліста в цій галузі і змін в рецептурі або незначних змін в експериментальному плані, розглядаються в межах рамок винаходу приведенного тут.

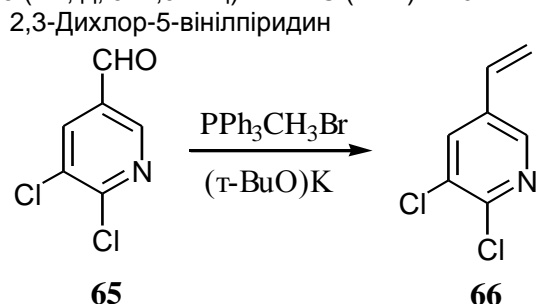
#### ПРИКЛАДИ

##### ПРИКЛАДИ 1-9, 10A I 10B: СИНТЕЗ СПОЛУК ФОРМУЛИ I

Приклад 1: Синтези сполук Z1, I1, D2, S1, I6, Y1, J6

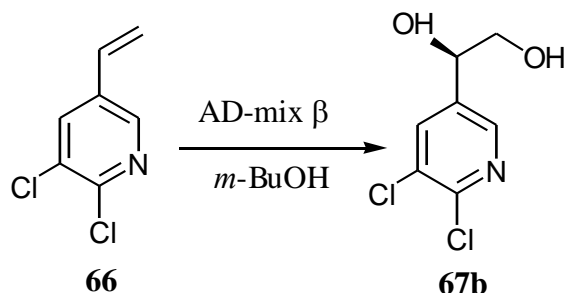
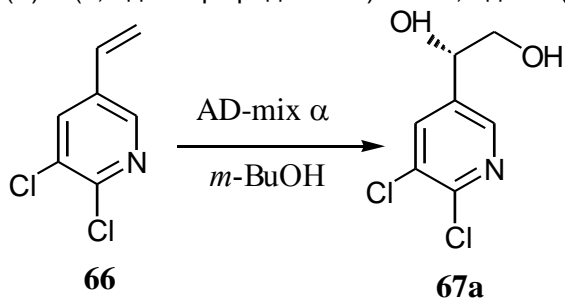


В 500 мл круглодонній колбі, оксид марганцю (43,5 г, 0,50 моль) додавали до розчину 2,3-дихлор-5-гідроксиметилпіридину (**64**, 8,10 г, 50,0 ммоль) в безводному  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 мл). Реакційну суміш перемішували при температурі приблизно 25 °С протягом 48 г, фільтрували через ЦЕЛІТ і концентрували при пониженому тиску. Суміш хроматографували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали градієнтом етилацетат (0 %-40 %)/гексани одержуючи 7,2 г **65** (90 % вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,08 (1H, с), 8,77 (1H, д,  $J=1,97$  Гц), 8,25 (1H, д,  $J=1,97$  Гц). РХ/МС ( $M+1$ ): 176.



До перемішуваної суспензії броміду метилтрифенілфосфонію (10,0 г) в толуолі (200 мл) при 0 °С порціями додавали т-бутоксид калію (3,07 г) одержуючи жовту суспензію. Через 1 г, реакційну суміш охолоджували до -20 °С і по краплям додавали **65** (4,0 грам, 22,72 ммоль) розчиненого в тетрагідрофурани (6 мл) одержуючи пурпурову суспензію. Реакційну суміш нагрівали до 0 °С і перемішували протягом ще 1 г. Потім реакційну суміш обробляли насиченим водним розчином хлориду натрію (150 мл) і розводили етилацетатом (200 мл). Одержаний органічний шар промивали розсолем, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Одержаний продукт хроматографували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали градієнтом етилацетат (0 %-10 %)/гексани одержуючи 2,77 г **66** (70 % вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,30 (1H, д,  $J=2,19$ Гц), 7,80 (1H, д,  $J=2,19$ Гц), 6,63 (1H, дд,  $J=10,96$ , 17,80Гц), 5,86 (1H, д,  $J=17,80$ Гц), 5,45 (1H, д,  $J=10,96$ Гц). РХ/МС ( $M+1$ ): 174.

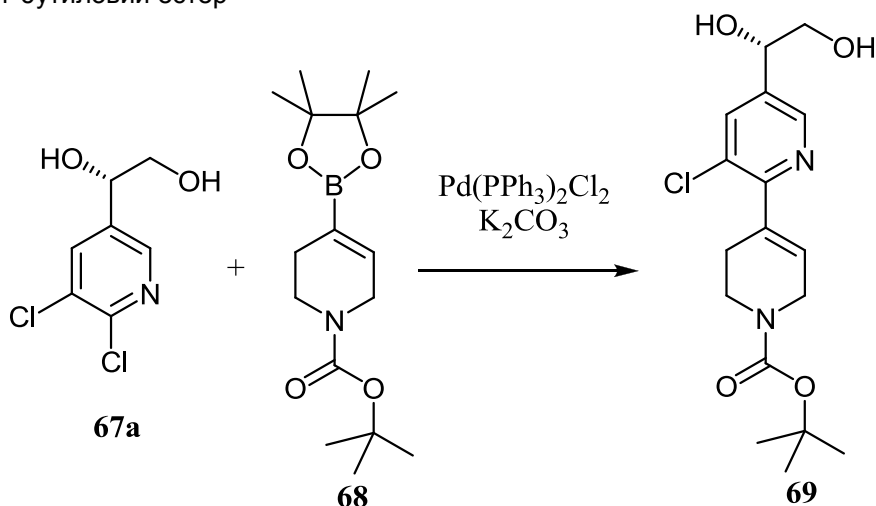
(S)-1-(5,6-дихлорпіридин-3-іл)етан-1,2-діол і (R)-1-(5,6-дихлорпіридин-3-іл)етан-1,2-діол



До перемішуваної суспензії AD-mix  $\alpha$  (8,95 г) або AD-mix  $\beta$  (8,95 г) у воді (32 мл) і т-бутанолі

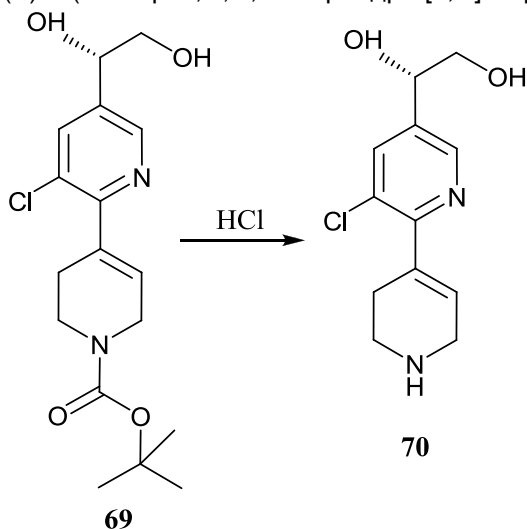
(27 мл) при 0 °C додавали розчин 66 (0,909 г, 5,25 ммоль) в т-бутанолі (5 мл). Через 24 г, додавали твердий сульфід натрію (9,57 г) і одержану суспензію залишали перемішуватись при температурі приблизно 25 °C протягом 30 хв. Суміш екстрагували три рази етилацетатом (50 мл для кожної екстракції). Органічні частини об'єднували, промивали розсоллом, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), і концентрували при пониженому тиску. Суміш хроматографували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали етилацетат(50 %-100 %)/гексани, одержуючи 0,75 г продукту (67a для AD-mix α або 67b для AD-mix β) як білу тверду речовину (70 % вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,29 (1H, дд, J=0,44, 1,97Гц), 7,87 (1H, дд, J=0,66, 2,19Гц), 4,87 (1H, м), 3,84 (1H, м), 3,66 (1H, м), 2,83 (1H, д, J=5,92Гц), 2,11 (1H, т, J=5,92Гц). РХ/МС (M+1): 208.

(S)-3-Хлор-5-(1,2-дигідрокси-етил)-3',6'-дигідро-2'H-[2,4]біпіридиніл-1'-карбонової трет-бутиловий естер



У 150 мл колбу завантажували 67a (0,70 г, 3,37 ммоль), (N-трет-бутоксикарбоніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-борної кислоти пінаколовий естер (68, 1,25 г, 4,04 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,189 г, 0,27 ммоль), карбонат калію (0,883 г, 6,40 ммоль), і суміш DME/EtOH/H<sub>2</sub>O (8 мл/4 мл/8 мл). Реакційну суміш промивали азотом, колбу закривали і реакційну суміш нагрівали при 90 °C при інтенсивному перемішуванні. Через 2 г, реакційну суміш охолоджували до температури приблизно 25 °C і розводили EtOAc (50 мл). Органічний шар промивали розсоллом, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували при пониженому тиску. Залишок хроматографували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи градієнт етилацетат (50 %-100 %)/гексани одержуючи 0,96 г 69 (80 % вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,47 (1H, с), 7,93 (1H, с), 6,06 (1H, м), 4,74 (1H, т, J=5,92Гц), 4,12 (2H, м), 3,67 (4H, м), 2,54 (2H, м), 1,52 (9H, с). РХ/МС (M+1): 355.

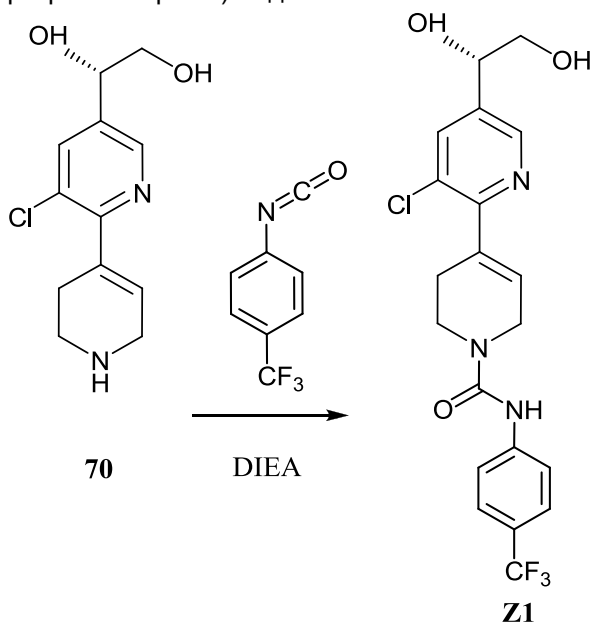
(S)-1-(3-Хлор-1',2',3',6'-тетрагідро-[2,4]біпіридиніл-5-іл)-етан-1,2-діол



У колбу (50 мл) завантажували 69 (0,90 г, ммоль) і 2М HCl в Et<sub>2</sub>O (10 мл) і закривали. Реакційну суміш перемішували при 40 °C протягом 20 г. Реакційну суміш охолоджували до температури приблизно 25 °C і твердий осад фільтрували, промивали Et<sub>2</sub>O (20 мл) і сушили при

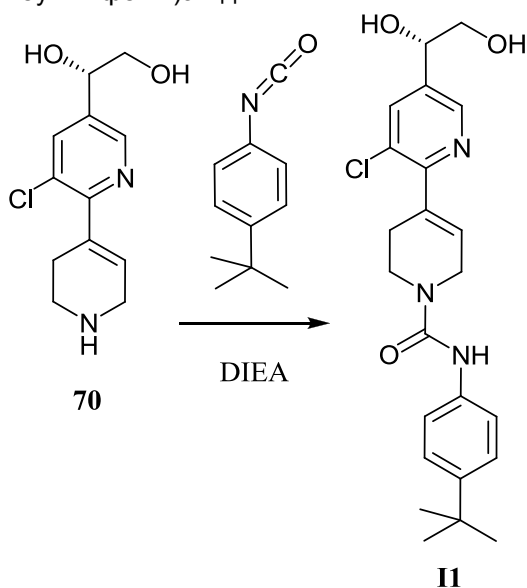
пониженому тиску одержуючи 0,65 г 70 (>99 % вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,74 (1H, с), 8,52 (1H, с), 6,38 (1H, м), 4,91 (1H, м), 4,00 (2H, м), 3,75 (4H, м), 3,54 (2H, т,  $J=5,92\text{Гц}$ ), 2,89 (2H, м). PX/MC (M+1): 255.

5 (S)-3-Хлор-5-(1,2-дигідрокси-етил)-3',6'-дигідро-2'H-[2,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти (4-трифторметил-феніл)амід



До суспензії 70 (800 мг, 2,45 ммоль) в безводному дихлорметані (20 мл), по краплям додавали діізопропілетиламін (DIEA, 2 мл) і реакційну суміш перемішували при температурі приблизно 25 °С протягом 10 хв. Суміш охолоджували до -10 °С і повільно протягом 5 хв додавали 1-ізоціанато-4-(трифторметил)бензол (462 мг, 2,45 ммоль), який розводили безводним дихлорметаном (5 мл). Після перемішування при -10 °С протягом 10 додаткових хвилин, суміш хроматографували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи градієнт метанол (0 %-5 %)/етилацетат одержуючи 0,60 г Z1 (56 % вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,49 (1H, дд,  $J=0,44$ , 1,75Гц), 7,94 (1H, дд,  $J=0,44$ , 1,75Гц), 7,72 (4H, м), 6,14 (1H, м), 4,78 (1H, т,  $J=5,70\text{Гц}$ ), 4,27 (2H, м), 3,82 (2H, т,  $J=5,70\text{Гц}$ ), 3,70 (2H, м), 2,66 (2H, м). MC: m/z = 441.

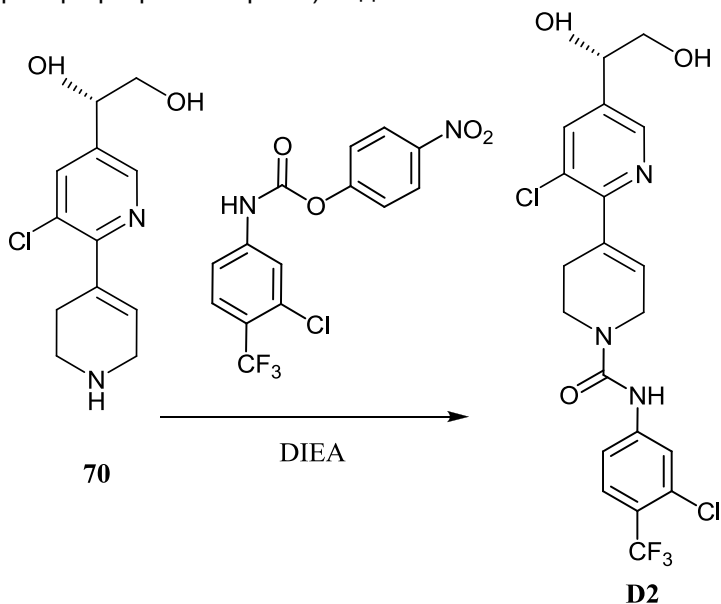
(S)-3-Хлор-5-(1,2-дигідрокси-етил)-3',6'-дигідро-2'H-[2,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти (4-трет-бутил-феніл)амід



20 Вказану в заголовку сполуку II одержували використовуючи методику подібну до описаної для одержання Z1 за винятком того, що 1-трет-бутил-4-ізоціанатобензол використовували замість 1-ізоціанато-4-(трифторметил)бензолу (59 % вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,48 (1H, дд,  $J=0,66$ , 1,97Гц), 7,94 (1H, дд,  $J=0,66$ , 1,75Гц), 7,36 (3H, м), 6,14 (1H, м), 4,79 (1H, т,

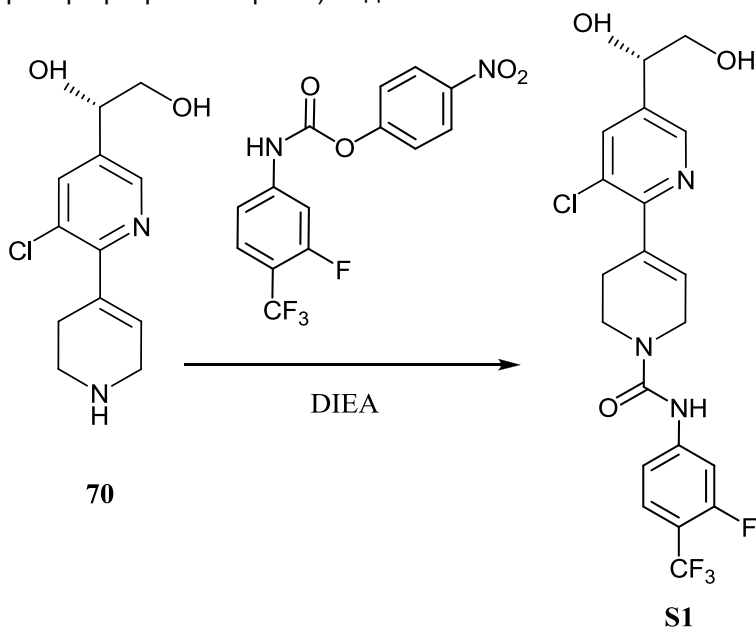
J=5,26Гц), 4,27 (2H, м), 3,78 (2H, т, J=5,48Гц), 3,71 (2H, м), 2,64 (2H, м). PX/MC (M+1): 430.

(S)-3-Хлор-5-(1,2-дигідро-етил)-3',6'-дигідро-2'-Н-[2,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти (3-хлор-4-трифторметил-феніл)амід



- 5 До суспензії 70 (95 мг, 0,29 ммоль) в безводному дихлорметані (4 мл) по краплям додавали DIEA (0,5 мл) і реакційну суміш перемішували при температурі приблизно 25 °С протягом 10 хв. Потім суміш охолоджували до -10 °С і повільно протягом 5 хв додавали 3-хлор-4-трифторметилфенілкарбамінової кислоти 4-нітрофеніловий естер (104 мг, 0,29 ммоль, одержаний на місці з 2-хлор-4-нітробензотрифториду (Sigma-Aldrich)) в безводному
- 10 дихлорметані (5 мл). Після перемішування при -10 °С протягом 10 додаткових хвилин, суміш хроматографували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи градієнт метанол (0 %-5 %)/етилацетат одержуючи 30 мг D2 (23 % вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,50 (1H, м), 7,95 (1H, дд, J=0,44, 1,75Гц), 7,82 (1H, д, J=1,97Гц), 7,66 (1H, д, J=8,77Гц), 7,53 (1H, м), 6,15 (1H, м), 4,78 (1H, т, J=5,48Гц), 4,27 (2H, м), 3,81 (2H, т, J=5,70Гц),
- 15 3,69 (2H, м), 2,65 (2H, м). MC: m/z = 475.

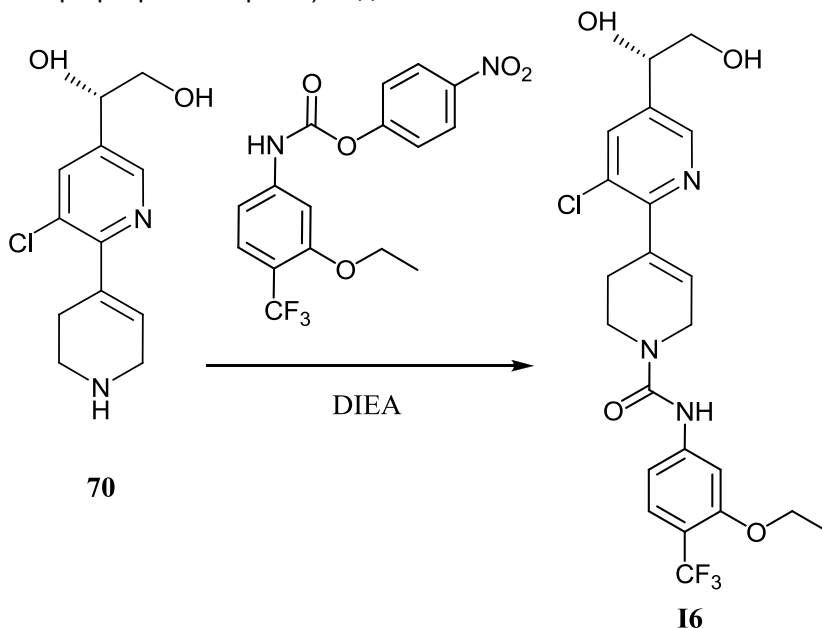
(S)-3-Хлор-5-(1,2-дигідро-етил)-3',6'-дигідро-2'-Н-[2,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти (3-фтор-4-трифторметил-феніл)амід



- 20 Вказану в заголовку сполуку S1 одержували використовуючи методику подібну до описаної для одержання D2, за винятком того, що 4-нітрофеніл 3-фтор-4-(трифторметил)фенілкарбамат використовували замість 3-хлор-4-трифторметилфенілкарбамінової кислоти 4-нітрофенілового естеру (38 % вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,48 (1H, дд, J=0,44, 1,75Гц), 7,95 (1H, дд,

$J=0,66, 1,97\text{Гц}$ ),  $7,57$  (2H, м),  $7,36$  (1H, м),  $6,14$  (1H, м),  $4,77$  (1H, т,  $J=5,48\text{Гц}$ ),  $4,23$  (2H, м),  $3,81$  (2H, т,  $J=5,48\text{Гц}$ ),  $3,69$  (2H, м),  $2,65$  (2H, м). МС:  $m/z = 459$ .

(S)-3-Хлор-5-(1,2-дигідрокси-етил)-3',6'-дигідро-2'H-[2,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти (3-етил-4-трифторметил-феніл)амід

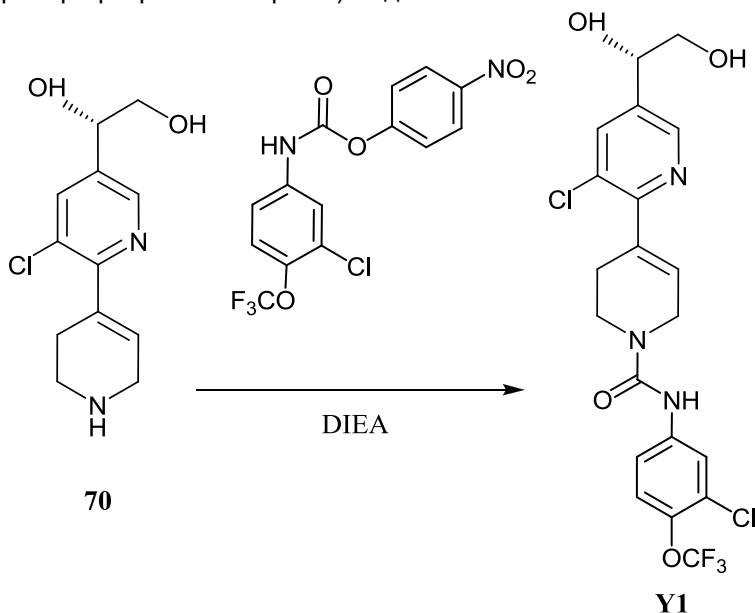


5

Вказану в заголовку сполуку 16 одержували використовуючи методику подібну до описаної для одержання D2, за винятком того, що 4-нітрофеніл 3-етокси-4-(трифторметил)фенілкарбамат використовували замість 3-хлор-4-трифторметилфенілкарбамінової кислоти 4-нітрофенілового естеру (25 % вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,27 (1H, дд,  $J=0,66, 1,97\text{Гц}$ ), 7,72 (1H, дд,  $J=0,66, 1,97\text{Гц}$ ), 7,25 (2H, м), 6,88 (1H, д,  $J=8,55\text{Гц}$ ), 5,94 (1H, м), 4,57 (1H, т,  $J=5,48\text{Гц}$ ), 4,08 (2H, м), 3,96 (2H, к,  $J=7,02\text{Гц}$ ), 3,64 (2H, м), 3,52 (2H, м), 2,44 (2H, м), 1,23 (3H, т,  $J=7,02\text{Гц}$ ). РХ/МС ( $M+1$ ): 486.

10

(S)-3-Хлор-5-(1,2-дигідрокси-етил)-3',6'-дигідро-2'H-[2,4']біпіридиніл-1'-карбонова кислота (3-хлор-4-трифторметокси-феніл)амід



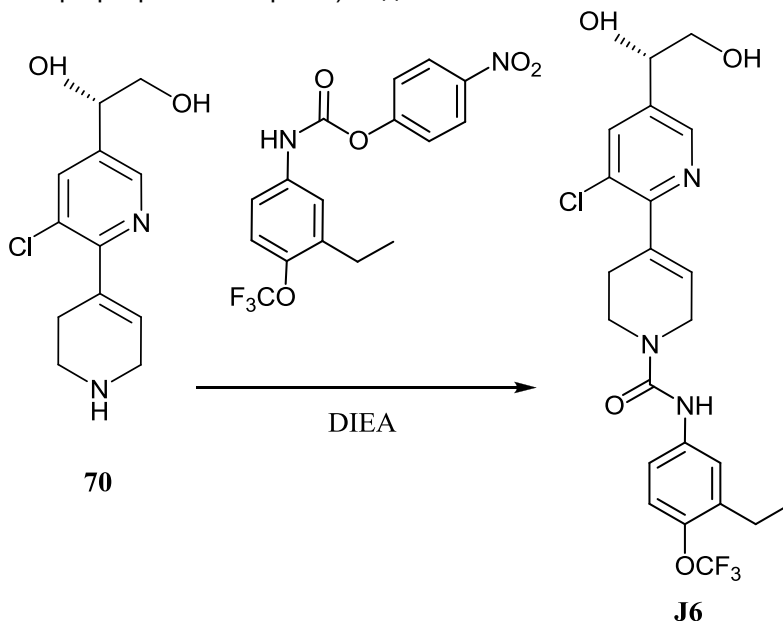
15

Вказану в заголовку сполуку Y1 одержували використовуючи методику подібну до описаної для одержання D2, за винятком того, що 4-нітрофеніл 3-хлор-4-(трифторметокси)фенілкарбамат використовували замість 3-хлор-4-трифторметилфенілкарбамінової кислоти 4-нітрофенілового естеру (20 % вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,30 (1H, дд,  $J=0,44, 1,75\text{Гц}$ ), 7,74 (1H, дд,  $J=0,66, 1,75\text{Гц}$ ), 7,57 (1H, д,  $J=2,41\text{Гц}$ ),

20

7,25 (1H, дд, J=2,63, 8,99Гц), 7,14 (1H, м), 5,94 (1H, м), 4,57 (1H, т, J=5,70Гц), 4,06 (2H, м), 3,59 (2H, т, J=5,70Гц), 3,50 (2H, м), 2,46 (2H, м). РХ/МС (M+1): 492.

(S)-3-Хлор-5-(1,2-дигідро-етил)-3',6'-дигідро-2'-Н-[2,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти (3-етил-4-трифторметокси-феніл)амід



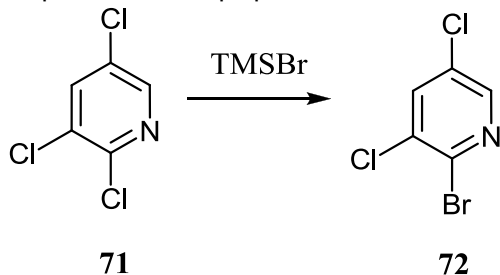
5

Вказану в заголовку сполуку J6 одержували використовуючи методику подібну до описаної для одержання D2, за винятком того, що 4-нітрофеніл 3-етил-4-(трифторметокси)фенілкарбамат використовували замість 3-хлор-4-трифторметилфенілкарбамінової кислоти 4-нітрофенілового естеру (30 % вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,49 (1H, д, J=1,97Гц), 7,94 (1H, д, J=1,75Гц), 7,42 (1H, д, J=2,63Гц), 7,33 (1H, дд, J=2,85, 8,99Гц), 7,17 (1H, м), 6,16 (1H, м), 4,77 (1H, т, J=5,48Гц), 4,25 (2H, м), 3,80 (2H, т, J=5,48Гц), 3,70 (2H, м), 2,68 (2H, м), 1,25 (3H, т, J=7,67Гц). РХ/МС (M+1): 486.

10

Приклад 2: Синтез сполуки N1

2-бром-3,5-дихлорпіридин

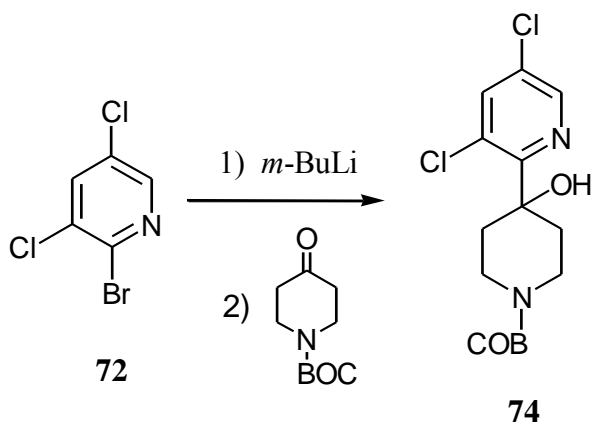


15

У 100 мл круглодонну колбу споряджену холодильником завантажували 1,82 г сполуки 71 (10,0 ммоль) і пропіонітрил (20 мл) і повільно до одержаного розчину додавали 3,06 г TMSBr (20,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100 °С під азотом 14 г, тоді охолоджували до температури приблизно 25 °С і розводили EtOAc (100 мл). EtOAc шар відокремлювали, сушили і концентрували при пониженому тиску одержуючи 72 як жовтувату тверду речовину (>99 % вихід).

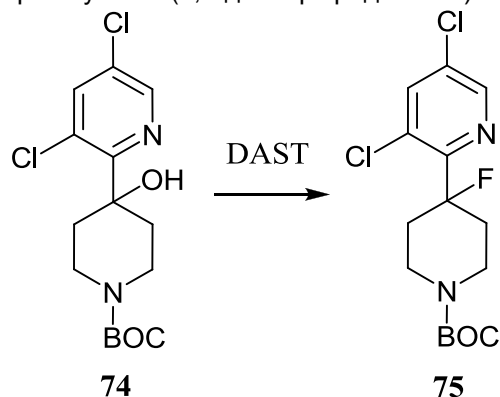
20

трет-бутил 4-(3,5-дихлорпіридин-2-іл)-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат



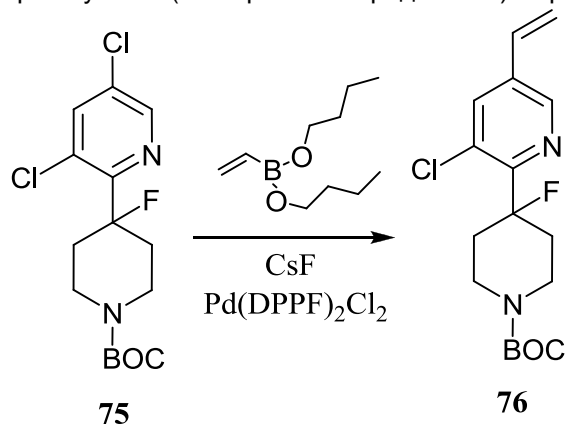
Під азотом, до розчину 72 (2,27 г, 10 ммоль) в 200 мл діетилового етеру при  $-78^{\circ}\text{C}$  по краплям при охолодженні льодом через шприц підтримуючи температуру нижче  $-75^{\circ}\text{C}$  додавали 1,7M *t*-BuLi в пентані (6 мл, 10,5 ммоль). Після завершення додавання, реакційну суміш перемішували при  $-78^{\circ}\text{C}$  протягом 2 г. Потім повільно через шприц додавали розчин 4-BOC-піперидону (1,99 г, 10 ммоль) в 20 мл безводного діетилового етеру. Реакційну суміш перемішували при  $-78^{\circ}\text{C}$  протягом 2 г і повільно нагрівали до температури приблизно  $25^{\circ}\text{C}$ . До суміші додавали насичений водний  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і шар діетилового етеру відокремлювали, сушили і концентрували при пониженому тиску на роторному випарнику. Колонкова хроматографія залишку на силікагелі використовуючи етилацетат/гексани як елюент давала 2,1 г 74 як жовтувате масло (61 % вихід після 2 стадій).

трет-бутил 4-(3,5-дихлорпіридин-2-іл)-4-фторпіперидин-1-карбоксилат



До 100 мл ДХМ розчину 74 (6,0 г, 17,3 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$  повільно додавали DAST (2,5 мл, 18,8 ммоль) і одержану суміш залишали нагріватись до температури приблизно  $25^{\circ}\text{C}$  протягом 16 г, тоді промивали насиченим  $\text{NaHCO}_3$ , сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) і концентрували при пониженому тиску. Колонкова хроматографія на силікагелі залишку використовуючи EtOAc/гексани давала 2,5 г 75 жовтуватої твердої речовини (42 % вихід).

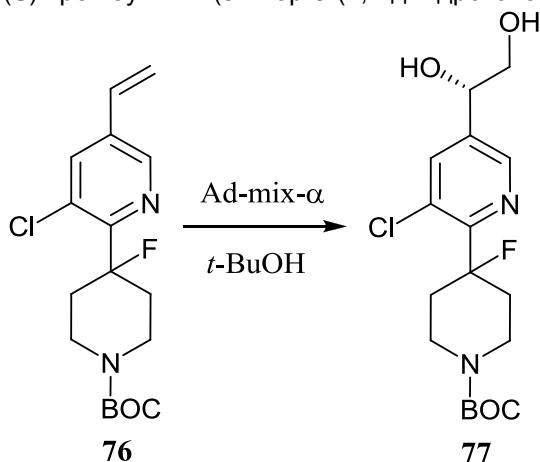
трет-бутил 4-(3-хлор-5-вінілпіридин-2-іл)-4-фторпіперидин-1-карбоксилат



До дегазованого розчину ДМФА 75 (0,558 г, 1,6 ммоль) в 100 мл круглодонній колбі, додавали CsF (0,486 г, 3,2 ммоль), ди-*n*-бутилвініловий естер борної кислоти (0,388 мл, 1,76

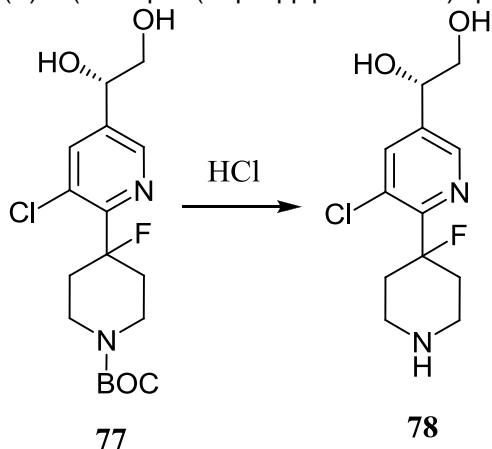
ммоль) і  $\text{Pd}(\text{DPPF})_2\text{Cl}_2$  (0,105 г, 0,128 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 14 г, тоді охолоджували до температури приблизно 25 °С, розводили 100 мл етилацетату і три рази промивали розсолем (50 мл для кожного промивання). Органічний шар відокремлювали, сушили і концентрували при пониженому тиску. Колонкова хроматографія на силікагелі залишку давала 0,33 г 76, як жовтувате масло (60 % вихід).

(S)-трет-бутил 4-(3-хлор-5-(1,2-дигідроксиетил)піридин-2-іл)-4-фторпіперидин-1-карбоксилат



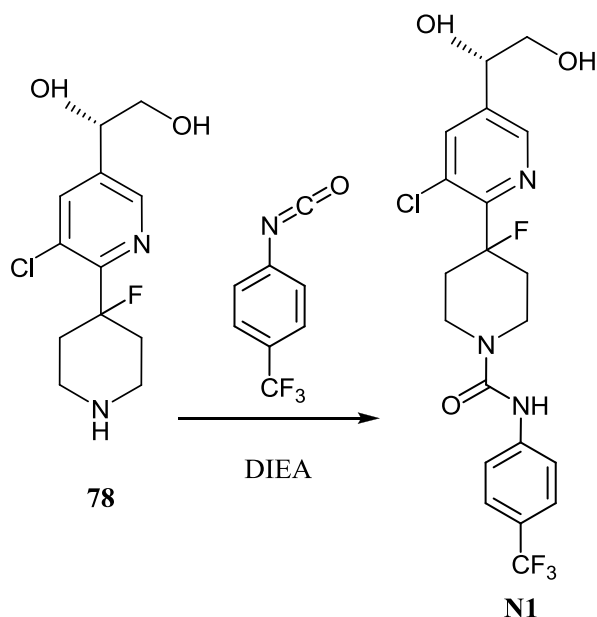
У 100 мл круглодонній колбі, AD-mix-α (0,5 г) додавали до суміші т-бутанолу і води (2 мл/2 мл) і суміш перемішували при температурі приблизно 25 °С протягом 0,5 г, тоді охолоджували до 0 °С. Цей розчин швидко виливали в іншу охолоджену льодом колбу, яка містить 76 (140 мг, 0,41 ммоль). Суміш інтенсивно перемішували на бані з льодом 96 г і потім розводили етилацетатом (50 мл) і 2 мл насиченого  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ . Етилацетатний шар відокремлювали, сушили і концентрували при пониженому тиску на роторному випарнику одержуючи 77.

(S)-1-(5-хлор-6-(4-фторпіперидин-4-іл)піридин-3-іл)етан-1,2-діол



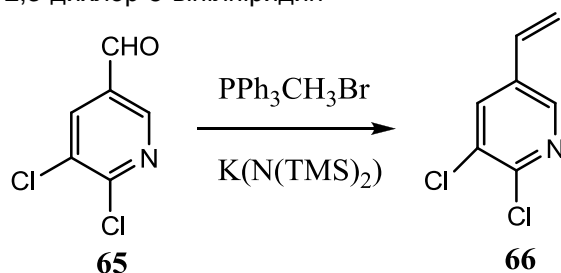
У 200 мл круглодонну колбу завантажували 0,15 г 77 (0,36 ммоль) розчиненої в приблизно 1 мл дихлорметану. Потім повільно при інтенсивному перемішуванні додавали 10 мл 4М  $\text{HCl}$  в діоксані. Колбу закривали гумовою мембраною і перемішували при температурі приблизно 25 °С протягом 16 г. Реакційну суміш фільтрували і тверду речовину двічі промивали діетиловим етером (20 мл для кожного промивання) і сушили при пониженому тиску одержуючи 112 мг 78, як білу тверду речовину (>99 % вихід). МС ( $\text{M}+\text{H}$ ):  $m/z = 312$ .

(S)-4-(3-хлор-5-(1,2-дигідроксиетил)піридин-2-іл)-4-фтор-N-(4-(трифторметил)феніл)піперидин-1-карбоксамід



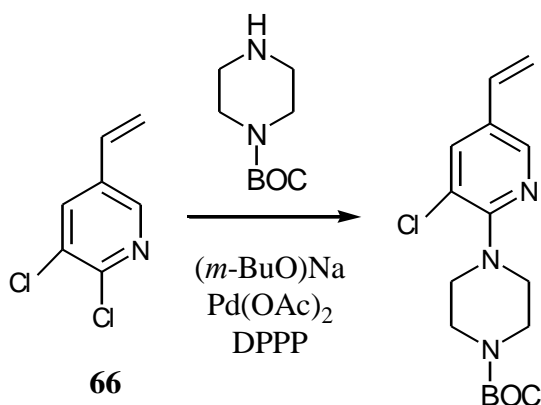
У 100 мл круглодонну колбу завантажували 90 мг 78 (0,26 ммоль) суспендованої в дихлорметані. Додавали DIEA (0,1 мл, 0,72 ммоль) і 4-трифторметилфенілізоціанат (48 мг, 0,26 ммоль) і реакційну суміш перемішували 10 хвилин. Суміш хроматографували використовуючи колонкову флеш хроматографію на силікагелі і використовуючи градієнт 0 % - 5 % метанол в дихлорметані, одержуючи 50 мг N1, як білу тверду речовину (60 % вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,49 (д,  $J=2$  Гц, 1H), 7,90 (м, 1H), 7,60 (м, 4H), 4,76 (т,  $J=6$  Гц, 1H), 4,17 (м, 2H), 3,68 (м, 2H), 3,45 (м, 2H), 2,50-2,34 (м, 4H). МС ( $M+1$ ):  $m/z = 462,1$ .

Приклад 3: Синтези піперазинових сполук K6, L6, M6, V6 і W6  
2,3-дихлор-5-вінілпіридин



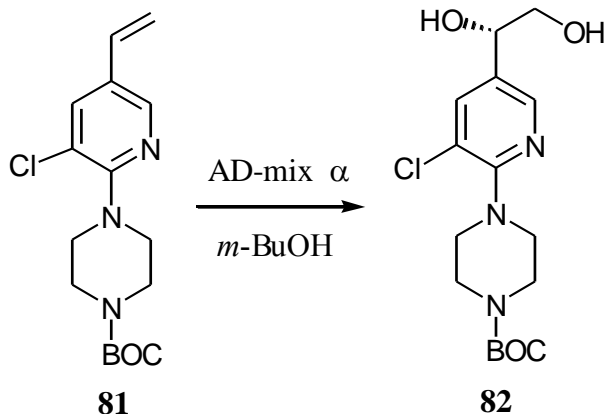
До суспензії броміду метилтрифенілфосфонію ( $\text{PPh}_3\text{CH}_2\text{Br}$ , 7,08 г, 19,8 ммоль, Sigma-Aldrich) в ТГФ (40 мл) при 0 °С по краплям додавали 0,5N розчин біс(триметилсиліл)аміду калію [ $\text{K}(\text{N}(\text{TMS})_2)$ ] в толуолі (39,6 мл, 19,8 ммоль, Sigma-Aldrich). Потім одержану суміш перемішували при 0 °С протягом 1 години. До суміші додавали розчин 65 (3,17 г, 18,0 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували 2 г при 0 °С. Реакцію гасили водою і суміш три рази екстрагували EtOAc (150 мл для кожної екстракції). Органічні частини об'єднували, промивали розсоллом і концентрували до суха. Сполуку 66 одержували як світло-жовтувате масло після флеш хроматографії використовуючи градієнт етилацетат/гексан, як елюент (64 % вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР: ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,28 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 7,82 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 6,65 (дд,  $J=11,0$ , 17,5 Гц, 1H), 5,85 (д,  $J=17,5$  Гц, 1H), 5,48 (д,  $J=11,0$  Гц, 1H) м.ч..

трет-бутил 4-(3-хлор-5-вінілпіридин-2-іл)піперазин-1-карбоксилат



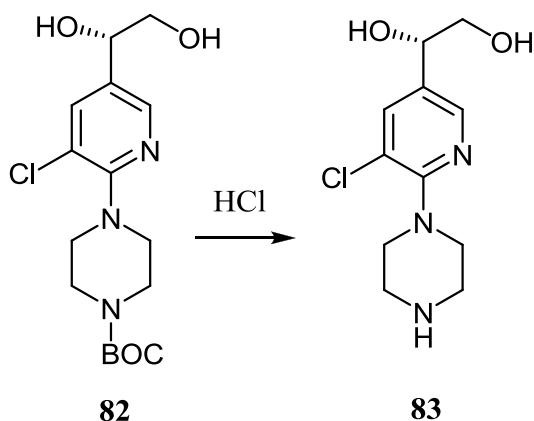
До розчину 66 (1,74 г, 10,0 ммоль) в толуолі (15 мл) додавали трет-бутил-1-піперазин-карбоксилат (1,86 г, 10,0 ммоль, Sigma-Aldrich), ацетат паладію (0,113 г, 0,5 ммоль, Sigma-Aldrich), 1,3-біс(дифенілфосфіно)пропан (DPPP, 0,220 г, 0,5 ммоль, Sigma-Aldrich), і трет-бутоксид натрію (1,05 г, 11,0 ммоль, Sigma-Aldrich) при температурі приблизно 25 °C. Реакційну суміш перемішували при 75 °C протягом 16 г. Після охолодження до температури приблизно 25 °C, для гасіння реакції додавали воду. Потім суміш три рази екстрагували діетиловим етером (150 мл для кожної екстракції). Органічні частини об'єднували, промивали розсолем і концентрували до суха. Сполуку 81 одержували як білу тверду речовину після колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи градієнт етилацетат/гексан як елюент (88 % вихід). <sup>1</sup>H ЯМР: (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,14 (м, 1H), 7,69 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,60 (дд, J=11,0, 17,5 Гц, 1H), 5,68 (д, J=17,5 Гц, 1H), 5,28 (д, J=11,0 Гц, 1H), 3,58 (м, 4H), 3,32 (м, 4H), 1,49 (с, 9H) м.ч.. МС (M+Na): m/z = 346,1.

(S)-трет-бутил 4-(3-хлор-5-(1,2-дигідроксиетил)піридин-2-іл)піперазин-1-карбоксилат



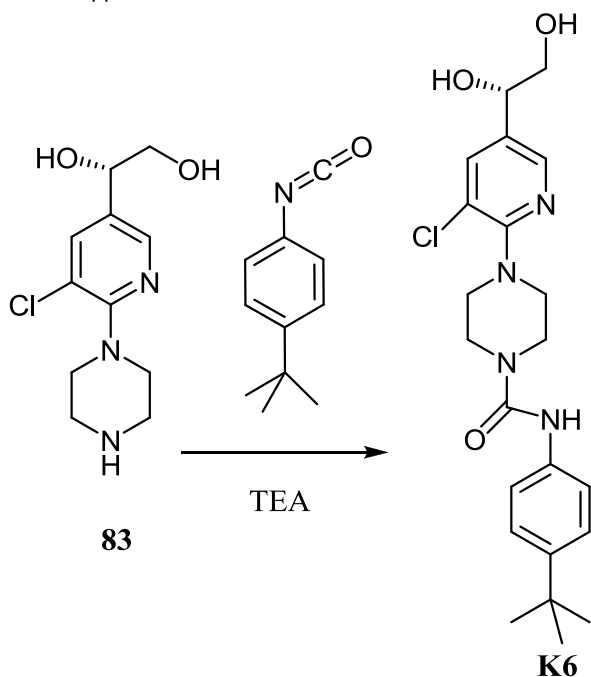
До суспензії 81 (2,84 г, 8,77 ммоль) в трет-бутанолі (60 мл) і воді (60 мл) при 0 °C додавали AD-mix-α (11,93 г, 8,77 ммоль, Sigma-Aldrich). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 8 години потім три рази екстрагували діетиловим етером (150 мл для кожної екстракції). Органічні частини об'єднували, промивали розсолем і концентрували до суха при пониженому тиску. Сполуку 82 одержували як білу тверду речовину після флеш хроматографії використовуючи градієнт етилацетат/гексан, як елюент (90 % вихід). <sup>1</sup>H ЯМР: (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,14 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,67 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,79 (м, 1H), 3,77 (м, 1H), 3,64 (м, 1H), 3,56 (м, 4H), 3,28 (м, 4H), 2,87 (д, J=3,2 Гц, 1H), 2,27 (м, 1H), 1,48 (с, 9H) м.ч.. МС (M+1): m/z = 358,1.

(S)-1-(5-хлор-6-(піперазин-1-іл)піридин-3-іл)етан-1,2-діол



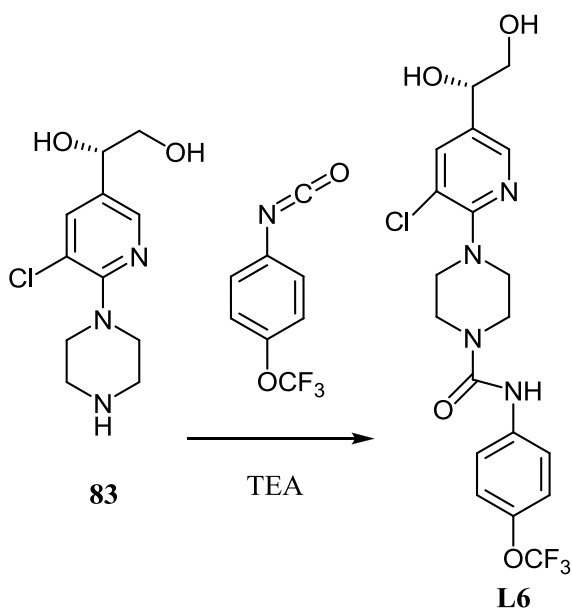
Суспензію 82 (2,81 г, 7,85 ммоль) і 4М HCl в діоксані (60 мл) перемішували при температурі приблизно 25 °С протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску одержуючи 83 як білу тверду речовину.

5 (S)-N-(4-трет-бутилфеніл)-4-(3-хлор-5-(1,2-дигідроксиетил)піридин-2-іл)піперазин-1-карбоксамід



До суміші 83 (0,5 ммоль) в ДХМ (2,0 мл) і TEA (0,3 мл) по краплям при 0 °С додавали розчин 4-трет-бутилфенілізоціанату (0,5 ммоль, Sigma-Aldrich) в ДХМ (1,0 мл). Реакційну суміш перемішували при температурі приблизно 25 °С протягом 4 годин. Після цього, колонкова хроматографія на силікагелі використовуючи градієнт етилацетат/метанол, як елюент, давала K6 як білу тверду речовину. <sup>1</sup>H ЯМР: (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,18 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,78 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,30 (м, 4H), 4,66 (т, J=5,5 Гц, 1H), 3,68 (м, 4H), 3,62 (м, 2H), 3,34 (м, 4H), 1,30 (с, 9H) м.ч.. МС (M+1): m/z = 433,2.

15 (S)-4-(3-хлор-5-(1,2-дигідроксиетил)піридин-2-іл)-N-(4-(трифторметокси)феніл)піперазин-1-карбоксамід

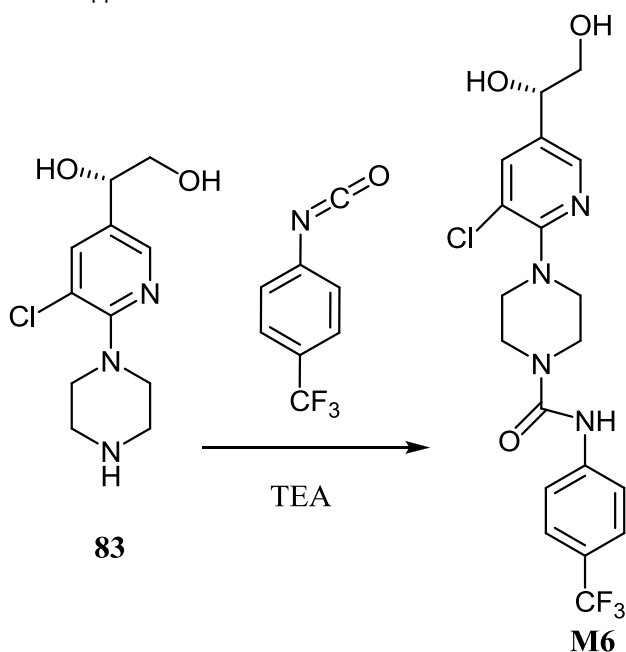


До суміші 83 (0,5 ммоль) в ДХМ (2,0 мл) і TEA (0,3 мл), по краплям додавали розчин 4-трифторметоксифенілізоціанату (0,5 ммоль, Sigma-Aldrich) в ДХМ (1,0 мл) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при температурі приблизно 25 °С протягом 4 годин. Після цього, колонкова

5 хроматографія на силікагелі використовуючи градієнт етилацетат/метанол, як елюент, давала L6 як білу тверду речовину. <sup>1</sup>H ЯМР: (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,18 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,78 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,47 (м, 2H), 7,18 (м, 2H), 4,66 (т, J=5,9 Гц, 1H), 3,69 (м, 4H), 3,63 (м, 2H), 3,35 (м, 4H) м.ч.. МС (M+1): m/z = 461,1.

(S)-4-(3-хлор-5-(1,2-дигідроксиетил)піридин-2-іл)-N-(4-(трифторметил)феніл)піперазин-1-карбоксамід

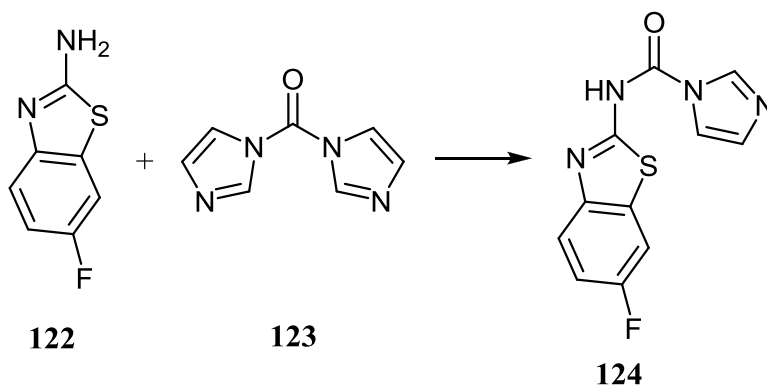
10



До суміші 83 (0,5 ммоль) в ДХМ (2,0 мл) і TEA (0,3 мл) по краплям додавали розчин 4-трифторметилфенілізоціанату (0,5 ммоль, Sigma-Aldrich) в ДХМ (1,0 мл) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при температурі приблизно 25 °С протягом 4 годин. Після цього, безпосередня флеш хроматографія використовуючи градієнт етилацетат/метанол, як елюент, давала M6 як білу тверду речовину. <sup>1</sup>H ЯМР: (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,18 (м, 1H), 7,78 (м, 1H), 7,58 (м, 4H), 4,66 (т, J=5,5 Гц, 1H), 3,71 (м, 4H), 3,63 (м, 2H), 3,36 (м, 4H) м.ч.. МС (M+1): m/z = 445,0.

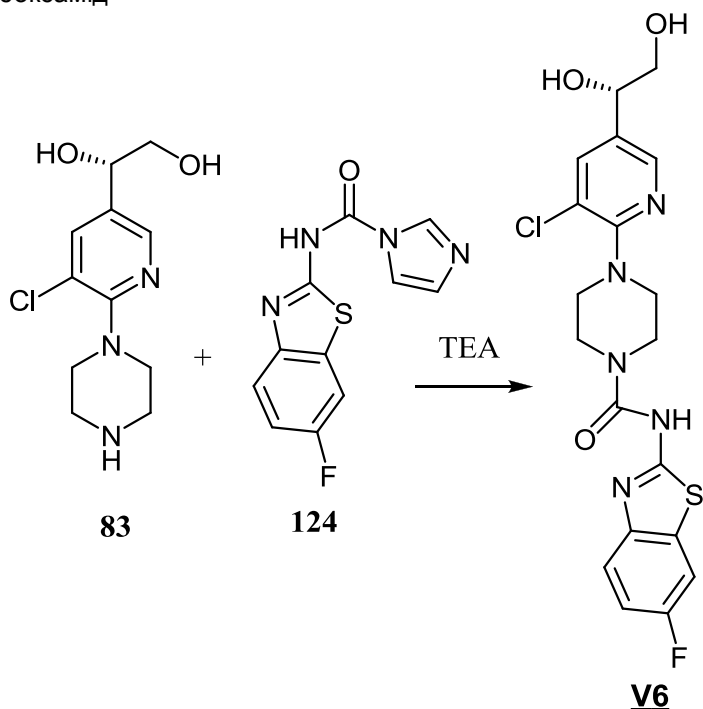
15

N-(6-фторбензо[d]тіазол-2-іл)-1H-імідазол-1-карбоксамід



До розчину 6-фторбензо[d]тіазол-2-аміну (122, 336 мг, 2 ммоль, Sigma-Aldrich) в ДМФА (5 мл) додавали CDI (123, 357 мг, 2,2 ммоль, Sigma-Aldrich) при 0 °С. При інтенсивному перемішуванні, реакційну суміш залишали повільно нагріватись до температури приблизно 25 °С протягом 14 г. Утворювався білий осад. Осад збирали вакуумним фільтруванням, двічі промивали EtOAc (10 мл для кожного промивання), і сушили при пониженому тиску одержуючи 124 (вихід >99 %).

(S)-4-(3-хлор-5-(1,2-дигідроксиетил)піридин-2-іл)-N-(6-фторбензо[d]тіазол-2-іл)піперазин-1-карбоксамід

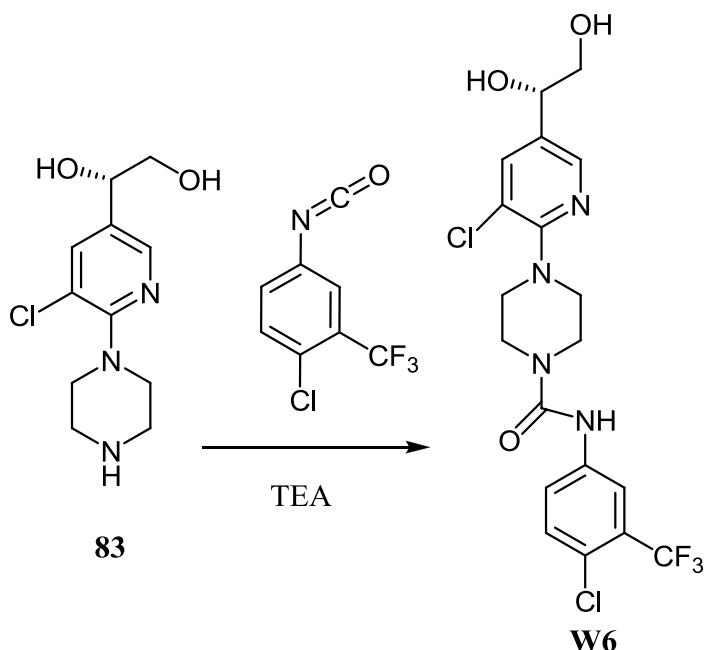


10

До суміші 83 (0,3 ммоль) в ДХМ (2,0 мл) і TEA (0,2 мл) по краплям додавали суспензію 124 (0,3 ммоль) в ДМФА (1,0 мл) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при температурі приблизно 25 °С протягом 4 годин. Після цього, безпосередня флеш хроматографія використовуючи градієнт етилацетат/метанол, як елюент, давала V6 як світло-жовтувату тверду речовину. <sup>1</sup>H ЯМР: (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>) δ 8,19 (м, 1H), 7,76 (м, 3H), 7,22 (м, 1H), 5,41 (д, J=4,6 Гц, 1H), 4,79 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,53 (м, 1H), 3,71 (м, 4H), 3,50 (м, 2H), 3,26 (м, 4H) м.ч.. МС (M+1): m/z = 452,1.

15

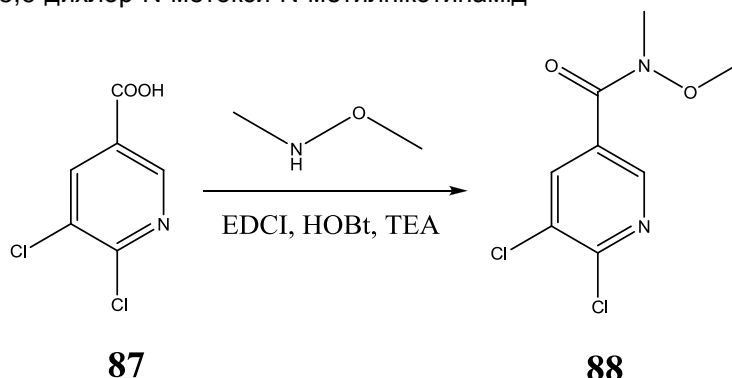
(S)-N-(4-хлор-3-(трифторметил)феніл)-4-(3-хлор-5-(1,2-дигідроксиетил)піридин-2-іл)піперазин-1-карбоксамід



До суміші 83 (0,5 ммоль) в ДХМ (2,0 мл) і TEA (0,3 мл) по краплям додавали розчин 1-хлор-4-ізоціанато-2-(трифторметил)бензолу (0,3 ммоль, Sigma-Aldrich) в ДХМ (1,0 мл) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при температурі приблизно 25 °С протягом 4 годин. Після цього, безпосередня флеш хроматографія використовуючи градієнт етилацетат/метанол, як елюент, давала W6 як білу тверду речовину. <sup>1</sup>H ЯМР: (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,18 (м, 1H), 7,91 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,78 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=2,6, 8,8 Гц, 1H), 7,47 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,66 (м, 1H), 3,70 (м, 4H), 3,63 (м, 2H), 3,35 (м, 4H) м.ч.. МС (M+1): m/z = 479,1.

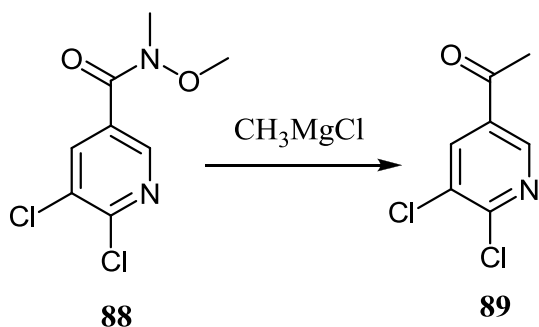
Приклад 4: Синтез сполуки F4

5,6-дихлор-N-метокси-N-метилнікотинамід



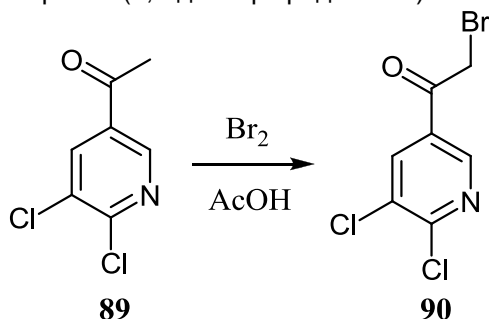
До перемішаного розчину 5,6-дихлорнікотинової кислоти (87,7 г, 36,5 ммоль) в дихлорметані (100 мл) при температурі приблизно 25 °С додавали гідрохлорид N,O-диметилгідроксиламіну (3,56 г, 36,5 ммоль), гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіїміду (EDCI, 7,69 г, 40,1 ммоль), 1-гідроксибензотриазол (HOBt, 5,42 г, 40,1 ммоль) і TEA (7,6 мл, 54,7 ммоль). Після перемішування протягом 4,5 г при температурі приблизно 25 °С, реакційну суміш розводили етилацетатом. Суміш промивали водою, 1N водним хлоридом водню, насиченим водним гідрокарбонатом натрію і розсоллом, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи 88.

1-(5,6-дихлорпіридин-3-іл)етанол



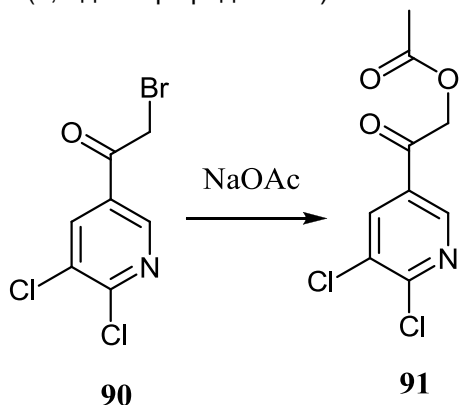
До перемішаного розчину 88 в тетрагідрофурані (100 мл) по краплям при 0 °С під азотом додавали 3М розчин метилмагнійхлориду в ТГФ (18 мл, 54,7 ммоль). Після перемішування протягом 1 г при 0 °С, реакційну суміш розділяли між ефіром і насиченим водним хлоридом амонію при 0 °С. Водний шар екстрагували етилацетатом. Органічні частини об'єднували, промивали розсолон, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок хроматографували використовуючи флеш хроматографію, елюювали градієнтом 90:10 - 70:30 гексан:етилацетат, одержуючи 5,92 г 89, як білу тверду речовину (85 % вихід для 2 стадій).

2-бром-1-(5,6-дихлорпіридин-3-іл)етанон



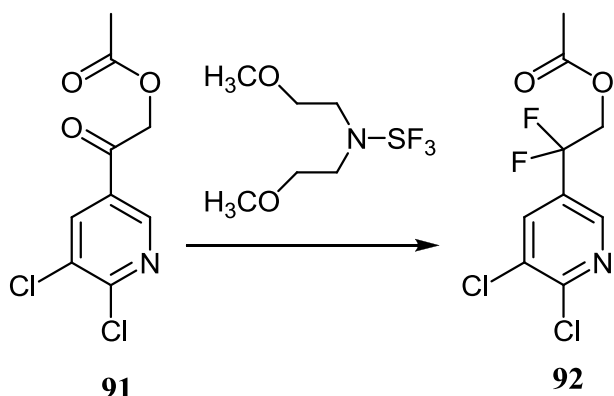
До перемішаного розчину 89 (3 г, 15,8 ммоль) в льодяній оцтовій кислоті (25 мл) по краплям при температурі приблизно 25 °С додавали розчин бром (0,81 мл, 15,8 ммоль) в льодяній оцтовій кислоті (5 мл). Після перемішування протягом 24 г приблизно при 25 °С, реакційна суміш давала осад. Осад відфільтровували і промивали діетиловим етером одержуючи 3,89 г 90, як блідо-жовту тверду речовину (92 % вихід).

2-(5,6-дихлорпіридин-3-іл)-2-оксоетилацетат



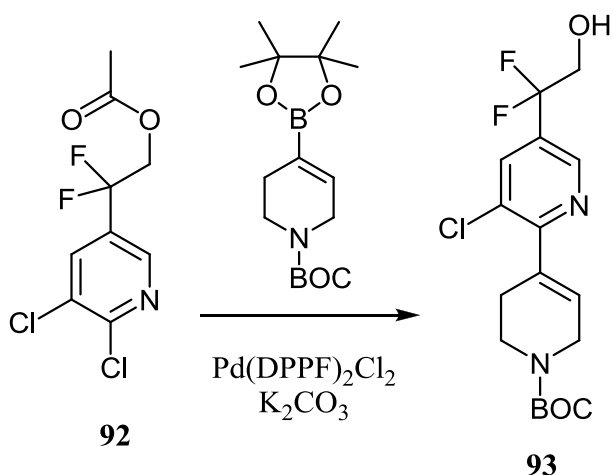
До перемішаного розчину 90 (1 г, 3,72 ммоль) в ДМФА (15 мл) при температурі приблизно 25 °С додавали ацетат натрію (457,6 мг, 5,58 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 70 °С. Після перемішування протягом 1 г при 70 °С, реакційну суміш охолоджували до температури приблизно 25 °С і розводили діетиловим етером. Суміш промивали водою, промивали розсолон, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок хроматографували використовуючи флеш хроматографію, елюювали градієнтом 90:10 - 65:35 гексан:етилацетат, одержуючи 563 мг 91, як жовту тверду речовину (61 % вихід).

2-(5,6-дихлорпіридин-3-іл)-2,2-дифторетилацетат



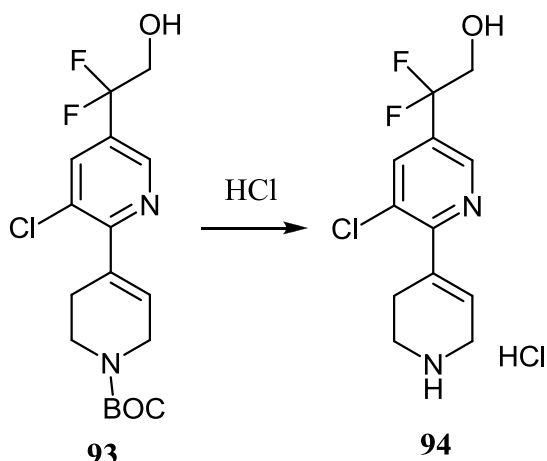
До перемішаного розчину 91 (257 мг, 1,04 ммоль) в дихлорметані (10 мл) при температурі приблизно 25 °С додавали біс(2-метоксиетил)аміносіркітрифторид (0,57 мл, 3,11 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 65 °С і перемішували 18 г. Після цього, реакційну суміш охолоджували до температури приблизно 0 °С і розділяли між етилацетатом і насиченим водним гідрокарбонатом натрію. Водний шар екстрагували етилацетатом. Органічні частини об'єднували, промивали розсоллом, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували, і концентрували при пониженому тиску. Залишок хроматографували використовуючи флеш хроматографію, елюювали 90:10 гексан:етилацетат одержуючи 201,3 мг 92, як жовте масло (75 % вихід).

трет-бутил 4-(3-хлор-5-(1,1-дифтор-2-гідроксиетил)піридин-2-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2Н)-карбоксилат



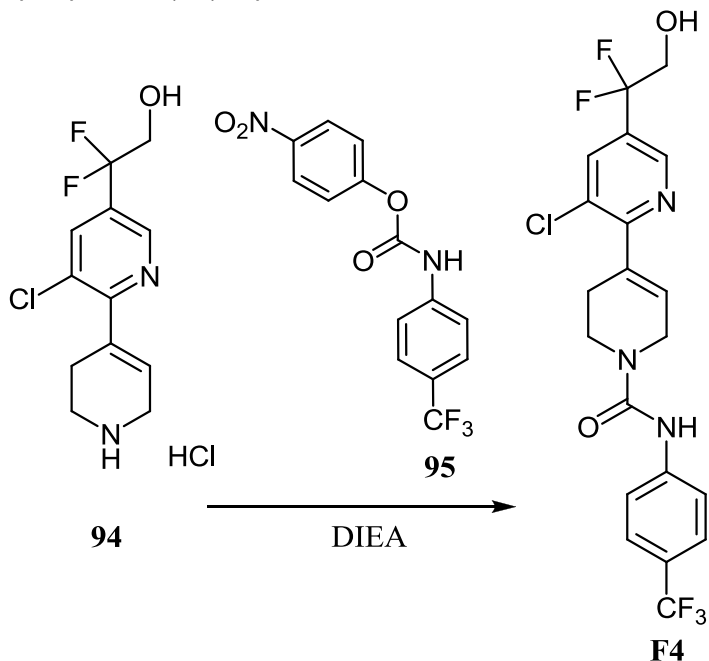
До перемішаного розчину 92 (326,2 мг, 1,41 ммоль) в диметоксиетан:етанол (6 мл, 2:1) при температурі приблизно 25 °С додавали Pd(DPPF)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (230,3 мг, 0,282 ммоль), борпінаколовий естер (436,0 мг, 1,41 ммоль), карбонат калію (389,8 мг, 2,82 ммоль) і воду (4 мл). Реакційну суміш нагрівали до 70 °С і перемішували 1,5 г. Після цього, реакційну суміш охолоджували до температури приблизно 0 °С і розділяли між етилацетатом і насиченим водним хлоридом амонію. Водний шар екстрагували етилацетатом. Органічні частини об'єднували, промивали розсоллом, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок хроматографували використовуючи флеш хроматографію, елюювали градієнтом 70:30 - 60:40 гексан:етилацетат, одержуючи 506,9 мг 93, як жовте масло (96 % вихід).

2-(5-хлор-6-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)піридин-3-іл)-2,2-дифторетанолу гідрохлорид



До перемішаного розчину 93 (506,9 мг, 1,35 ммоль) в дихлорметані (2 мл) при 0 °С додавали надлишкову кількість 4N HCl в діоксані (4 мл). Після нагрівання до температури приблизно 25 °С і перемішування протягом 2 г, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок кристалізували з діетилового етеру одержуючи 292,2 мг гідрохлоридної солі 94, як блідо-жовту тверду речовину (70 % вихід).

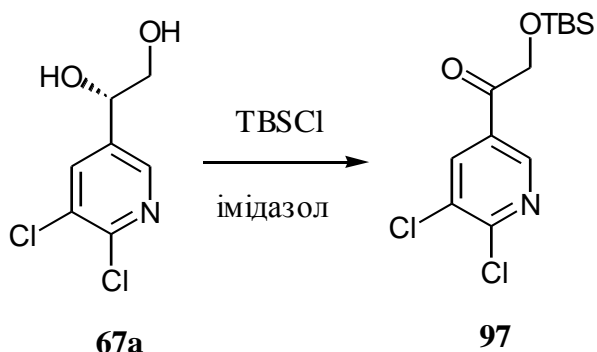
4-(3-хлор-5-(1,1-дифтор-2-гідроксиетил)піридин-2-іл)-N-(4-(трифторметил)феніл)-5,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксамід



До перемішаного розчину 4-трифтораніліну (26 мл, 0,289 ммоль) в дихлорметані (3 мл) при 0 °С додавали 4-нітрофенілхлороформіат (58,3 мг, 0,289 ммоль) і піридин (28 мл, 0,347 ммоль). Після нагрівання до температури приблизно 25 °С і перемішування протягом 2 г, реакційну суміш охолоджували до 0 °С і 94 (90 мг, 0,289 ммоль) і додавали DIEA (0,13 мл, 0,723 ммоль). Після 1 г при 0 °С, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок хроматографували використовуючи флеш хроматографію, елюювали градієнтом 70:30 - 65:35 гексан:етилацетат. Одержану тверду речовину перекристалізували з гексан:етилацетат одержуючи 82,3 мг F4, як білу тверду речовину (62 % вихід).

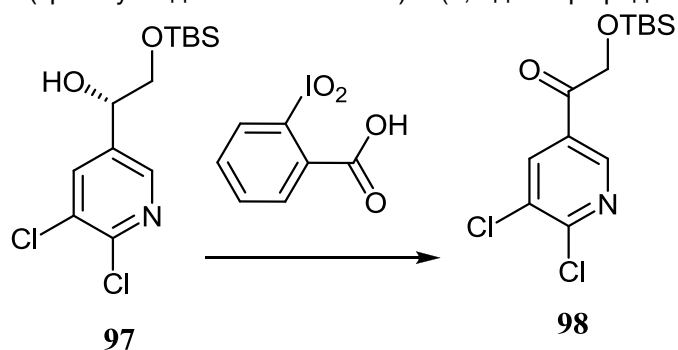
Приклад 5: Синтез сполуки O4

2-(трет-бутилдиметилсилілокси)-1-(5,6-дихлорпіридин-3-іл)етанон



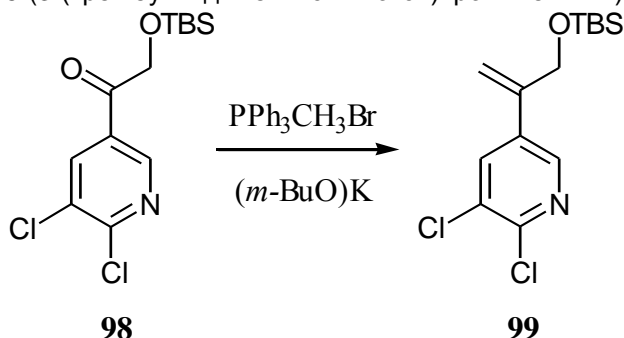
До перемішаного розчину 67a (19,2 г, 81,4 ммоль) в дихлорметані (250 мл) при 0 °C під азотом додавали імідазол (11,1 г, 162 ммоль) і трет-бутилдиметилсилілхлорид (TBSCl, 12,3 г, 81,4 ммоль). Після нагрівання до температури приблизно 25 °C і перемішування протягом 2,5 г, реакційну суміш охолоджували до 0 °C і розділяли між діетиловим етером і насиченим водним хлоридом амонію. Водний шар екстрагували етилацетатом. Органічні частини об'єднували, промивали розсолон, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували, і концентрували при пониженому тиску. Залишок хроматографували використовуючи флеш хроматографію, елюювали градієнтом 90:10 - 80:20 гексан:етилацетат одержуючи 24,1 г 97, як блідо-жовте масло (92 % вихід).

2-(трет-бутилдиметилсилілокси)-1-(5,6-дихлорпіридин-3-іл)етанон



До перемішаного розчину силілового етеру 97 (8 г, 24,8 ммоль) в тетрагідрофуран/метилсульфоксид (100 мл, 1:1) при температурі приблизно 25 °C додавали о-йодоксибензойну кислоту (20,9 г, 74,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували 5 г приблизно при 25 °C. Після цього, реакційну суміш охолоджували до температури приблизно 0 °C і розділяли між діетиловим етером і насиченим водним гідрокарбонатом натрію. Водний шар екстрагували діетиловим етером. Органічні частини об'єднували, промивали насиченим водним гідрокарбонатом натрію, промивали розсолон, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок хроматографували використовуючи флеш хроматографію, елюювали 90:10 гексан:етилацетат одержуючи 8,0 г 98, як жовте масло (99 % вихід).

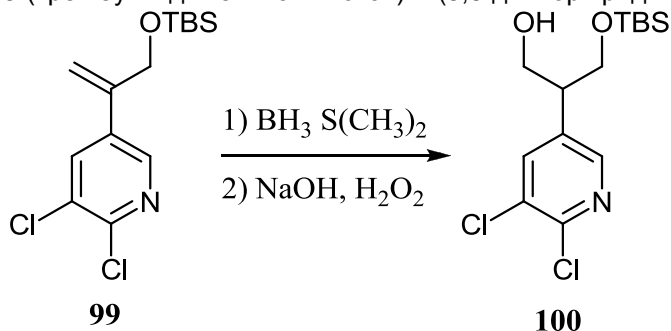
5-(3-(трет-бутилдиметилсилілокси)проп-1-ен-2-іл)-2,3-дихлорпіридин



До перемішаної суспензії броміду метилтрифенілфосфонію (11,8 г, 33,0 ммоль) в толуолі (100 мл) при 0 °C під азотом додавали трет-бутоксид калію (3,70 г, 33,0 ммоль). Після перемішування протягом 1 г при 0 °C, до реакційної суміші протягом 1 г при 0 °C по краплям додавали розчин 98 (8,8 г, 27,5 ммоль) в толуолі (60 мл). Після 2 г при 0 °C, реакційну суміш розділяли між діетиловим етером і насиченим водним хлоридом амонію. Водний шар екстрагували діетиловим етером. Органічні частини об'єднували, промивали водою, промивали розсолон, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок

хроматографували використовуючи флеш хроматографію, елюювали 90:10 гексан:етилацетат одержуючи 7,6 г 99, як жовте масло (87 % вихід).

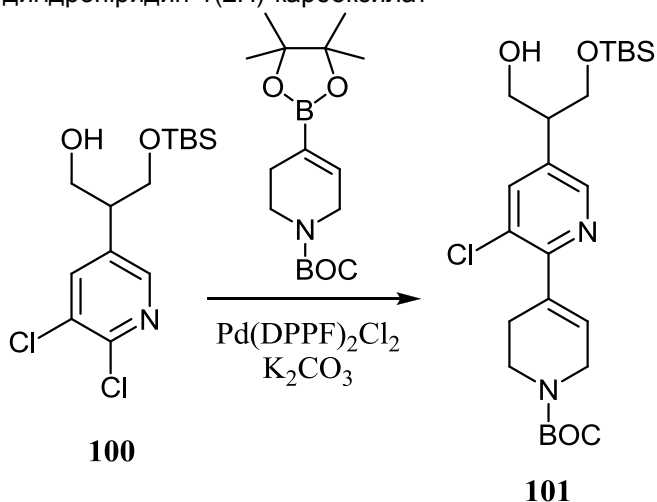
3-(трет-бутилдиметилсилілокси)-2-(5,6-дихлорпіридин-3-іл)пропан-1-ол



5 До перемішаного розчину 99 (7,6 г, 23,9 ммоль) в тетрагідрофурані (120 мл) при 0 °С під азотом додавали комплекс боран-метилсульфід (2,3 мл, 23,9 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до температури приблизно 25 °С і перемішували 5 г. Після цього, реакційну суміш охолоджували до 0 °С і до реакційної суміші по краплям додавали 1N гідроксид натрію (48 мл) після чого додавали пероксид водню (17 мл, 35 мас. % розчин у воді). Через більше 2 г при

10 0 °С, реакційну суміш розділяли між етилацетатом і водою. Водний шар екстрагували етилацетатом. Органічні частини об'єднували, промивали водою, водним сульфідом натрію і розсоллом, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Сполуку 100 відокремлювали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, як жовте масло (42 % вихід).

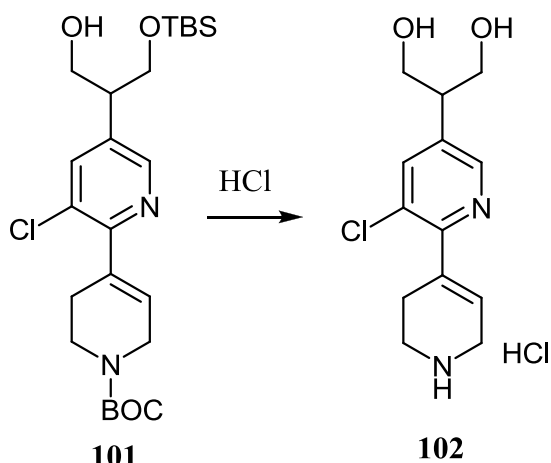
15 трет-бутил 4-(5-(1-(трет-бутилдиметилсилілокси)-3-гідроксипропан-2-іл)-3-хлорпіридин-2-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилат



До перемішаного розчину 100 (1 г, 2,97 ммоль) в диметоксиетан:етанол (18 мл, 2:1) при температурі приблизно 25 °С додавали Pd(DPPF)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (485,6 мг, 0,595 ммоль), пінаколовий естер (919,4 мг, 2,97 ммоль), карбонат калію (821,9 мг, 5,95 ммоль) і воду (12 мл). Реакційну суміш нагрівали до 60 °С і перемішували 1,5 г. Після цього, реакційну суміш охолоджували до температури приблизно 0 °С і розділяли між етилацетатом і насиченим водним хлоридом амонію. Водний шар екстрагували етилацетатом. Органічні частини об'єднували, промивали розсоллом, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок

20 хроматографували використовуючи флеш хроматографію, елюювали градієнтом 70:30 - 40:60 гексан:етилацетат одержуючи 1,49 г 101, як жовте масло (>99 % вихід).

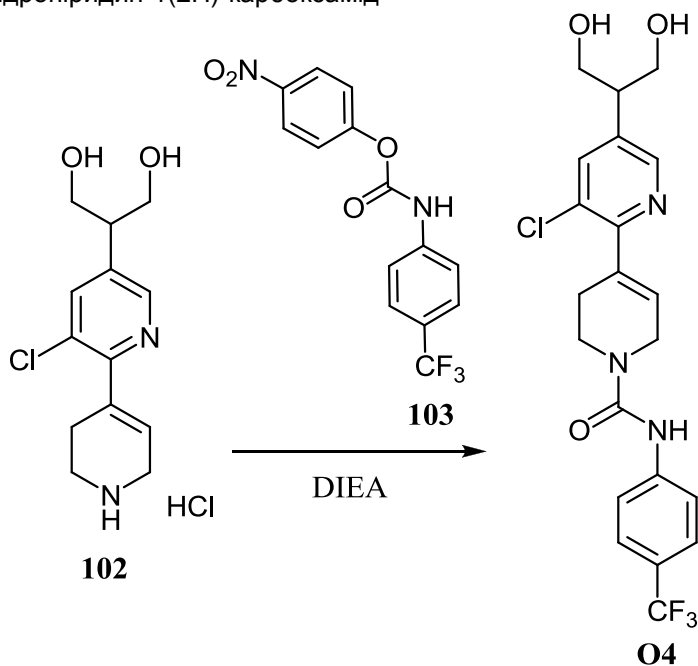
2-(5-хлор-6-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)піридин-3-іл)пропан-1,3-діолу гідрохлорид



До перемішаного розчину 101 (1,49 г, 2,97 ммоль) в дихлорметані (7 мл) і метанолі (2 мл) при 25°C додавали надлишкову кількість 4N HCl в діоксані (7,5 мл).

Після перемішування протягом 2 г при температурі приблизно 25 °С, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок кристалізували з діетилового етеру одержуючи 606,3 мг гідрохлоридної солі 102 як блідо-коричневу тверду речовину (70 % вихід).

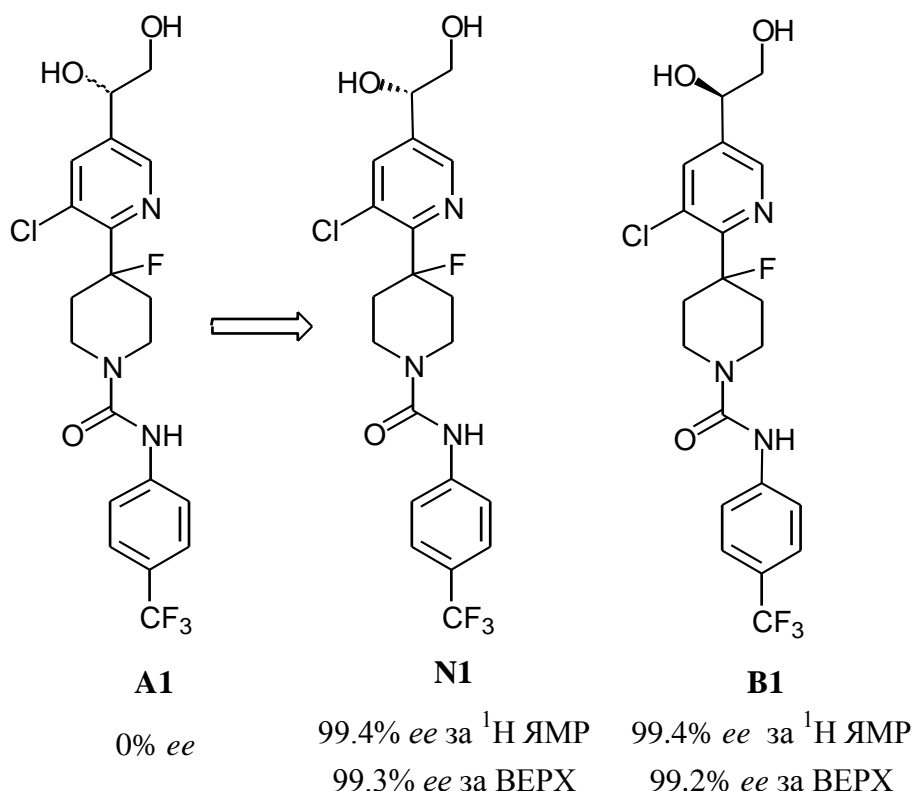
4-(3-хлор-5-(1,3-дигідроксипропан-2-іл)піридин-2-іл)-N-(4-(трифторметил)феніл)-5,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксамід



До перемішаного розчину 4-трифтораніліну (29 мл, 0,328 ммоль) в дихлорметані (3,5 мл) при 0 °С додавали 4-нітрофенілхлороформіат (66,0 мг, 0,328 ммоль) і піридин (32 мл, 0,393 ммоль). Після нагрівання до температури приблизно 25 °С, реакційну суміш перемішували 2 г. Після цього, реакційну суміш охолоджували до 0 °С і додавали гідрохлоридну сіль 102 (100 мг, 0,328 ммоль) і DIEA (0,14 мл, 0,819 ммоль). Через більш ніж 1 г при 0 °С, реакційну суміш розділяли між етилацетатом і водою. Водний шар екстрагували етилацетатом. Органічні частини об'єднували, промивали насиченим водним гідрокарбонатом натрію і розсоллом, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок хроматографували використовуючи флеш хроматографію, елюювали градієнтом 95:5 - 90:10 хлороформ:метанол. Одержану тверду речовину перекристалізували з ізопропіловий етер:етилацетат одержуючи 97,2 мг O4, як білу тверду речовину (65 % вихід).

Приклад 6: Визначення оптичної чистоти В1 і N1:

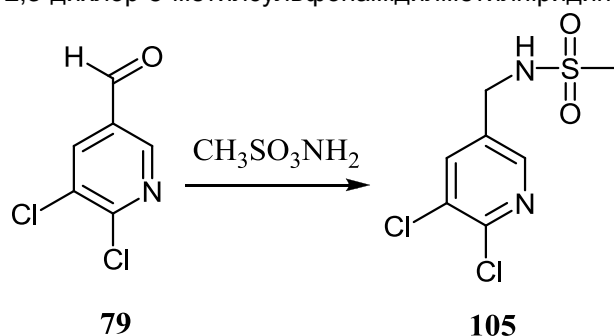
% ее визначали для сполук В1 і N1 як показано нижче:



<sup>1</sup>H ЯМР і хіральну ВЕРХ використовували для визначення % ee для і N1, і B1. Для ВЕРХ дослідження, використовували колонку CHIRALPAK 1A, визначали площини піків для основного і неосновного енантіомерів, і розраховували % ee з рівняння в розділі 5.3. Для <sup>1</sup>H ЯМР, синтезували естерні похідні біс-Мошера для A1, B1, і N1 за методикою відомою в цій галузі. Визначення % ee проводили додаючи надлишок хлориду кислоти Мошера до A1, B1, або N1 (приблизно 0,6 мг) в піридин-d<sup>5</sup> (0,530 мл) при температурі приблизно 25 °C в ЯМР пробірці. <sup>1</sup>H ЯМР знімали через 20 г після додавання хлориду кислоти Мошера. Вибраний пік для естеру біс-Мошера N1 був приблизно δ 6,90, і для B1 δ 6,78. Слід відзначити, що <sup>13</sup>C сателіти спостерігались при δ (7,02 і 6,78) для N1 і δ (6,90 і 6,65) для B1. <sup>1</sup>H ЯМР піки для неосновного і основного енантіомерів в кожному випадку були інтегрованими, <sup>13</sup>C сателіти віднімали і розраховували % ee.

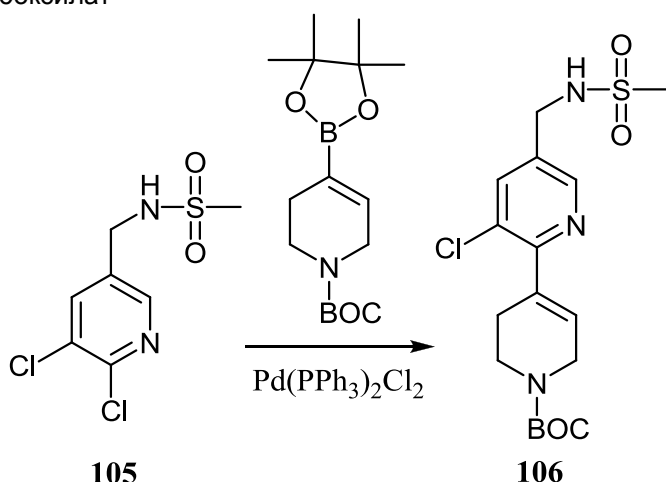
Приклад 7: Синтез сполуки M4

2,3-дихлор-5-метилсульфонамідилметилпіридин



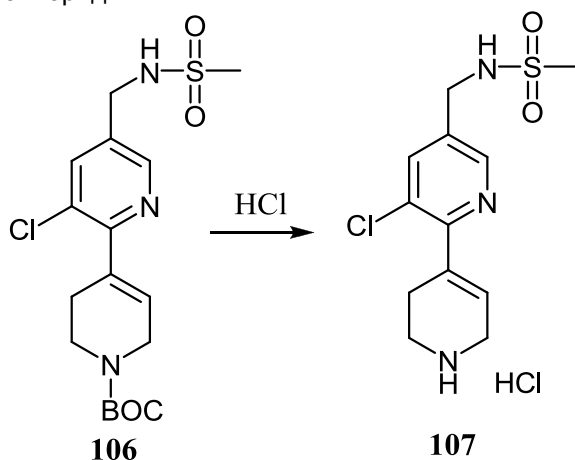
До суспензії метилсульфонаміду (1,08 г, 11,35 ммоль), 2,3-дихлорпіридиніальдегіду, (79, 3,0 г, 17,03 ммоль), AcOH (1,35 мл) і NaBH(OAc)<sub>3</sub> в сухому дихлорметані (70 мл) при 0 °C додавали TEA (3,18 мл, 22,7 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до температури приблизно 25 °C і перемішували 15 г. Після цього, додавали насичений NaHCO<sub>3</sub> (2 мл). Суміш двічі екстрагували етилацетатом (80 мл для кожної екстракції). Органічні частини об'єднували, двічі промивали розсолем (50 мл для кожного промивання), сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при пониженому тиску. Маслянистий залишок хроматографували використовуючи пристрій COMBIFLASH з 40 г колонкою REDISEP, елюювали 40 % етилацетату в гексанах, одержуючи 2,8 г 105 (65 % вихід) і 20 % відновленого вихідного матеріалу. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,38 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 5,03 (шс, NH), 4,35 (д, J=17Гц, 2H), 3,0 (с, 3H).

трет-бутил 4-(3-хлор-5-(метилсульфонамідометил)піридин-2-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2Н)-карбоксилат



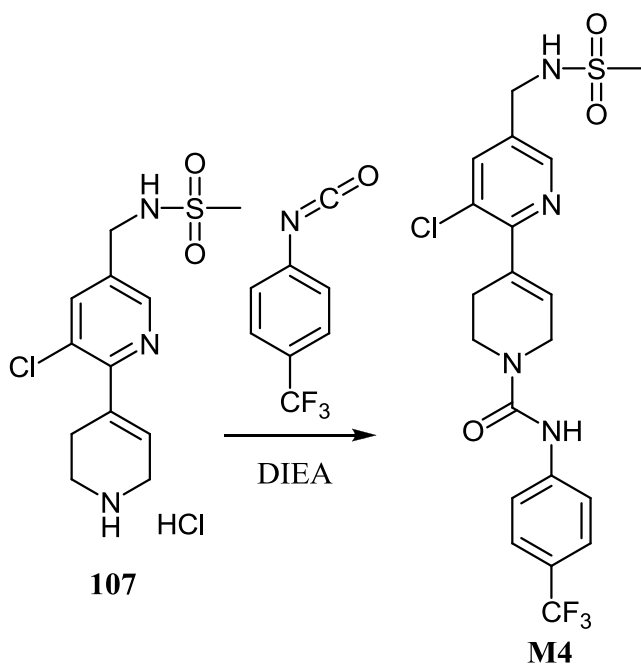
До суспензії 105 (3,86 г, 15,1 ммоль), боронату (4,78, 15,1 ммоль) і  $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  в диметилівому етері етиленгліколю (38 мл) і EtOH (19 мл) при температурі приблизно 25 °C додавали 2М  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (15 мл). Реакційну суміш нагрівали 40 °C протягом 9 г. Після цього, реакційну суміш охолоджували до температури приблизно 25 °C, додавали 1N HCl (10 мл). Суміш двічі екстрагували етилацетатом (60 мл для кожної екстракції). Органічні частини об'єднували, промивали водою, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при пониженому тиску одержуючи маслянистий залишок, який потім хроматографували використовуючи пристрій COMBIFLASH з 80 г колонкою REDISEP, 30 % EtOAc в гексанах, одержуючи 5,0 г 106 (83 % вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,35(с, 1H), 7,70 (с, 1H), 6,03 (шс, 1H), 5,34 (шс, т, NH), 4,26 (д, J=6,3Гц, 2H), 4,10 (м, 2H), 3,55 (т, J=5,6Гц, 2H), 2,89 (с, 3H), 1,42 (с, 9H).

15 N-((5-хлор-6-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)піридин-3-іл)метил)метансульфонамід гідрохлорид



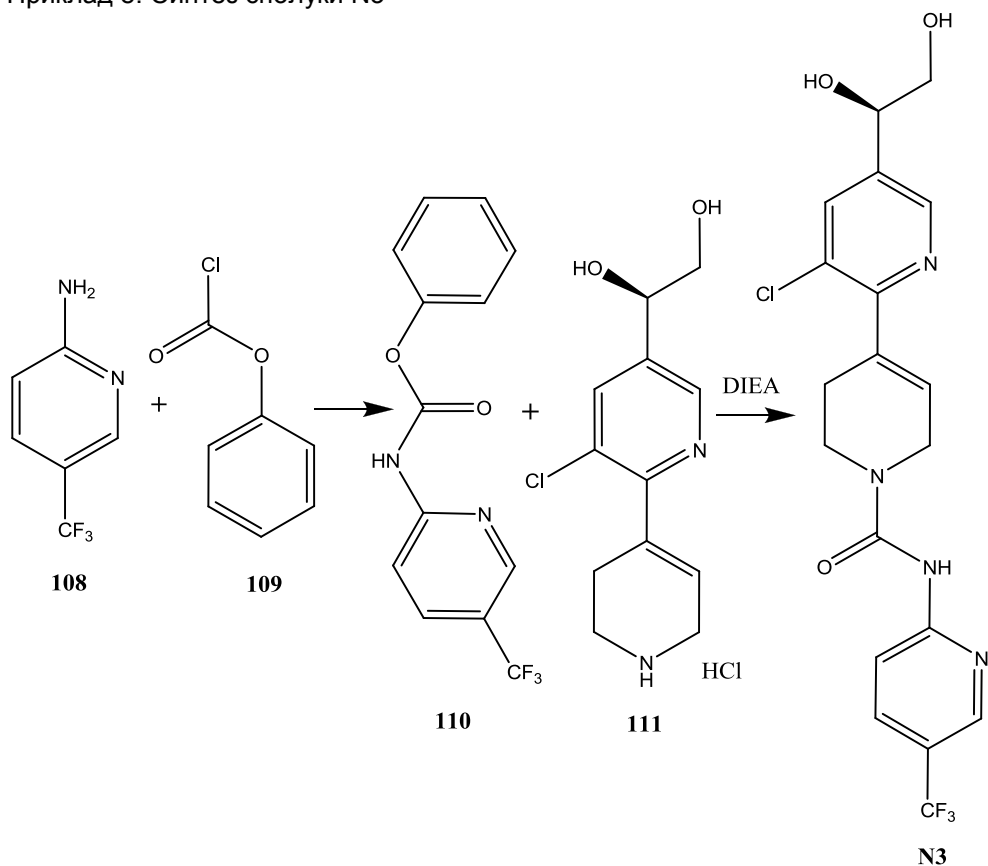
20 Сполуку 106 (1,0 г, 2,5 ммоль) розчиняли в сухому дихлорметані (10 мл) і охолоджували до 0 °C. Додавали 4N HCl в діоксані (10 мл, 25 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до температури приблизно 25 °C і перемішували 16 г. Одержану білу суспензію фільтрували і після висушування при пониженому тиску одержували 790 мг гідрохлориду 107, як майже-білу тверду речовину (94 % вихід).

4-(3-хлор-5-(метилсульфонамідометил)піридин-2-іл)-N-(4-(трифторметил)феніл)-5,6-дигідропіридин-1(2Н)-карбоксамід



До суспензії солі (4, 790 мг, 2,34 ммоль) в дихлорметані при 0 °С додавали DIEA (1,21 мл, 7,03 ммоль). Реакційну суміш перемішували доки вона не ставала гомогенною. Додавали α,α,α-трифтор-п-толілізоціанат (0,3 мл, 2,22 ммоль) і реакційну суміш перемішували 10 хв, до завершення реакції. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Маслянистий залишок хроматографували використовуючи пристрій COMBIFLASH з 12 г колонкою REDISEP, 50 % EtOAc в гексанах, одержуючи 812 мг M4, як білу тверду речовину (71 % вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,98 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,89-7,54 (м, 4H), 6,2 (шс, NH), 4,20-4,24 (м, 4H), 3,70 (т, J=5,5Гц, 2H), 2,96 (с, 3H), 2,51-2,33 (шс, 2H).

Приклад 8: Синтез сполуки N3



Феніл 5-(трифторметил)піридин-2-ілкарбамат

До перемішаного розчину 5-(трифторметил)піридин-2-аміну 108 (20 г, 123,5 ммоль) в дихлорметані (85 мл) при -5 °С повільно протягом 10 хв. додавали фенолкарбонхлоридат 109 (21,2 г, 136 ммоль). При -5 °С, до реакційної суміші по краплям додавали піридин (11,1 мл, 136 ммоль). Після нагрівання реакційної суміші до температури приблизно 25 °С і перемішування протягом 1 г, поступово утворювався осад. Осад фільтрували і промивали дихлорметаном і етилацетатом одержуючи 24,1 г 110 як білу тверду речовину (69,2 % вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sup>6</sup>) δ 11,3 (ш с, 1H), 8,75-8,70 (м, 1H), 8,24-8,17 (м, 1H), 8,05-7,98 (м, 1H), 7,50-7,40 (м, 2H), 7,33-7,22 (м, 2H).

(R)-1-(5-хлор-6-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)піридин-3-іл)етан-1,2-діол

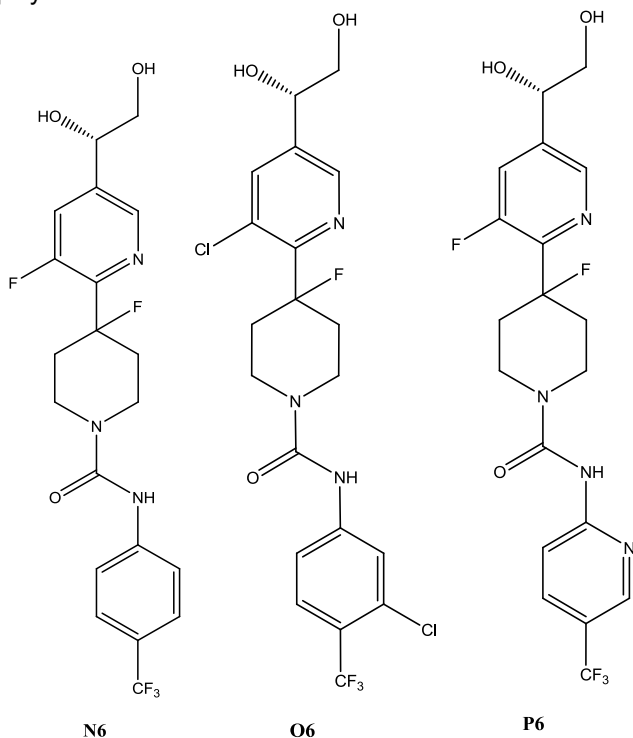
Вказану в заголовку сполуку 111 одержували використовуючи методику подібну до описаної в Прикладі 1 для одержання 70, за винятком того, що 67b використовували замість 67a.

(R)-4-(3-хлор-5-(1,2-дигідроксиетил)піридин-2-іл)-N-(5-(трифторметил)піридин-2-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксамід

До перемішаної суспензії гідрохлоридної солі 111 (9,36 г, 32,26 ммоль) в дихлорметані (30 мл) при -20 °С однією порцією додавали 110 (8,19 г, 29 ммоль). Потім при -20 °С, до реакції суміші по краплям протягом 15 хв додавали DIEA (14 мл, 80,65 ммоль). Після перемішування протягом 2 г при -20 °С, реакційну суміш розводили 200 мл дихлорметану, двічі промивали 1N водним гідроксидом натрію (200 мл для кожного промивання), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок (12 г) розчиняли в 25 мл гарячого етилацетату і залишали повільно охолоджуватись. Осад збирали вакуумним фільтруванням і двічі промивали розчином 50 % етилацетату в гексані (100 мл для кожного промивання) одержуючи 10,15 г N3, як білу тверду речовину (71 % вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sup>6</sup>) δ 9,88 (с, 1H), 8,66-8,60 (м, 1H), 8,49-8,44 (м, 1H), 8,10-8,03 (м, 1H), 8,03-7,96 (м, 1H), 7,85-7,81 (м, 1H), 6,21-6,14 (м, 1H), 5,57-5,51 (м, 1H), 4,89-4,82 (м, 1H), 4,64-4,57 (м, 1H), 4,25-4,19 (м, 2H), 3,76-3,67 (м, 2H), 3,60-3,43 (м, 2H), 2,62-2,52 (м, 2H).

Приклад 9: Синтез Сполуки формули I

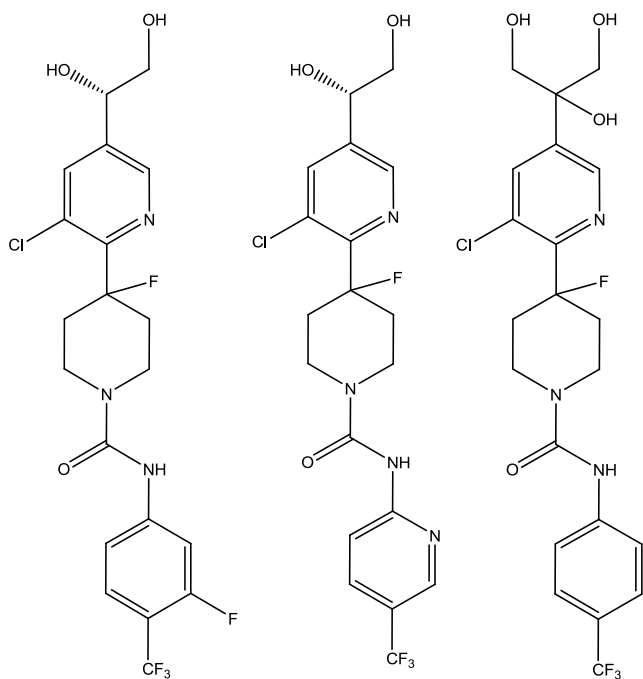
Використовуючи методику подібні до тих, що описані вище, одержували наступні сполуки формули I.



N6: <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,41 (с, 1H), 7,59 (м, 5H), 4,80 (т, J=6 Гц, 1H), 4,15 (м, 2H), 3,69 (м, 2H), 3,45 (м, 2H), 2,45-2,26 (м, 4H). МС (M+1): m/z = 446,1.

O6: <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,38 (м, 1H), 7,79 (м, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,52 (д, J=8 Гц, 1H), 7,38 (м, 1H), 4,65 (т, J=6 Гц, 1H), 4,04 (м, 2H), 3,57 (м, 2H), 3,33 (м, 2H), 2,39-2,21 (м, 4H). МС (M+1): m/z = 496,0.

P6: <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,55 (м, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,98 (м, 2H), 7,67 (м, 1H), 4,80 (т, J=6 Гц, 1H), 4,18 (м, 2H), 3,70 (м, 2H), 3,48 (м, 2H), 2,46-2,26 (м, 4H). МС (M+1): m/z = 447,1.



F1

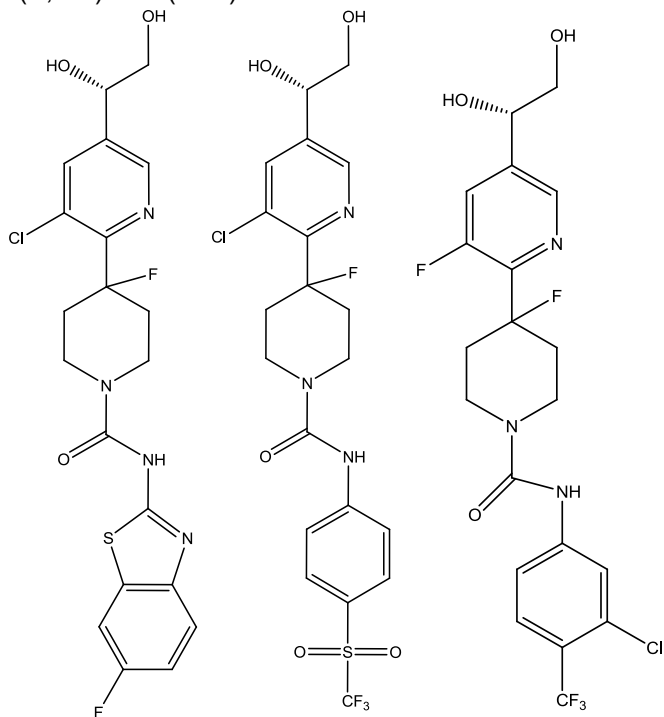
G1

T5

F1:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,38 (м, 1H), 7,79 (м, 1H), 7,44 (м, 2H), 7,21 (м, 1H), 4,65 (т,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,05 (м, 2H), 3,56 (м, 2H), 3,33 (м, 2H), 2,38-2,21 (м, 4H). MC (M+1):  $m/z$  = 480,0.

5 G1:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,43 (м, 1H), 8,37 (д,  $J=2$  Гц, 1H), 7,87 (м, 2H), 7,79 (м, 1H), 4,65 (т,  $J=6$  Гц, 1H), 4,08 (м, 2H), 3,57 (м, 2H), 3,35 (м, 2H), 2,38-2,22 (м, 4H). MC (M+1):  $m/z$  = 463,1.

T5:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,64 (дд,  $J=1,8, 0,6$  Гц, 1H), 8,04 (д,  $J=2,1, 0,3$  Гц, 1H), 7,59 (дд,  $J=14,4, 8,9$  Гц, 4H), 4,19-4,15 (ш д,  $J=13,8$  Гц, 2H), 3,78 (дд,  $J=24,8, 11,3$  Гц, 4H), 3,49-3,42 (м, 2H), 2,49-2,34 (м, 4H). MC (M+1):  $m/z$  = 492.



L1

H1

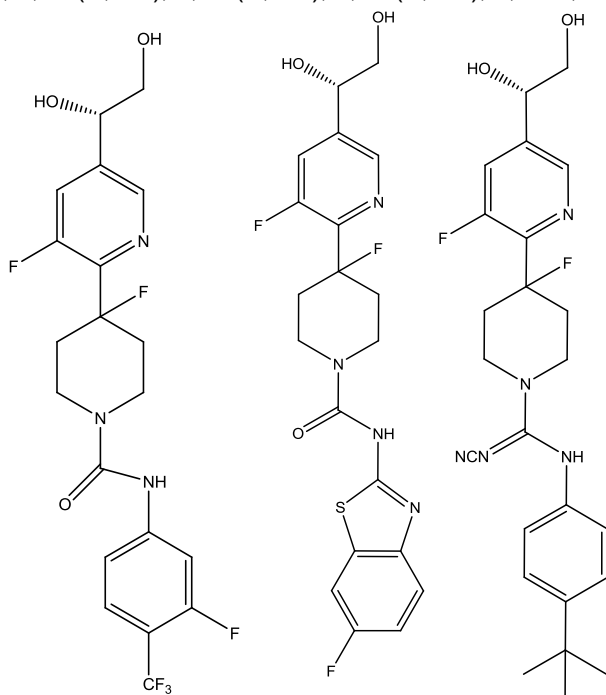
Q3

10 L1:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,37 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,42 (м, 2H), 7,02 (м, 1H), 4,64 (т,  $J=6$  Гц, 1H), 4,21 (м, 2H), 3,56 (м, 2H), 3,35 (м, 2H), 2,35-2,20 (м, 4H). MC (M+1):  $m/z$  = 469,0.

H1:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,38 (м, 1H), 7,82 (м, 3H), 7,70 (м, 2H), 4,64 (т,  $J=6$  Гц, 1H), 4,06 (м, 2H), 3,57 (м, 2H), 3,36 (м, 2H), 2,40-2,23 (м, 4H). MC (M+1):  $m/z$  = 526,0.

Q3:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,39 (с, 1H), 7,78 (м, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,48 (м, 1H), 4,78 (т,  $J=6$  Гц,

1H), 4,13 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 2,43-2,23 (m, 4H). MC (M+1): m/z = 480,5.



Y3

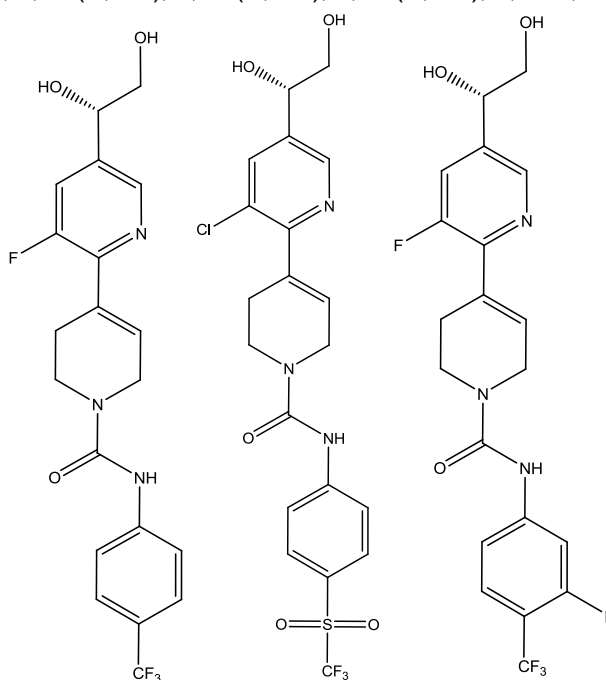
F5

Q6

Y3:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,41 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 4,79 (t,  $J=6$  Гц, 1H), 4,14 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 2,43-2,26 (m, 4H). MC (M+1): m/z = 464,1.

5 F5:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,41 (c, 1H), 7,65 (д,  $J=12$  Гц, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 4,79 (t,  $J=6$  Гц, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 2,45-2,26 (m, 4H). MC (M+1): m/z = 453,1.

Q6:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,41 (c, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 4,80 (t,  $J=6$  Гц, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 2,49-2,23 (m, 4H), 1,33 (c, 9H). MC (M+1): m/z = 458,5.



U1

Q1

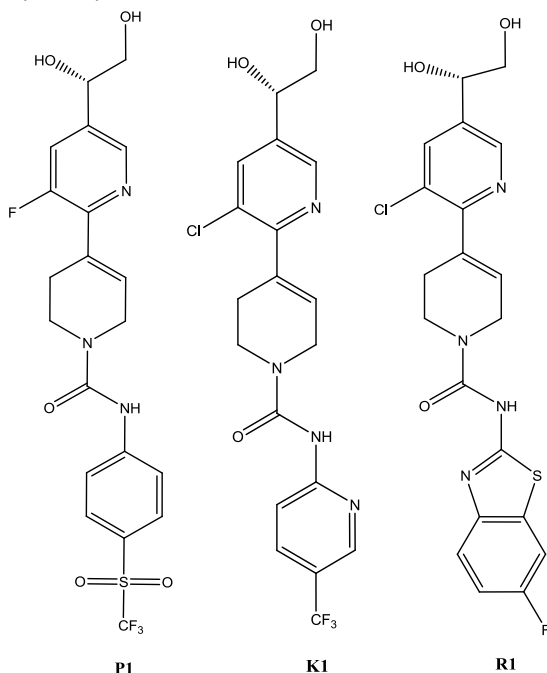
J1

10 U1:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{MeOD}$ )  $\delta$  8,44-8,38 (1H, m), 7,68-7,54 (5H, m), 6,60-6,53 (1H, m), 4,82-4,74 (1H, m), 4,34-4,25 (2H, m), 3,84-3,75 (2H, m), 3,74-3,66 (2H, m), 2,82-2,72 (2H, m). MC: m/z = 425.

Q1:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{MeOD}$ )  $\delta$  8,51-8,46 (1H, m), 7,99-7,92 (3H, m), 7,89-7,82 (2H, m), 6,17-6,12 (1H, m), 4,80-4,73 (1H, m), 4,33-4,25 (2H, m), 3,87-3,76 (2H, m), 3,75-3,64 (2H, m), 2,70-2,61 (2H, m). MC: m/z

= 505.

J1:  $^1\text{H}$  ЯМР (MeOD)  $\delta$  8,44-8,37 (1H, м), 7,96-7,89 (1H, м), 7,69-7,51 (3H, м), 7,41-7,34 (1H, м), 6,60-6,53 (1H, м), 4,83-4,75 (1H, м), 4,34-4,26 (2H, м), 3,83-3,75 (2H, м), 3,74-3,65 (2H, м), 2,82-2,73 (2H, м). MC:  $m/z$  = 443.



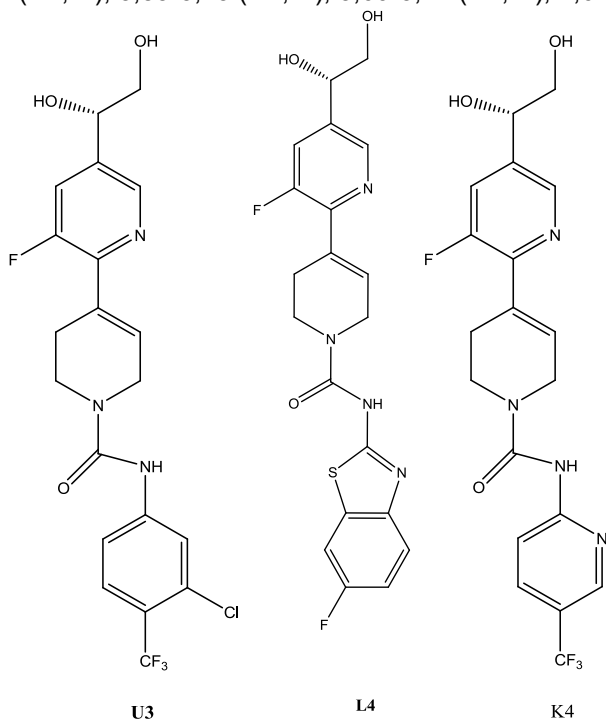
5

P1:  $^1\text{H}$  ЯМР (MeOD)  $\delta$  8,47-8,37 (1H, м), 8,05-7,83 (5H, м), 7,71-7,59 (1H, м), 6,66-6,53 (1H, м), 4,85-4,74 (1H, м), 4,42-4,28 (2H, м), 3,91-3,64 (4H, м), 2,89-2,74 (2H, м). MC:  $m/z$  = 489.

K1:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,51-8,43 (2H, м), 8,25-8,18 (1H, м), 7,92-7,85 (1H, м), 7,83-7,78 (1H, м), 7,53 (1H, ш с), 6,22-6,15 (1H, м), 4,95-4,84 (1H, м), 4,31-4,19 (2H, м), 3,93-3,64 (4H, м), 3,08-2,97 (1H, м), 2,77-2,63 (2H, м), 2,24-2,14 (1H, м). MC:  $m/z$  = 442.

10

R1:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}$ )  $\delta$  8,50-8,44 (1H, м), 7,87-7,82 (1H, м), 7,82-7,75 (1H, м), 7,70 (1H, ш с), 7,26-7,17 (1H, м), 6,23-6,17 (1H, м), 5,58-5,51 (1H, м), 4,89-4,82 (1H, м), 4,64-4,57 (1H, м), 4,31-4,21 (2H, м), 3,85-3,73 (2H, м), 3,60-3,42 (2H, м), 2,61-2,51 (2H, м). MC:  $m/z$  = 448.



15

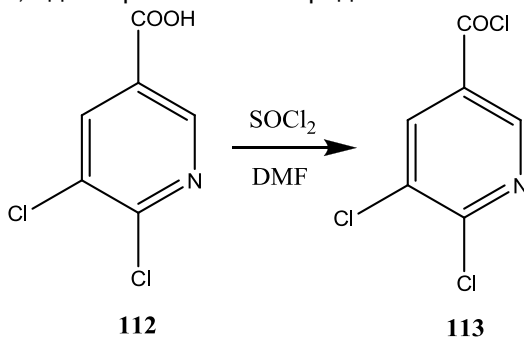
U3:  $^1\text{H}$  ЯМР (MeOD)  $\delta$  8,42-8,36 (1H, м), 7,92 (1H, с), 7,83-7,77 (1H, м), 7,67-7,58 (2H, м), 7,55-7,48 (1H, м), 6,58-6,52 (1H, м), 4,80-4,72 (1H, м), 4,31-4,24 (2H, м), 3,81-3,74 (2H, м), 3,72-3,63 (2H, м), 2,80-2,71 (2H, м). MC:  $m/z$  = 459.

L4:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО)  $\delta$  8,45-8,33 (1H, м), 7,85-7,73 (1H, м), 7,69-7,51 (2H, м), 7,29-7,51 (1H, м), 6,63-6,49 (1H, м), 5,62-5,49 (1H, м), 4,91-4,79 (1H, м), 4,70-4,56 (1H, м), 4,37-4,23 (2H, м), 3,87-3,71 (2H, м), 3,59-3,41 (2H, м), 2,73-2,59 (2H, м). МС:  $m/z$  = 432.

К4:  $^1\text{H}$  ЯМР (MeOD)  $\delta$  8,61-8,49 (1H, м), 8,46-8,34 (1H, м), 8,09-7,87 (2H, м), 7,70-7,56 (1H, м), 6,63-6,51 (1H, м), 4,82-4,72 (1H, м), 4,38-4,26 (2H, м), 3,89-3,75 (2H, м), 3,74-3,62 (2H, м), 2,84-2,70 (2H, м). МС:  $m/z$  = 426.

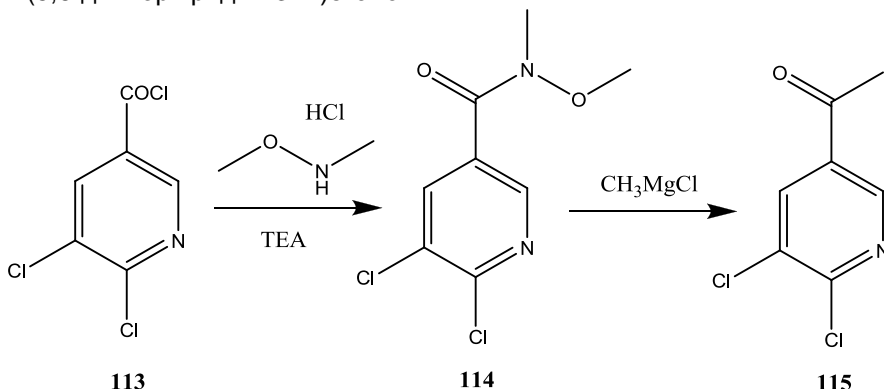
Приклад 10: Альтернативний синтез сполуки 67a

5,6-дихлорнікотинілохлорид



До добре перемішуваної суспензії 5,6-дихлорнікотинової кислоти 112 (600 г, 3,125 моль) і N,N-диметилформаміду (20,0 мл) в дихлоретані (1,2 л) при температурі приблизно 25 °С по краплям при перемішуванні додавали тіонілхлорид (743,56 г, 6,25 моль). В апараті для кип'ятіння із зворотнім холодильником спорядженою газовою пасткою, наповненою насиченим водним бікарбонатом натрію, реакційну суміш нагрівали і кип'ятили, приблизно при 75 °С, доки реакційна суміш не ставала прозорим розчином, після приблизно 3 г. РХ/МС аналіз зразка гашеного метанолом показав присутність тільки метилового естеру. Реакційну суміш охолоджували до температури приблизно 25 °С і концентрували при пониженому тиску одержуючи 113, як густу суспензію.

1-(5,6-дихлорпіридин-3-іл)етанон

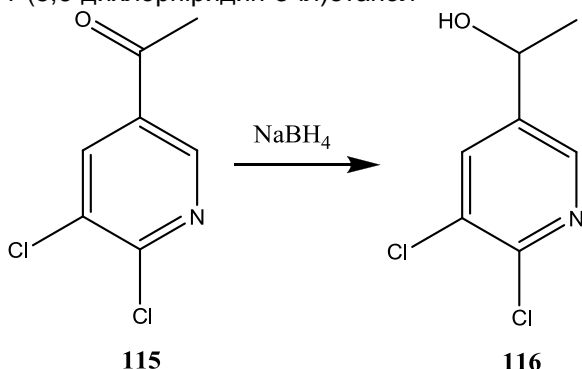


На бані сухий лід/ацетон, суспензію гідрохлориду N,O-диметилгідроксиламіну (350,53 г, 3,59 моль) в метиленхлориді охолоджували до 0 °С і додавали TEA (711,5 г, 7,03 моль). Сполуку 113 розчиняли в метиленхлориді (2,4 л) і додавали до суміші при такій швидкості, що температура реакційної суміші не перевищувала 15 °С. Після завершення додавання 113, реакційну суміш залишали повільно нагріватись до температури приблизно 25 °С протягом 16 г. Потім реакційну суміш виливали в 2 л води, шари розділяли і водну частину двічі екстрагували метиленхлоридом (500 мл для кожної екстракції). Органічні частини об'єднували, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) і концентрували при пониженому тиску одержуючи коричневу тверду речовину. Тверду речовину обробляли 1 л гексанів, що киплять, і нагрівали при температурі кипіння протягом приблизно 10 хвилин. Одержаний блідо-оранжевий розчин декантували з темно-жовтої-коричневої смоли і залишали охолоджуватись. Цими гексанами, що киплять, смолу обробляли двічі (500 мл для кожної обробки). Гексанові суміші об'єднували, залишали охолоджуватись до температури приблизно 25 °С, тоді охолоджували на бані лід/вода. Одержані жовті голки збирали вакуумним фільтруванням і сушили на повітрі одержуючи 730 г 5,6-дихлор-N-метокси-N-метилнікотинаміду 114 (99 % вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,68 (м, 1H), 8,18 (м, 1H), 3,59 ( $\text{OCH}_3$ , 3H), 3,40, ( $\text{NCH}_3$ , 3H).

431 г 115 одержували використовуючи методику подібну до тієї, що описана в Прикладі 4 для одержання 89, за винятком того, що 114 використовували замість 88 (97 % вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР

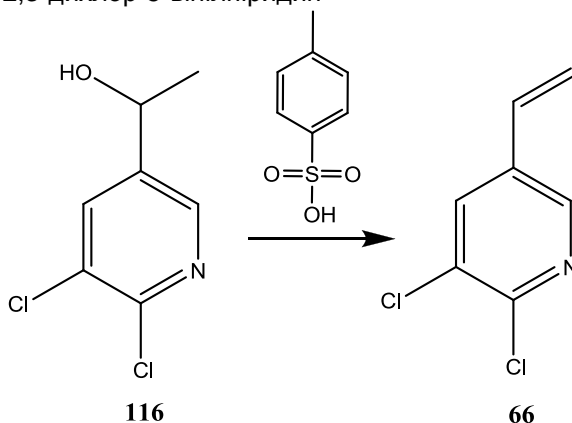
(400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,82 (м, 1H), 8,29 (м, 1H), 2,62 (COCH<sub>3</sub>, 3H).

1-(5,6-дихлорпіридин-3-іл)етанол



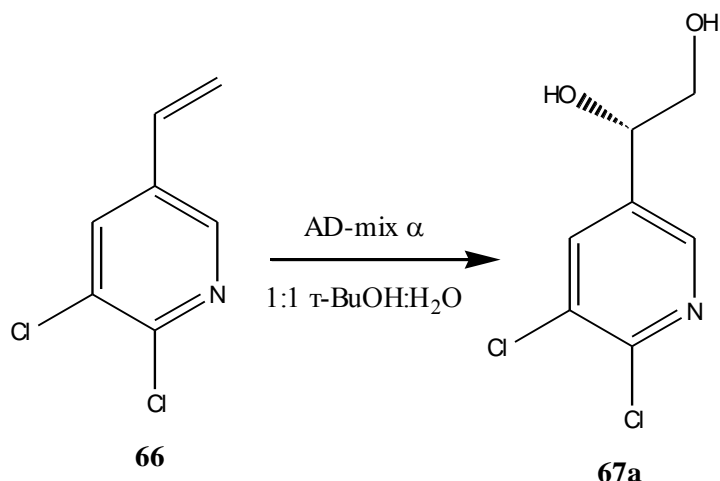
До добре перемішаної суспензії 115 (665 г, 3,5 моль) в метанолі (3,5 л) при 0 °С порціями при такій швидкості, що б температура реакційної суміші не перевищувала 5 °С, додавали боргідрид натрію (66,21 г, 1,75 моль). Після завершення додавання, реакційну суміш нагрівали до температури приблизно 25 °С і перемішували ще 1 г. РХ/МС аналіз аліквоти показав, що реакція повністю завершилась. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок змішували з 2 л діетилового етеру і 2 л 1N HCl. Шари розділяли і водний шар двічі екстрагували діетиловим етером (250 мл для кожної екстракції). Органічні частини об'єднували, сушили (MgSO<sub>4</sub>), і концентрували при пониженому тиску одержуючи 670 г 116, як блідо-жовте масло (99 % вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,20 (м, 1H), 4,96 (м, 1H), 3,57 (с, 1H), 1,51 (д, J=6,5Гц, 3H).

2,3-дихлор-5-вінілпіридин



До розчину 116 (311 г, 1,62 моль) в хлорбензолі (3 л) додавали п-толуолсульфонову кислоту (431 г, 2,5 моль). Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником, приблизно 140 °С, і одночасно видаляли воду. Після завершення реакції, суміш концентрували при пониженому тиску до приблизно 500 мл, розводили 2 л води і три рази екстрагували етилацетатом (1 л для кожної екстракції). Органічні частини об'єднували, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували при пониженому тиску і помірному нагріванні одержуючи залишок. Залишок додавали до 500 мл метиленхлориду і завантажували на верх колонки напаккованої 2 кг діоксиду кремнію, що елюювали градієнтом 0 % - 10 % етилацетату в гексані, одержуючи 178,55 г, >99 % чистота, 2,3-дихлор-5-вінілпіридину 66, як прозоре масло, яке тверділо при охолодженні до 4 °С (63 % вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,32 (м, 1H), 7,85 (м, 1H), 5,72 (м, 1H), 4,88 (м, 1H), 4,37 (м, 1H).

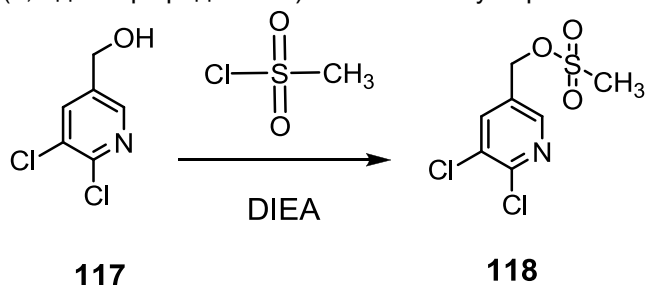
(S)-1-(5,6-дихлорпіридин-3-іл)етан-1,2-діол



В 5 л тригорлій круглодонній колбі спорядженій верхньою механічною мішалкою і термопарою, перемішувану суміш 66 (150 г, 0,861 моль), т-бутанолу (2,15л) і води (2,15л) охолоджували на бані лід/вода до температури суміші нижче 10 °С. Однією порцією додавали AD-mix α (729 г, 1,15 ек.); ендотермічна реакція знижувала температуру реакційної суміші до 7 °С. Баню доповнювали льодом і реакційну суміш залишали перемішуватись 16 г і температуру поступово підвищували до приблизно 25 °С. Після цього, аліквоту реакційної суміші видаляли, розводили метанолом, фільтрували і аналізували за допомогою РХ/МС; результати РХ/МС показали, що реакція повністю завершилась.

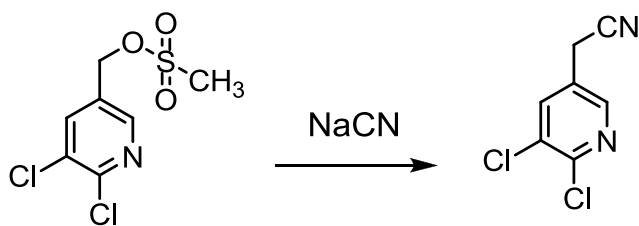
Для промотування агломерації твердих речовин і полегшення фільтрування, реакційну суміш розводили 2 л етилацетату і фільтрували при пониженому тиску для видалення твердих речовин. Одержана прозора суміш розділялась на фази. Водну частину двічі екстрагували етилацетатом (250 мл для кожної екстракції). Органічні частини об'єднували, сушили (MgSO<sub>4</sub>) і концентрували при пониженому тиску одержуючи темно-сіру тверду речовину. Тверду речовину додавали до 500 мл метанолу, обробляли знебарвленим вугіллем, кип'ятили, фільтрували гарячим через шар ЦЕЛІТУ і концентрували при пониженому тиску одержуючи сіру тверду речовину. Тверду речовину перекристалізували з хлороформу одержуючи 115 г 67a, як білу тверду речовину. Другу порцію 67a, 12,3 г, одержували концентруванням надосадкової рідини (загальний вихід 71 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,32 (м, 1H), 8,0 (м, 1H), 4,75 (т, J=6Гц, 1H), 3,65 (м, 2H).

Приклад 10A: Синтез Сполука E6  
(5,6-дихлорпіридин-3-іл)метил метансульфонат



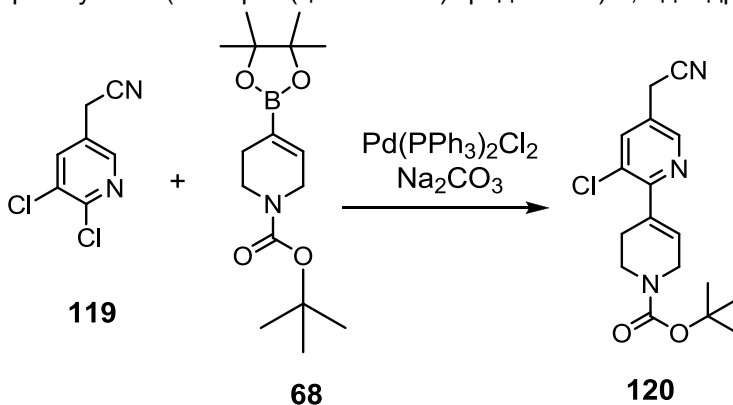
До розчину (5,6-дихлорпіридин-3-іл)метанолу (117, 5000 мг, 28,1 ммоль, Tokyo Chemical Industry Co., Tokyo, Japan) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 мл) при температурі приблизно 25 °С додавали DIEA (30,9 ммоль). Суміш охолоджували до 0 °С і по краплям протягом 15 хвилин додавали метансульфонілхлорид (MsCl, 30,9 ммоль). Після цього, реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 г. Після гасіння водою, суміш три рази екстрагували CHCl<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O (100 мл для кожної екстракції), сушили (MgSO<sub>4</sub>), і концентрували при пониженому тиску одержуючи жовте масло. Масло хроматографували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (Yamazen) використовуючи градієнт етилацетат (20 %-50 %)/н-гексан одержуючи 6360 мг 118, як жовте масло (88 % вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO) δ: 8,51 (1H, с), 8,26 (1H, с), 5,35 (2H, с), 3,32 (3H, с).

2-(5,6-дихлорпіридин-3-іл)ацетонітрил

**118****119**

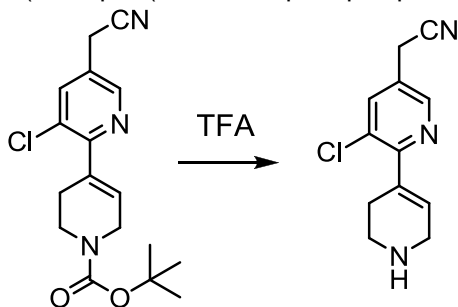
До розчину 118 (6360 мг, 24,8 ммоль) в етанолі (75 мл) при температурі приблизно 25 °С додавали розчин NaCN (32,3 ммоль) у воді (25 мл). Реакційну суміш нагрівали до 80 °С і перемішували 1 г. Після концентрування при пониженому тиску, суміш три рази екстрагували EtOAc/H<sub>2</sub>O (100 мл для кожної екстракції), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували при пониженому тиску одержуючи оранжеве масло. Масло хроматографували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (Yamazen) використовуючи градієнт етилацетат (30 %-50 %)/н-гексан одержуючи 2648 мг 119, як безбарвну тверду речовину (57 % вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО) δ: 8,42 (1H, с), 8,18 (1H, с), 4,15 (2H, с).

трет-бутил 4-(3-хлор-5-(ціанометил)піридин-2-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилат

**119****68****120**

До суміші 119 (187 мг, 1 ммоль), 68 (1 ммоль) і Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,5 ммоль) в 2/1/2 DME/EtOH/H<sub>2</sub>O (10 мл) при температурі приблизно 25 °С додавали Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,1 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 120 °С і перемішували 30 хв. Після охолодження до температури приблизно 25 °С, суміш розводили водою, три рази екстрагували CHCl<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O (30 мл для кожної екстракції), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), і концентрували при пониженому тиску одержуючи жовте масло. Масло хроматографували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (Yamazen) використовуючи градієнт етилацетат (20 %-50 %)/н-гексан одержуючи 287 мг 120, як блідо-жовте масло (86 % вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО) δ: 8,50 (1H, с), 7,95 (1H, с), 6,17 (1H, с), 4,11 (2H, с), 4,02 (2H, с), 3,54 (2H, м), 2,47 (2H, м), 1,43 (9H, с).

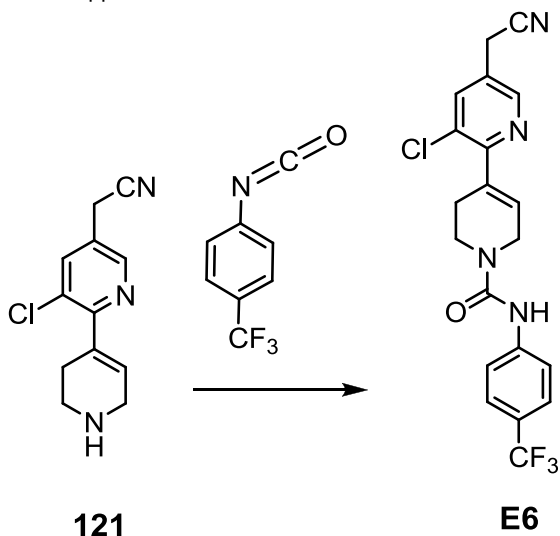
2-(5-хлор-6-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)піридин-3-іл)ацетонітрил

**120****121**

До розчину 120 (287 мг, 0,86 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 мл) при 0 °С додавали трифтороцтову кислоту (TFA, 8,6 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до температури приблизно 25 °С і перемішували 45 хв. Після концентрування при пониженому тиску, суміш нейтралізували 28 % водним аміаком, три рази екстрагували CHCl<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O (50 мл для кожної екстракції), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували при пониженому тиску одержуючи 200 мг 121, як жовте масло (>99 % вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО) δ: 8,53 (1H, с), 7,98 (1H, с), 6,12 (1H, с), 4,11 (2H, с), 3,40 (2H, с),

3,19 (1H, br), 2,90 (2H, c), 2,24 (2H, c).

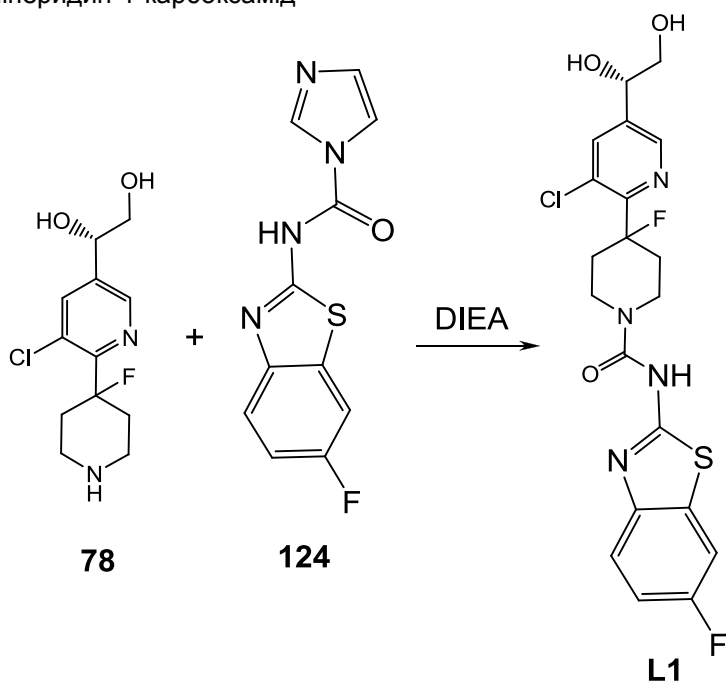
4-(3-хлор-5-(ціанометил)піридин-2-іл)-N-(4-(трифторметил)феніл)-5,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксамід



- 5 До розчину 121 (200 мг, 0,86 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7 мл) при температурі приблизно 25 °C додавали 1-ізоціанато-4-(трифторметил)бензол (0,86 ммоль, Acros Organics, Geel, Belgium). Реакційну суміш перемішували при температурі приблизно 25 °C протягом 1,5 г. Після концентрування при пониженому тиску, суміш хроматографували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (Yamazen) використовуючи градієнт  $\text{CHCl}_3$  (99 %-20 %)/MeOH одержуючи 64 мг E6 як безбарвну тверду речовину (18 % вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, ДМСО)  $\delta$ : 8,96 (1H, c), 8,52(1H, c), 7,97 (1H, c), 7,73 (1H, д,  $J=8\text{Гц}$ ), 7,60 (1H, д,  $J=8\text{Гц}$ ), 6,25 (1H, c), 4,21 (2H, c), 4,12 (2H, c), 3,70 (2H, т,  $J=8\text{Гц}$ ), 2,58 (1H, c), 2,50 (1H, c). РХ/МС (100 %, чу = 6,72 хв)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ,  $m/z$  = 420,8 (Розр: 420,1).

Приклад 10В: Синтез сполуки L1

- 15 (S)-4-(3-хлор-5-(1,2-дигідроксиетил)піридин-2-іл)-4-фтор-N-(6-фторбензо[d]тіазол-2-іл)піперидин-1-карбоксамід



- 20 У 100 мл круглодонну колбу завантажували 78 (800 мг, 2,56 ммоль) суспендовану в ДМФА (2 мл). Додавали DIEA (0,87 мл, 5,12 ммоль) і 124 (672 мг, 2,56 ммоль). Одержану Реакційну суміш перемішували при температурі приблизно 25 °C до розчинення всіх твердих речовин, приблизно 2 г. Реакційну суміш розводили водою; утворювався майже-білий осад. Осад збирали вакуумним фільтруванням. Осад промивали водою, двічі промивали ДХМ (10 мл для

кожного промивання) і сушили при пониженому тиску одержуючи 1,0 г L1 (вихід 90 %), яку потім кристалізували з EtOAc/MeOH. <sup>1</sup>H ЯМР: δ 8,35 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,35 (м, 2H), 6,98(м, 1H), 4,70 (т, 1H), 4,2 (м, 2H), 3,6 (м, 2H), 3,3 (м, 2H), 2,25 (м, 4H) м.ч.. МС (M+1): m/z = 468.

#### ПРИКЛАД 11: ДОСЛІДЖЕННЯ IN VIVO ПОПЕРЕДЖЕННЯ АБО ЛІКУВАННЯ БОЛЮ

Досліджувані тварини: У кожному експерименті використовували щурів вагою 200-260 г на початку експерименту. Щурів розбивали на групи з вільним доступом до їжі і води весь час, окрім часу, що передував пероральному введенню сполуки формули I, коли їжу не давали протягом 16 годин перед введенням. Контрольну групу використовували для порівняння з щурами, що лікуються сполукою формули I. Контрольній групі вводили носій для сполуки формули I. Об'єм носія, що вводиться контрольній групі є тим же самим, що і об'єм носія і сполуки формули I, які вводяться групі, що тестується.

Гострий біль: Для оцінки дії сполук формули I для лікування або попередження гострого болю може бути використаний тест посмикування хвоста щура. Щурів обережно тримають руками і хвіст піддають сфокусованому тепловому опроміненню в 5 см від кінця використовуючи пристрій хвостового посмикування (Model 7360, комерційно доступний від Ugo Basile, Italy). Затримку хвостового посмикування визначають як інтервал між термальним подразненням і посмикування хвоста. Тварин, що не відповідають протягом 20 секунд видаляють з пристрою хвостового посмикування і позначають як 20 секундну затримку відсмикування. Затримку посмикування хвоста вимірюють негайно перед (попереднє лікування) і 1, 3 і 5 годин після введення сполуки формули I. Дані виражають як затримку(и) посмикування хвоста і відсоток максимальної можливої дії (% ММД), тобто, 20 секунд, розраховують наступним чином:

$$\% \text{ММД} = \frac{[(\text{затримка після введення}) - (\text{затримка перед введенням})]}{(20 \text{ с затримка перед введенням})} \times 100$$

Тест посмикування хвоста щура описується в F. E. D'Amour et al., "A Method for Determining Loss of Pain Sensation," J. Pharmacol. Exp. Ther. 72:74-79 (1941).

Гострий біль також може бути оцінений шляхом вимірювання відповіді тварин на шкідливе механічне стимулювання, що визначає поріг відсмикування лапи ("ПВЛ"), як описано нижче.

Запальний біль: Для оцінки дії сполук формули I для лікування або попередження запального болю використовують модель запального болю повного ад'юванту Френдса ("ПАФ"). ПАФ-індуковане запалення задньої лапи щурів пов'язане з розвитком персистентної запальної механічної гіпералгезії і забезпечує надійне передбачення анти-гіпералгезійної дії клінічно корисних аналгетичних лікарських засобів (L. Bartho et al., "Involvement of Capsaicin-sensitive Neurones in Hyperalgesia and Enhanced Opioid Antinociception in Inflammation," Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 342:666-670 (1990)). В ліву задню лапу кожної тварини під подошву вводять 50 мкл 100 % ПАФ. Через 24 години після ін'єктування, у тварин оцінюють відповідь на шкідливе механічне стимулювання шляхом визначення ПВЛ, або шкідливе термальне стимулювання шляхом визначення ЗВЛ, як описано нижче. Щурам потім вводять одну ін'єкцію 1, 3, 10 або 30 мг/кг або сполуки формули I; 30 мг/кг контрольної сполуки, що вибирають з Целебрексу, індометацину або напроксену; або носію. Потім визначають відповідь на шкідливе механічне або термічне стимулювання на 1, 3, 5 і 24 години після введення. Відсоток усунення гіпералгезії для кожної тварини визначають як:

$$\% \text{Усунення} = \frac{[(\text{ПВЛ або ЗВЛ після введення}) - (\text{ПВЛ або ЗВЛ до введення})]}{[(\text{вихідні дані ПВЛ або ЗВЛ}) - (\text{ПВЛ або ЗВЛ до введення})]} \times 100$$

Оцінка дії сполук формули III, які досліджували розкриваючи ці сполуки, була несподівано ефективною, наприклад, сполуки формули III значно знижують ПАФ-викликану теплову гіпералгезію, х значенням ED<sub>50</sub> від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 10 мг/кг та максимальний процент усунення дорівнює від приблизно 50 % до приблизно 100 %. Наприклад, для сполуки D2 значення ED<sub>50</sub> для усунення теплової гіпералгезії становив 0,95 мг/кг на 3 годину після введення та 1,63 мг/кг на 5 годину після введення D2. Окрім цього, максимальний процент усунення теплової гіпералгезії становив 78,7 % на 5 годину після введення D2.

Невропатичний біль: Для оцінки дії сполук формули I при лікуванні або попередженні невропатичного болю може бути використана модель Сельтцера або модель Чанга.

В моделі Сельтцера, використовують модель невропатичного болю за допомогою часткової лігатури сідничного нерву для продукування невропатичної гіпералгезії у щурів (Z. Seltzer et al., "A Novel Behavioral Model of Neuropathic Pain Disorders Produced in Rats by Partial Sciatic Nerve

Injury," Pain 43:205-218 (1990)). Часткове лігування лівої частини сідничного нерву проводили використовуючи анестезію за допомогою інгаляції ізофлуран/О<sub>2</sub>. Після проведення анестезії, ліве стегно щурів обривали і сідничний нерв звільняли через маленький надріз і обережно розсовували оточуючі з'єднувальні тканини в місці найближчому трокантеру тільки периферичну до точки, в якій розгалужується загальний сідничний нерв півсухожильного нерву заднього біцепсу. Шовковою ниткою 7-0 оплутували нерв використовуючи 3/8 зігнутою обернено обрізану мініголку і компактно лігували для того щоб 1/3 - 1/2 товщини спинного нерву утримувалось лігатурою. Рану закривали одним м'язовим швом (4-0 нейлон (Vicryl)) і хірургічним клеєм Vetbond. Після операції, площину рани обпилювали порошком антибіотику. Фіктивнооброблених щурів піддавали ідентичній хірургічній процедурі, за винятком того, що з сідничним нервом не маніпулювали. Після операції, тварин зважували і поміщали на теплу подушку до їх відновлення після анестезії. Тварин потім повертали до їх кліток до початку аналізу поведінки. Тварину оцінювали по відповіді на шкідливе механічне стимулювання шляхом визначення ПВЛ, як описано нижче, перед хірургічним втручанням (базис), потім безпосередньо перед і через 1, 3 і 5 годин після введення лікарського засобу в ліву задню лапу тварини. Відсоток усунення невропатичної гіпералгезії визначали наступним чином:

$$\% \text{ Усунення} = \frac{[(\text{ПВЛ після введення}) - (\text{ПВЛ перед введенням})]}{[(\text{ПВЛ базова}) - (\text{ПВЛ перед введенням})]} \times 100$$

В моделі Чанга, використовують модель невропатичного болю шляхом накладання лігатури на спинний нерв для продукування механічної гіпералгезії, термальної гіпералгезії і тактильної алодинії у щурів. Операцію проводили використовуючи анестезію за допомогою інгаляції ізофлуран/О<sub>2</sub>. Після початку дії анестезії робили 3 см надріз і ліві параспинальні м'язи відокремлювали від шиповидного процесу рівнів L<sub>4</sub>-S<sub>2</sub>. L<sub>6</sub> поперечний процес обережно видаляли використовуючи пару маленьких кусачок для візуального ідентифікування L<sub>4</sub>-L<sub>6</sub> спинних нервів. Лівий L<sub>5</sub> (або L<sub>5</sub> і L<sub>6</sub>) спинний нерв(и) ізолювали і щільно лігували шовковою ниткою. Упевнювались у повному гемостазі і рану зашивали використовуючи нитки, що не абсорбуються, такі як нейлонові нитки або скрипки із нержавіючої сталі. Фіктивнооброблених щурів піддавали ідентичній хірургічній процедурі, за винятком того, що з спинним нервом не маніпулювали. Після операції тварин зважували, підшкірно вводили салін або лактат, площу рани обпорошували антибіотиком і їх тримали на теплій подушці до їх відновлення після анестезії. Тварин потім повертали до їх кліток до початку аналізу поведінки. Тварину оцінювали по відповіді на шкідливе механічне стимулювання шляхом визначення ПВЛ, як описано нижче, перед хірургічним втручанням (базис), потім безпосередньо перед і після 1, 3 і 5 години після введення сполуки формули I в ліву задню лапу тварини. Тварину також можна оцінити по відповіді на шкідливе термальне стимулювання або тактильній алодинії, як описується нижче. Модель Чанга невропатичного болю описується S. H. Kim, "An Experimental Model for Peripheral Neuropathy Produced by Segmental Spinal Nerve Ligation in the Rat," Pain 50(3):355-363 (1992).

Відповідь на механічне стимулювання як оцінка механічної гіпералгезії: Стискання лапи може бути використано для оцінки механічної гіпералгезії. Для цього дослідження, поріг відсмикування задньої лапи (ПВЛ) для шкідливого механічного стимулювання визначали використовуючи аналгезиметр (Model 7200, комерційно доступний від Ugo Basile of Italy) як описано C. Stein, "Unilateral Inflammation of the Hindpaw in Rats as a Model of Prolonged Noxious Stimulation: Alterations in Behavior and Nociceptive Thresholds," Pharmacology Biochemistry and Behavior 31:451-455 (1988). Максимальна вага, що може бути прикладена на задню лапу становить 250 г і кінцева точка береться як повне відсмикування лапи. ПВЛ визначають для кожного щура в кожний момент часу і тільки тестують вражену (іспилатеральну) лапу.

Відповідь на термальне стимулювання як оцінка термальної гіпералгезії: Підшовний тест може бути використаний для оцінки термальної гіпералгезії. Для цього тесту, визначають затримку відсмикування задньої лапи (ЗВЛ) при шкідливому термальному стимулюванні використовуючи підшовний апарат (комерційно доступний від Ugo Basile, Italy) слідує методиці описаній K. Hargreaves et al., "A New and Sensitive Method for Measuring Thermal Nociception in Cutaneous Hyperalgesia," Pain 32(1):77-88 (1988). Максимальний час дії становить 32 секунди для усунення можливості ушкодження тканини і будь-яких направленою відсмикування лапи від узятого джерела тепла як кінцеву точку. Визначали три відсмикування для кожної точки часу і усереднювали. Тестували тільки вражену (іспилатеральну) лапу.

Оцінка тактильної алодинії: Для оцінки тактильної алодинії, щурів поміщали в прозорі плексигласові відсіки з сітчастим дном і дозволяли привикнути протягом, принаймні, 15 хвилин. Після привикання, ряд моноволокон вон Фрея під'єднували до поверхні підшви лівої

(прооперованої) ноги кожного щура. Ряд моноволокон вон Фрея включає шість моноволокон із діаметром, що збільшується, з найменшим діаметром волокна позначеним одиницею. Проводили п'ять дослідів з кожним волокном з кожним окремим дослідом через приблизно 2 хвилини. Кожен дослід тривав протягом 4-8 секунд або до ноцицептивної поведінки відсмикування. Здригування, відсмикування лапи або облизування лапи розглядалися як ноцицептивні відповіді поведінки.

Дослідження капсаїцин-викликаного тертя ока: Для оцінки впливу сполук формули I на TRPV1 рецептор-опосередкований біль, застосовували дослідження капсаїцин-викликаного протирання ока (N.R. Gavva et al., "AMG 9810 [(E)-3-(4-t-Butylphenyl)-N-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)acrylamide], a Novel Vanilloid Receptor 1 (TRPV1) Antagonist with Antihyperalgesic Properties", J. Pharmacol. Exp. Ther. 313:474-484 (2005)). дослідження капсаїцин-викликаного протирання ока є надійним дослідженням з високою пропускну здатністю впливу TRPV1 антагоністів. Щурам одноразово робили ін'єкції по 1, 3, 10 або 30 мг/кг або сполуки формули I; 30 мг/кг контролю вибраного з цебребресу, індометацину або напроксену; або носію. На 1, 3 або 5 годину після введення ліків, 3 мкл 100 мкМ розчину капсаїцину (у 10 % EtOH/PBS) впливали краплями у одне око кожної тварини за допомогою піпетки. Кількість рухів передньою лапою (торкань або втирань ока обробленого капсаїцином) підраховували протягом 2 хвилин після закрапування капсаїцину в око.

Оцінка дії сполук формули III, які досліджували розкриваючи ці сполуки, була несподівано ефективною, наприклад, сполуки формули III дозо-залежно знижували кількість капсаїцин-викликаного торкання ока з приблизно 25 % до приблизно 100 % після його введення у порівнянні зі значення до введення. Наприклад, для сполуки N1 кількість торкання до ока зменшилась від 1 до 3 після введення N1 по відношенню до значення торкання ока до введення, яке становило 24. Зокрема, значення торкання ока становило 3 через 1 годину після введення N1 (87,5 % зменшення), 1 через три години після введення (96 % зменшення), та 2 через 5 годин після введення N1 (92 % зменшення).

#### ПРИКЛАД 12: ЗВ'ЯЗУВАННЯ СПОЛУК ФОРМУЛИ I З TRPV1

Способи дослідження сполук здатних інгібувати BP1 добре відомі середньому спеціалісту в цій галузі, наприклад, ці способи описуються в патенті US 6,239,267, Duckworth et al.; в патенті US 6,406,908, McIntyre et al.; або в патенті US 6,335,180, Julius et al. Результати цих досліджень демонструють, що сполуки формули I зв'язують та модулюють активність TRPV1.

#### ПРОТОКОЛ 1

##### Клонування TRPV1 людини:

Використовували РНК спинного мозку людини (комерційно доступна від Clontech, Palo Alto, CA.). Зворотну транскрипцію проводили на 1,0 мкг загальної РНК використовуючи зворотню транскриптазу Thermoscript Reverse Transcriptase (комерційно доступну від Invitrogen, Carlsbad, CA) і оліго dT праймери, які більш детально описані в описі продукту. Реакції зворотної транскрипції інкубували при 55 °C протягом 1 г, інактивували нагріванням при 85 °C протягом 5 хв. і РНазу Н-обробляли при 37 °C протягом 20 хв.

кДНК послідовність TRPV1 людини одержували порівнюючи геномну послідовність людини, до анотації, з відомою послідовністю щура. Послідовності інтрону видаляли і фланкуючі екзонні послідовності приєднували до згенерованої гіпотетичної кДНК людини. Фланкуючі праймери кодувального регіону TRPV1 людини позначають наступним чином: прямий праймер, GAAGATCTTCGCTGGTTGCACACTGGGCCACA (SEQ ID No: 1); та зворотній праймер, GAAGATCTTCGGGGACAGTGACGGTTGGATGT (SEQ ID No: 2).

ПЛР TRPV1 проводили на одній десятій оберненої транскрипційної реакційної суміші використовуючи полімерази подовження матриці і буфер 2 в кінцевому об'ємі 50 мкл згідно з інструкціями виробника (Roche Applied Sciences, Indianapolis, Ind.). Після денатурації при 94 °C протягом 2 хв проводили ПЛР ампліфікацію з 25 циклами при 94 °C протягом 15 сек., 58 °C протягом 30 сек і 68 °C протягом 3 хв з наступним кінцевим інкубуванням при 72 °C протягом 7 хв. до повної ампліфікації. ПЛР продукт ~2,8 kb відокремлювали на гелі використовуючи 1,0 % агарозу, Тріс-ацетатний гель, що містить 1,6 мкг/мл кристалічного фіолетового і очищали використовуючи набір S.N.A.P. УФ-вільного гелю очищення (комерційно доступний від Invitrogen). TRPV1 ПЛР продукт клонували в pIND/V5-His-ТОРО векторі (комерційно доступний від Invitrogen) згідно з інструкцією виробника з метою отримання TRPV1-pIND. Одержання ДНК, дигенерування рестрекційними ферментами і визначення послідовності підготовленої ДНК проводили згідно з стандартними протоколами. Визначення непроцесованої послідовності підтверджували ідентичність TRPV1 людини.

##### Генерування індукційних ліній клітин:

Якщо не вказано інше, культурально-клітинні реагенти одержували від Life Technologies,

Rockville, Md. HEK293-EcR клітин, що експресують рецептор екдизону (комерційно доступний від Invitrogen), культивували в середовищі для вирощування (середовище Ігла модифіковане Дульбекко, яке містить 10 % сироватки ембріону теляти (комерційно доступний від HYCLONE, Logan, UT), 1×пеніцилін/трептоміцин, 1×глутамін, 1 мМ пірувату натрію і 400 мкг/мл зеоцину (комерційно доступний від Invitrogen)). TRPV1-pIND конструкти трансфікували в лінію клітин HEK293-EcR використовуючи трансфекційний реагент Фугене (комерційно доступний від Roche Applied Sciences, Basel, Switzerland). Через 48 г, клітини переносили до середовища відбору (середовище для вирощування, що містить 300 мкг/мл G418 (комерційно доступний від Invitrogen)). Приблизно через 3 тижні, колонії стійкі до Зеоцин/G418 відокремлювали і розмножували. Для ідентифікування функціональних клонів, колонії переносили на 96-луночний планшет і індукували експресію протягом 48 г, використовуючи середовище відбору, доповнене 5 мкМ понастерону А ("PonA") (комерційно доступний від Invitrogen). В день дослідження, клітини доповнювали Fluo-4 (кальцій-чутливий барвник, що є комерційно доступним від Molecular Probes, Eugene, OR.) і вимірювали CAP-медіований кальцієвий приток, використовуючи планшетний зчитувач флюорометричних відбитків ("FLIPR"), як описується нижче. Функціональні клони досліджували повторно, розмножували і заморожували для зберігання.

pH-основане дослідження:

За два дні до проведення цього дослідження, клітини висівали на полі-D-лізин-покриті 96-луночні чорні планшети з прозорим дном (комерційно доступні від Becton-Dickinson) 75000 клітин/лунку в середовищі вирощування, що містить 5 мкМ PonA (комерційно доступний від Invitrogen) для індукування експресії TRPV1. В день дослідження, планшети промивали 0,2 мл 1× збалансованого сольового розчину Ханка (комерційно доступний від Life Technologies), що містить 1,6 мМ CaCl<sub>2</sub> і 20 мМ HEPES, pH 7,4 ("промивний буфер"), і доповнювали використовуючи 0,1 мл промивного буферу, що містить Fluo-4 (кінцева концентрація 3 мкМ, комерційно доступний від Molecular Probes). Через 1 г, клітини двічі промивали 0,2 мл промивного буферу і ресуспендували в 0,05 мл 1× збалансованого сольового розчину Ханка (комерційно доступний від Life Technologies), що містить 3,5 мМ CaCl<sub>2</sub> і 10 мМ цитрату, pH 7,4 ("буфер дослідження"). Планшети потім переносили до FLIPR для дослідження. Тестову сполуку розводили в буфері дослідження і 50 мкл одержаного розчину додавали до планшетів з клітинами і за розчином спостерігали протягом двох хвилин. Кінцева концентрація тестової сполуки знаходилась в інтервалі від приблизно 50 пМ до приблизно 3 мкМ. Потім до кожної лунки додавали забуферений агоніст (промивний буфер титрований 1N HCl до одержання розчину, що має pH 5,5, коли змішується 1:1 з буфером дослідження) (0,1 мл) і планшети інкубували ще 1 хвилину. Знімали дані протягом всього часу і аналізували використовуючи Excel і Graph Pad Prism для визначення IC<sub>50</sub>.

Капсаїцин-основане дослідження:

За два дні до проведення цього дослідження, клітини висівали на полі-D-лізин-покриті 96-луночні чорні планшети з прозорим дном (50000 клітин/лунку) в середовищі вирощування, що містить 5 мкМ PonA (комерційно доступний від Invitrogen) для індукування експресії TRPV1. В день дослідження, планшети промивали 0,2 мл 1× збалансованого сольового розчину Ханка (комерційно доступний від Life Technologies), що містить 1 мМ CaCl<sub>2</sub> і 20 мМ HEPES, pH 7,4, і клітини доповнювали використовуючи 0,1 мл промивного буферу, що містить Fluo-4 (кінцева концентрація 3 мкМ). Через 1 г, клітини двічі промивали 0,2 мл промивного буферу і ресуспендували в 0,1 мл промивного буферу. Планшети потім переносили до FLIPR для дослідження. 50 мкл тестової сполуки розведеної буфером дослідження (1× збалансований сольовий розчин Ханка, що містить 1 мМ CaCl<sub>2</sub> та 20 мМ HEPES, pH 7,4) додавали до клітин планшетів і інкубували протягом 2 хв. Кінцева концентрація сполуки знаходилась в інтервалі від приблизно 50 пМ до приблизно 3 мкМ. TRPV1 людини активували додаючи 50 мкл капсаїцину (400 нМ) і планшети інкубували ще протягом 3 хв. Знімали дані протягом всього часу і аналізували використовуючи Excel і Graph Pad Prism для визначення IC<sub>50</sub>.

## ПРОТОКОЛ 2

Для Протоколу 2, використовували лінію клітин яєчників китайського хом'ячка (CHO), яку конструювали зі значною експресією людського рекомбінантного TRPV1 (TRPV1/CHO клітини). Лінію клітин TRPV1/CHO одержували як описано нижче.

Клонування TRPV1 людини:

кДНК рецептора TRPV1 людини (hTRPV1) ампліфікували за допомогою ПЛР (KOD-Плюс ДНК полімераза, ToYoBo, Japan) з бібліотеки кДНК людського мозку (BioChain), використовуючи праймери , які оточують повну hTRPV1 відкриту рамку зчитування (з 5'-GGATCCAGCAAGGATGAAGAAATGG (SEQ ID NO:3), та зворотньо 5'-TGTCTGCGTGACGTCTCACTTCT (SEQ ID NO:4)). Отримані продукти ПЛР очищали від

агарозних гелей використовуючи набір для очищення Gel Band Purification Kit (GE Healthcare Bioscience) та субклонували у pCR-Blunt вектор (Invitrogen). Клоновану кДНК повністю синтезували використовуючи флуоресцентний фарбник-термінаторний реагент (BigDye Terminator ver3.1 Cycle Sequencing Kit, Applied Biosystems) та ABI Prism 3100 генетичний

аналізатор (Applied Biosystems). pCR-Blunt вектор, який містить hTRPV1 кДНК, розщепляли за допомогою рестрикції з EcoR1. Фрагмент рестрикції субклонували у вектор експресії pcDNA3.1(-) (Invitrogen) та назвали pcDNA3.1(-)-hVR1 плазміда. Послідовність кДНК, яка кодує TRPV1, є доступною у банку генів під номером AJ277028.

Генерування TRPV1/CHO лінії клітин:

CHO-K1 клітини витримували у ростовому середовищі, яке складається з  $\alpha$ -MEM, 10 % FBS (Hyclone), та змішаного розчину 100 IU/мл пеніциліну – 100 мкг/мл стрептоміцину (Nacalai Tesque, Japan), при 37 °C у середовищі з вологістю повітря 95 % та 5 % CO<sub>2</sub>. Клітини трансфекували pcDNA3.1(-)-hVR1 плазмідом, використовуючи FuGENE6 (Roche) згідно з протококом виготовлення. Через 24 г після трансфекції відбирали неоміцин-резистентні клітини, використовуючи 1 мг/мл G418 (Nacalai Tesque). Через 2 тижні відбирали індивідуальні колонії, вирощували та перевіряли на експресію hTRPV1 у дослідженні капсаїцин-викликаного притоку Ca<sup>2+</sup> (дивитись нижче) з FLIPR (Molecular Devices). Відбирали клон з найбільшою відповіддю Ca<sup>2+</sup> на капсаїцин та повторно клонували за такою ж процедурою. Клітини, які експресували hTRPV1, культивували у ростовому середовищі доповненому 1 мг/мл G418. Через приблизно 1 місяць стабільну експресію функціональних TRPV1 рецепторів вибраних ліній клітин підтверджували за допомогою обоснування відповіді Ca<sup>2+</sup> з або без капсаєпіну (Sigma, при 1 нМ–10 мкМ) у дослідженні капсаїцину.

Дослідження капсаїцин-викликаного притоку Ca<sup>2+</sup> для відбору клітин:

Наступне дослідження здійснювали для ідентифікації клітин з експресією hTRPV1. CHO-K1 клітини, трансфected pcDNA3.1(-)-hVR1 плазмідом, сіяли на 384-лункові чорні з прозорим дном планшети (Corning) та культивували у ростовому середовищі (дивитись вище) протягом 1 дня. Через день після експерименту, культуральне середовище заміняли буфером для дослідження (20 мМ HEPES, 137 мМ NaCl, 2,7 мМ KCl, 0,9 мМ MgCl<sub>2</sub>, 5,0 мМ CaCl<sub>2</sub>, 5,6 мМ D-глюкоза, 2,5 мМ пробенецид, pH 7,4), який містив 4 мкМ Fluo-3-AM (Dojin, Japan). Після інкубації при 37 °C протягом 1 години, кожну лунку промивали тричі буфером для дослідження, використовуючи пристрій для миття для планшет EMBLA 384 (Molecular Devices) та заповнювали буфером для дослідження. Планшети інкубували при температурі приблизно 25 °C протягом 10 хв. Після цього, планшети вставляли у FLIPR, та додавали 1,5 мкМ розчину капсаїцину (Sigma), виготовленого у буфері для дослідження, до кожної лунки (кінцева концентрація становила 500 нМ). Клітинну відповідь спостерігали протягом 5 хв.

Культура клітин:

1. Середовище для культури клітин

1. Alpha-MEM (Gibco, CAT: 12561-056, LOT: 1285752): 450 мл.

2. Сироватка ембріону теля (FBS), ін активована теплом (Gibco, CAT: 16140-071, LOT: 1276457): 50 мл.

3. HEPES забуферений готовий розчин, 1М (Gibco, CAT: 15630-080): 10 мл (кінцева 20 мМ).

4. Генетицин, готовий 50 мг/мл (Gibco, CAT: 10135-035): 10 мл (кінцева 1 мг/мл).

5. Змішаний антиміотичний антибіотичний розчин, 100× готовий (Nacalai Tesque, Japan, CAT: 02892-54): 5 мл.

Вищенаведені компоненти 1-5 змішували у вказаних кількостях та зберігали при 4 °C. Середовище для культур клітин нагрівали до приблизно 37 °C перед застосуванням. Необов'язково, компонент 5 заміщають розчином пеніцилін-стрептоміцин (наприклад, Gibco 15140-122 або Sigma P-0781).

2. Розтавання клітин

TRPV1/CHO клітини заморожували у Cellbanker™ (Juji-Field INC, Japan, CAT: BLC-1) та зберігали при -80 °C. Використовували оптимізований розчин для кріоконсервації, який містив диметилсульфоксид та FBS.

Пробірки, які містили TRPV1/CHO клітини зберігали при -80 °C. Після видалення з -80 °C, пробірки відразу ж переміщали у водяну баню 37 °C для розтавання протягом 1-2 хв. Після повного розтавання вміст пробірок (1 мл/пробірку) переміщали у стерильні пробірки для дослідження об'ємом 15 мл та повільно додавали 9 мл теплового культурального середовища. Досліджувані пробірки центрифугували при 1000 об./хв. протягом 4 хв. при температурі приблизно 25 °C. Супернатант видаляли та осад ре суспендували у 10 мл культурального середовища. Суспензію клітин поміщали у стерильні пластикові колби площиною 75 см<sup>2</sup> та інкубували при вологості повітря 5 % CO<sub>2</sub>/95 % при 37 °C. Для оцінки життєздатності клітини

перевіряли візуально та/або підраховували, починаючи з приблизно 1 години після інкубуванні.

### 3. Пасирування клітин

Клітини у колбі були близькі до злиття під час пасирування. Культуральне середовище видаляли з колби з культурою та додавали 10 мл стерильного PBS(-) та колбу повільно струшували. PBS видаляли з колби та додавали 2 мл розчину трипсин /EDTA (0,05 % трипсин з EDTA-4Na; Gibco, CAT: 25300-054) та колбу повільно струшували. Колбу інкубували при 37 °C протягом приблизно 2 хв. Після цього повільно додавали 8 мл культурального середовища та колбу струшували щоб впевнитись, що всі клітини знаходяться у розчині. Суспензію клітин після цього переносили до стерильної пластикової пробірки об'ємом 15 або 50 мл, центрифугували при 1,000 об./хв. протягом 4 хвилин при температурі приблизно 25 °C. Супернатант видаляли та залишок ресуспендували у 5 мл культурального середовища. Клітини підраховували, використовуючи гемоцитометр Burkert-Turk.

Клітини сіяли у стерильну пластикову колбу 75 см<sup>2</sup> у 0,8 x 10<sup>5</sup> клітин/мл протягом 72 г та інкубували при вологості повітря 5 % CO<sub>2</sub>/95 % при 37 °C.

### 4. Заморожування клітин

Процедура до визначення кількості клітин була такою ж як у частині пасирування клітин вище. Після цього, суспензію клітин центрифугували при 1,000 об./хв. протягом 4 хв. при температурі приблизно 25 °C. Супернатант видаляли та залишок ресуспендували у розчині Cellbanker™ до досягнення кінцевої концентрації від 5 x 10<sup>5</sup> до 5 x 10<sup>6</sup> клітин/мл. Суспензію клітин переносили у відповідно помічені кріопробірки об'ємом 1 мл та потім поміщали у холодильник при -80 °C.

Дослідження на основі pH:

Наступне дослідження здійснювали для визначення концентрації сірчаної кислоти, яка збільшить pH, що викличе Ca<sup>2+</sup> відповідь оптимальну для тестових сполук для їх впливу на TRPV1.

#### 1. Клітини

TRPV1/CHO клітини сіяли на 96-лункові чорні планшети з прозорим дном (Nunc) густиною 1-2 x 10<sup>4</sup> клітин/лунку та вирощували у 100 мкл культурального середовища (альфа-MEM доповнене 10 % FBS, 20 mM HEPES, 1 мг/мл генетицином та 1 % готовим розчином суміші антибіотику-ентиміотику) протягом 1-2 днів перед експериментом.

#### 2. Визначення чутливості до pH та дози агоніста

##### 2.1. Розчин агоніста

Одержували різні розчини агоніста з різними концентраціями сірчаної кислоти від 15 mM до 18 mM (дивіться Фігуру 1) шляхом розведення 1M сірчаної кислоти відміряним буфером. Вибірало різні концентрації сірчаної кислоти в розчинах агоніста так, що 1:4 розведення буде давати кінцеву концентрації сірчаної кислоти від 3,0 mM до 3,6 mM, відповідно, як показано на Фігурі 1.

##### 2.2. Дослідження

pH залежні Ca<sup>2+</sup> відповіді в TRPV1/CHO клітинах вирощених в 96-лунковому планшеті показані на Фігурі 2. Зокрема, приток Ca<sup>2+</sup> в TRPV1/CHO клітини у відповідь на зниження pH, як виміряно за допомогою Fura-2 AM флуоресценції, показаний на Фігурі 2. Клітини стимулювали використовуючи 3,0 mM (номер лунки B1-6), 3,1 mM (C1-6), 3,2 mM (D1-6), 3,3 mM (E1-6), 3,4 mM (F1-6), 3,5 mM (G1-6) або 3,6 mM (H1-6) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> або pH 7,2 виміряний буфер без H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (A1-6) (Фігура 2).

(1) Культуральне середовище видаляли використовуючи 8-канальну піпетку (Rainin, USA) з 96-лункового планшета і лунки наповнювали 100 мкл навантажувальний буфер (20 mM HEPES, 115 mM NaCl, 5,4 mM KCl, 0,8 mM MgCl<sub>2</sub>, 1,8 mM CaCl<sub>2</sub>, 13,8 mM D-глюкоза, 2,5 mM пробенецид, pH 7,4), що містить 5 мкМ Fura-2 AM (Dojin, Japan).

(2) 96-лунковий планшет інкубували при 37 °C протягом 45 хв.

(3) Навантажувальний буфер видаляли з кожної лунки. Клітини потім двічі промивали 150 мкл вимірювального буферу (20 mM HEPES, 115 mM NaCl, 5,4 mM KCl, 0,8 mM MgCl<sub>2</sub>, 5,0 mM CaCl<sub>2</sub>, 13,8 mM D-глюкози, 0,1 % BSA, pH 7,4) (без пробенециду). Лунки потім наповнювали 80 мкл вимірювального буферу.

(4) Після інкубування при 4 °C протягом 15 в, 96-лунковий планшет переносили до FDSS-3000 (Hamamatsu Photonics, Japan).

(5) Контролювали інтенсивність флуоресценції Fura-2 при довжині хвилі 340 нм і при 380 нм, відповідно, з частотою 0.5 Гц протягом 240 секунд. Після того як 16 разів знимали базові показання (32 сек), 20 мкл розчину агоніста додавали до кожної лунки. Кінцевий об'єм складає 100 мкл/лунку.

(6) Співвідношення інтенсивності флуоресценції стосується інтенсивності флуоресценції при

340 нм та інтенсивності флуоресценції при 380 нм у певному часі. Базовим показанням було середнє значення інтенсивності флуоресценції, знятої за 16 раз до додавання розчину агоніста. Максимальною відповіддю вважали найбільшу інтенсивність флуоресценції протягом 60 разів зняття показань після додавання розчину агоніста.

5 (7) Максимальні сигнальні співвідношення кожної лунки розраховували як данні отримані за допомогою програми аналізу FDSS-3000. Данні аналізували використовуючи програмне забезпечення Excel (Microsoft) та XLfit (idbs).

### 2.3. Визначення pH

10 Після спостереження  $\text{Ca}^{2+}$  відповіді, буфер кожної лінії (50 мкл/лунку, 8–20 лунка/планшета) збирали та вимірювали значення pH використовуючи портативний pH-метр (Shindengen, Japan).

Як показано на Фігурі 2,  $\text{Ca}^{2+}$  відповідь у лініях D та E мала середнє значення та тому оптимальне для дослідження впливу сполук на TRPV1 кальцієві канали. Кінцеві концентрації сірчаної кислоти у лунках цих ліній 3,2 мМ та 3,3 мМ, відповідно. Цю кінцеву концентрацію сірчаної кислоти отримували використовуючи розчини агоніста з 16,0 мМ та 16,5 мМ  
15 концентраціями сірчаної кислоти, відповідно (лінія D та E на Фігурі 1). Значення pH отримане при використанні цих концентрацій сірчаної кислоти становило 5,0 -5,1.

Таким чином, розчини агоніста з 16,0 мМ та 16,5 мМ концентраціями сірчаної кислоти, відповідно, (лінії D та E на Фігурі 1) вибирали в експериментах, описаних нижче у секції 3.

### 3. Аналіз pH

20 3.1. Агоніст

Два різних розчини агоніста з різними концентраціями  $\text{H}_2\text{SO}_4$  застосовували для аналізу pH (Фігура 3A). Для половини 96-лункового планшета використовували один розчин агоніста, для іншої половини інший розчин агоніста. Розчини агоніста отримували шляхом розведення сірчаної кислоти ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 1М) буфером для вимірювання. Концентрації для двох розчинів  
25 агоніста визначали як описано вище у секції 2 Протоколу 2.

Концентрації сірчаної кислоти між двома розчинами агоніста відрізнялись на 0,5 мМ. У експерименті описаному у Секції 2 Протоколу 2, концентрації сірчаної кислоти у розчинах агоністів становили 16 мМ та 16,5 мМ, відповідно. Після розведення 1:4 розчинів агоніста, кінцева концентрація сірчаної кислоти становила 3,2 мМ та 3,3 мМ, відповідно. Отримане  
30 значення pH становило 5,0 – 5,1.

### 3.2. Досліджувані сполуки

Досліджувані сполуки розчиняли у DMSO, щоб отримати готові 1 мМ розчини. Готові розчини потім розводили використовуючи DMSO у 1:3 серійних розведеннях 6 разів (1000 мкМ, 250 мкМ, 62,5 мкМ, 15,625 мкМ, 3,9062 мкМ та 0,977 мкМ). Таким чином отримані розчини  
35 розводили буфером для вимірювання (1:100) як 10× готові серійні розведення DMSO 1 %. 10 мкл 10× додавали у кожну лунку на стадії 3.3.(4) Протоколу 2. Таким чином, кінцеві концентрації антагоністів знаходяться в діапазоні 1000-0,977 нМ які містять 0,1 % DMSO (Фігура 3B).

### 3.3. Дослідження

40 Стадії (1) та (2) цього дослідження були такими ж як стадії 2.2.(1) та 2.2.(2) Протоколу 2, відповідно.

(3) Клітини двічі промивали 150 мкл буферу для вимірювання (описаного у 2.2.(3) Протоколу 2, без пробенециду). Лунки потім повторно заповнювали 70 мкл буфера для вимірювання.

45 (4) Кожні 10 мкл буфера для вимірювання або 10 мкл 10× серійного розведення дослідженої сполуки (описаній у 3.2. вище) наносили на кожну лунку. Зазвичай, досліджували тільки одну тестову сполуку на 96-лунковому планшеті. Кількість повторів на 96-лунковий планшет для певного антагоніста при певній концентрації становила 7 x 2, з огляду на те, що використовували дві різні концентрації сірчаної кислоти на 96-лунковий планшет (N = 7 x 2)(Фігура 3).

Стадія (5) була такою ж як 2.2.(4) вище.

50 (6) Інтенсивність флуоресценції Fura-2 вимірювали як описано у 2.2.(5) вище. Після 16 разового зняття базових показань, 20 мкл розчину агоніста (буфер для вимірювання титрований  $\text{H}_2\text{SO}_4$  до досягнення pH 5,0 – 5,1 при змішуванні 1:4 з буфером для вимірювання, який містить тестову сполуку) додавали до кожної лунки (кінцевий об'єм 100 мкл/лунку).

Стадії (7) та (8) описані у 2.2.(6) та 2.2.(7) вище, відповідно.

55 3.4. перевірка pH

(1) Значення pH буферу у лунках A1 → H1 та A7 → H7 (повздовж; Фігура 3) вимірювали один за одним використовуючи портативний pH метр.

(2) Коли у лунці підтверджували значення pH 5,0 або 5,1, наступні 5 лунок справа від неї вимірювали одну за одною.

60 (3) Для розрахунку  $\text{IC}_{50}$ , використовували тільки данні з лунок зі значенням pH 5,0-5,1.

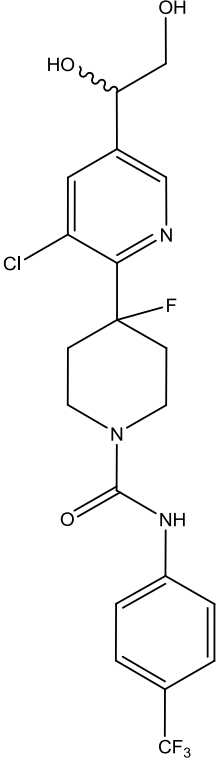
Кількість лунок досліджених на їх рівень pH різнилось серед планшетів (приблизно 16 – 60 лунок/планшет). Кількість залежала від результатів 3.4.(1) вище та  $\text{Ca}^{2+}$  відповідей.

Капсаїцин-основане дослідження:

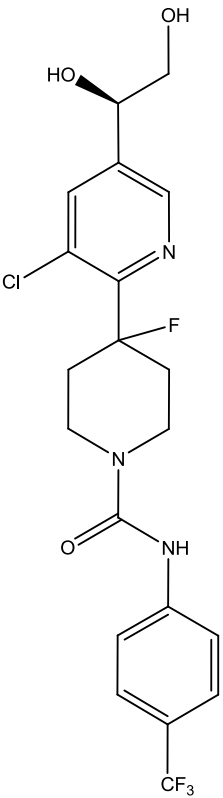
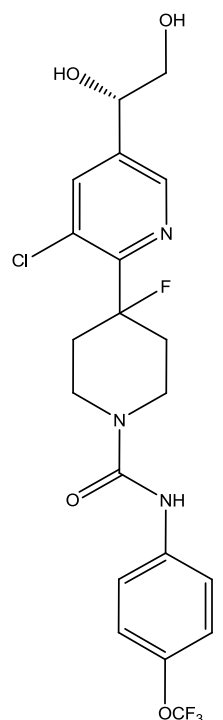
Через день після дослідження, TRPV1/CHO клітини сіяли на 96-луночні чорні планшети з прозорим дном (20,000 клітин/лунку) в середовищі вирощування. Через день після експерименту, клітини промивали 0,2 мл 1x збалансованого сольового розчину Ханка (Life Technologies), який містив 1,6 mM  $\text{CaCl}_2$  та 20 mM HEPES, pH 7,4 ("буфер для промивання"). Клітини доповнювали інкубуючи використовуючи 0,1 мл промивного буферу, що містить Fluo-4 (кінцева концентрація 3 мкМ). Через 1 г, клітини двічі промивали 0,2 мл промивного буферу і ресуспендували в 0,1 мл промивного буферу. Після цього планшети переміщали у планшет-рідер Fluorescence Imaging Plate Reader (Molecular Devices). Інтенсивність флуоресценції вимірювали протягом 15 сек. для встановлення базової лінії. Після цього, тестові сполуки розведені у буфері для дослідження (1x збалансованого сольового розчину Ханка, який містив 1 mM  $\text{CaCl}_2$  та 20 mM HEPES, pH 7,4), які містять 1 % ДМСО додавали до планшету з клітинами та флуоресценцію вимірювали протягом 2 хвилин. Кінцеву концентрацію сполуки встановлювали в діапазоні від 100 мкМ до 1,5625 мкМ. У разі, коли тестова сполука була особливо сильним антагоністом, кінцеву концентрацію сполуки встановлювали в діапазоні від 10 мкМ до 1,5625 нМ. Після цього активували людський TRPV1 шляхом додавання 50 мкл капсаїцину (100 нМ кінцева концентрація) та планшети інкубували протягом додаткових 3 хв. Данні збирали протягом всього дослідження та аналізували використовуючи Excel та формулу підбору кривої GraphPad Prism.

Результати дослідження Протоколу 2 показані на Таблиці I., яка демонструє, що багато сполук формули проявляють значний вплив. Данні  $\text{IC}_{50}$  наведені у Таблиці I показані як середнє  $\pm$  стандартна похибка середнього; кількість проб для кожного дослідження наведені у ввідній частині.

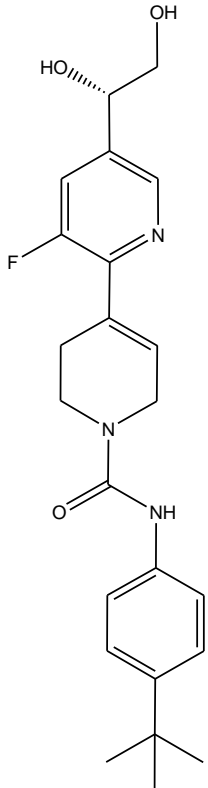
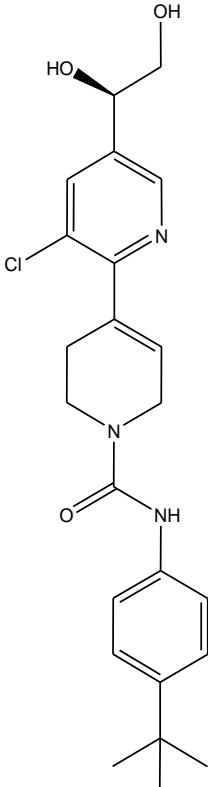
Таблиця I:  $\text{IC}_{50}$  активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський pH CHO (hpH-CHO) (нМ)	Структура
A1	$7,0 \pm 1,8$ (4)		

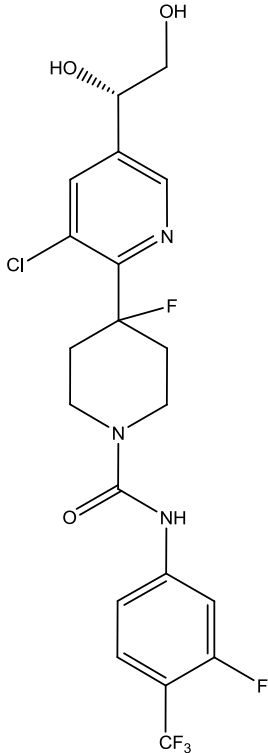
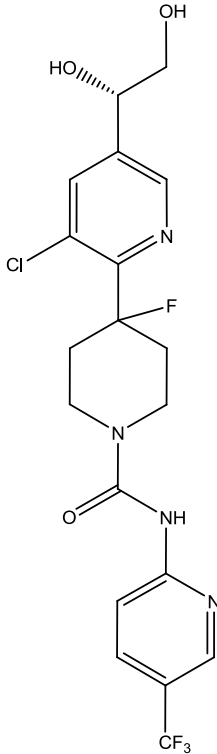
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
B1	7,81 ± 1,2 (4)	7,40 ± 0,3 (3)	
C1	15,3 ± 6,9 (3)	11,3 ± 0,8 (3)	

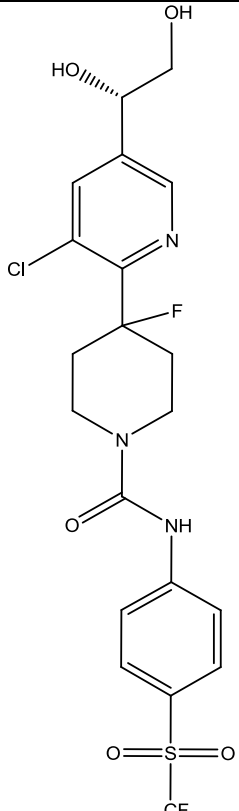
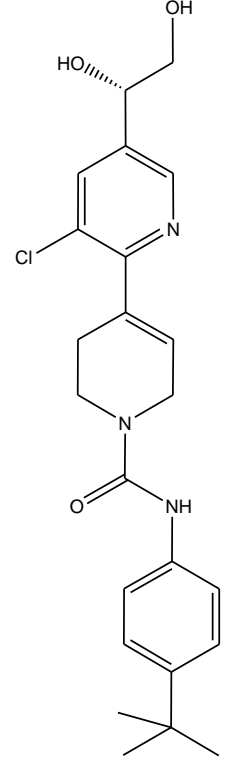
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
D1	16,5 ± 4,1 (3)	0,9 (2)	
E1	18,5 ± 4,9 (3)		

Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
F1	18,6 ± 6,8 (3)	9,0 ± 2,3 (3)	
G1	31,3 ± 8,8 (3)	16,4 (2)	

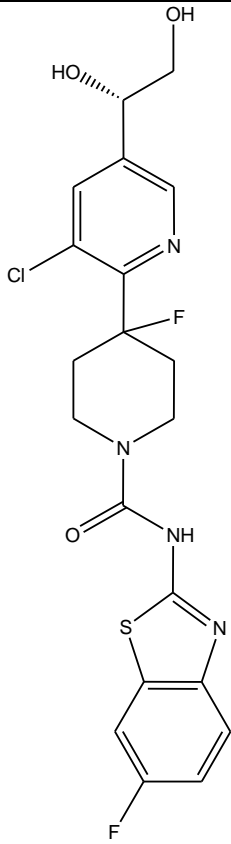
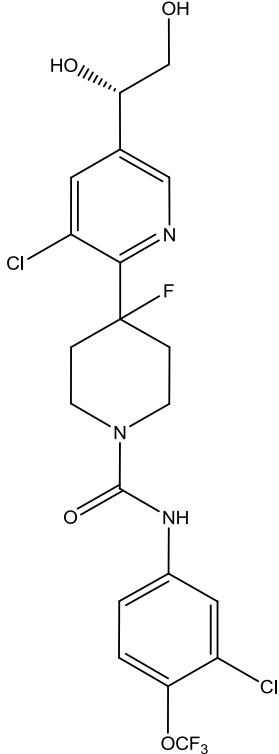
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
H1	31,7 ± 8,9 (3)		
I1	33,8 ± 9,1 (3)	1,1 ± 0,2 (3)	

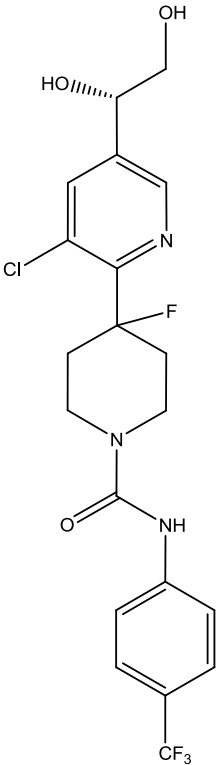
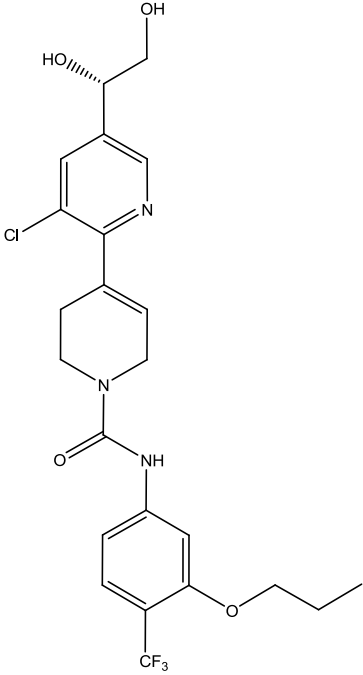
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hpH-CHO) (нМ)	Структура
J1	34,5 ± 17,5 (3)	18,0 (2)	
K1	35,1 ± 8,8 (3)	39,5 (2)	

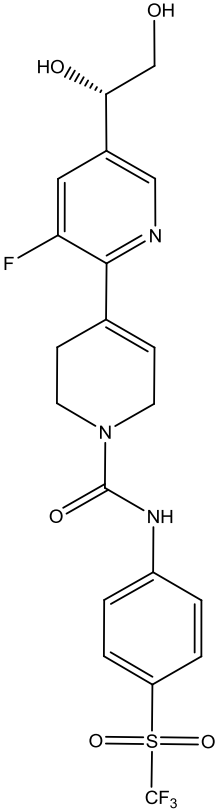
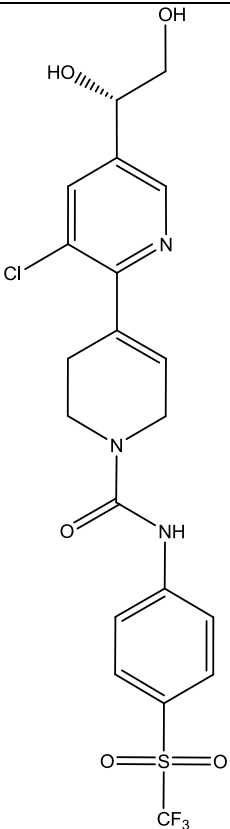
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
L1	35,3 ± 12,0 (3)	27,5 ± 3,4 (4)	
M1	37,5 ± 9,0 (3)	5,7 ± 0,3 (5)	

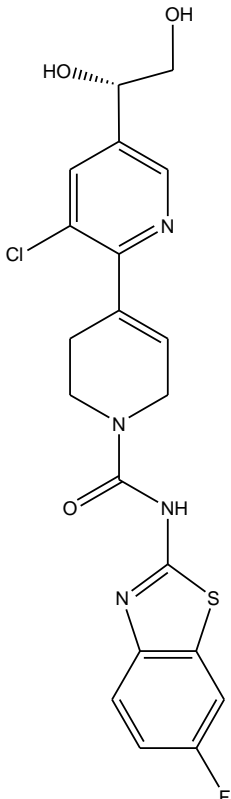
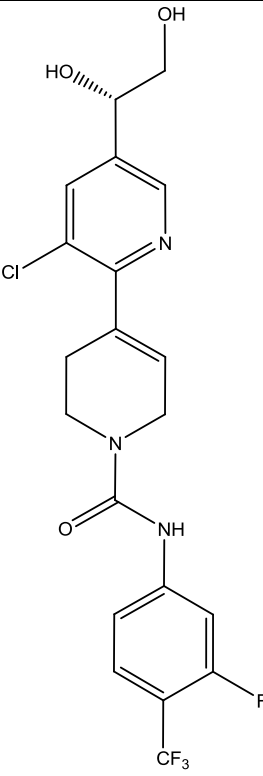
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
N1	38,7 ± 5,3 (3)	6,3 ± 0,8 (5)	
O1	41,1 ± 17,8 (3)		

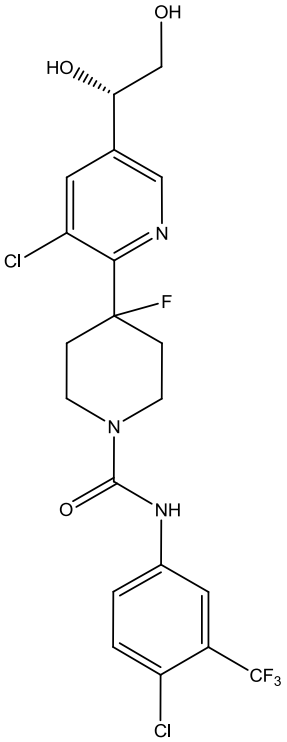
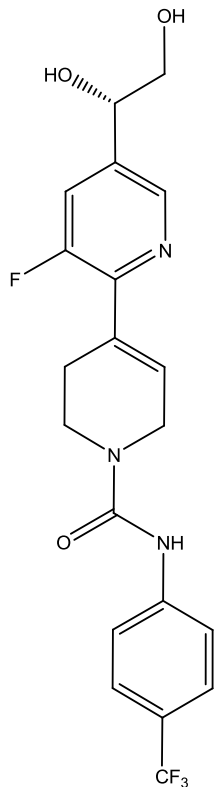
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
P1	50,5 ± 9,5 (3)		
Q1	51,0 ± 16,4 (3)	8,1 ± 0,7 (3)	

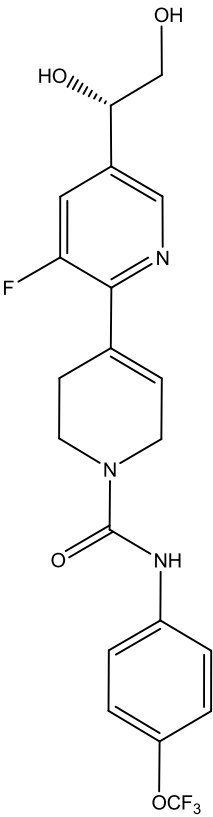
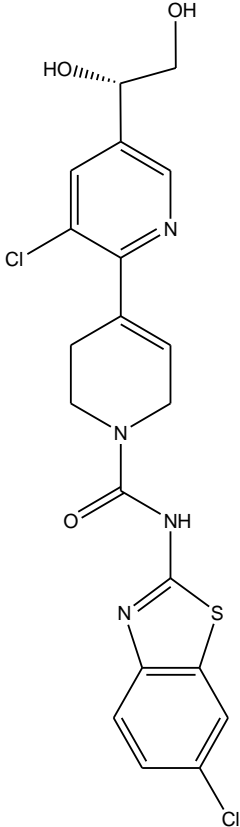
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
R1	51,0 ± 18,8 (3)		
S1	53,5 ± 16,3 (3)	16,3 ± 2,0 (3)	

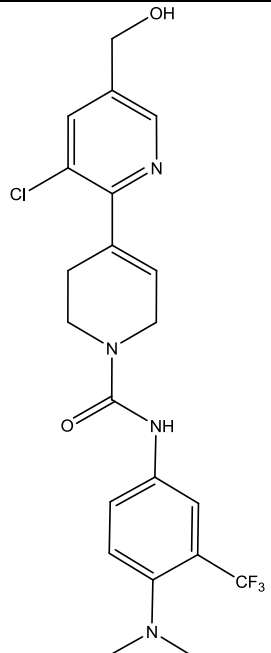
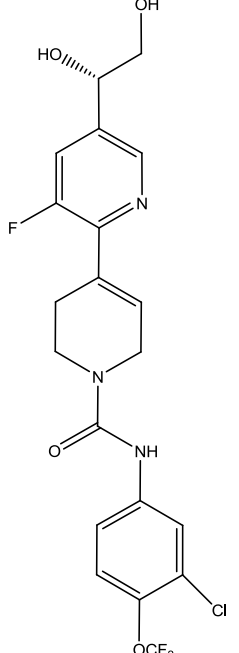
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
T1	60,3 ± 19,0 (3)	29,7 ± 2,3 (3)	
U1	61,3 ± 22,5 (3)	14,7 ± 3,3 (3)	

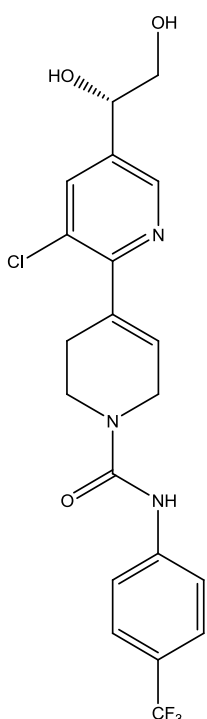
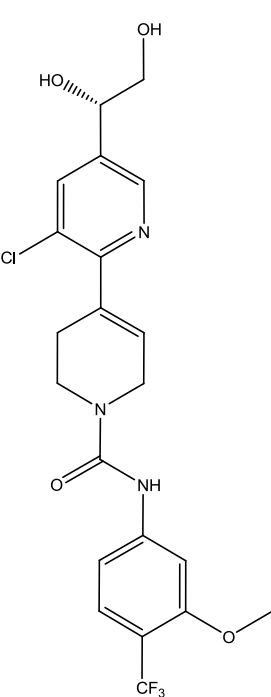
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
V1	66,3 ± 5,7 (3)	22,4 ± 1,1 (3)	 <chem>COc1ccc(NC(=O)N2CCc3cc(Cc4cc(CO)cc(F)c4n5ccccc53)cc2)cc1OC(F)(F)F</chem>
W1	68,9 ± 18,4 (3)	9,3 ± 1,9 (3)	 <chem>Clc1ccc2c(c1)sc3nc(NC(=O)N4CCc5cc(Cc6cc(CO)cc(Cl)c6n7ccccc73)cc4)nc2</chem>

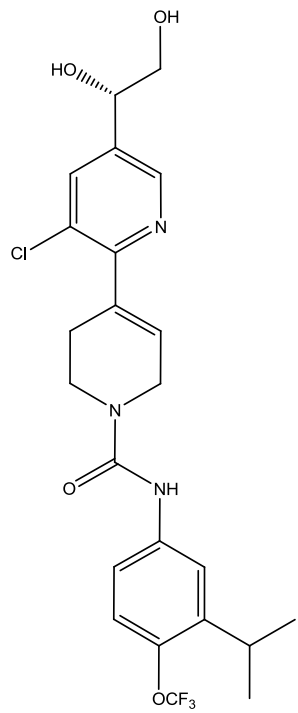
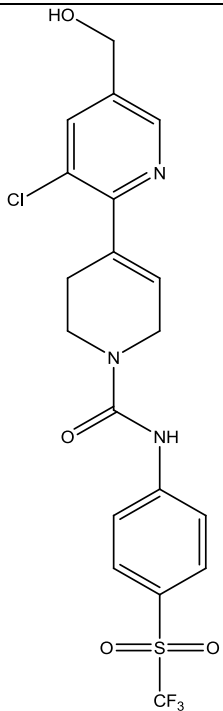
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
X1	74,4 ± 11,5 (3)	18,8 ± 1,6 (6)	 <chem>COc1cc(Cl)nc(c1)C2CCN(CC2)C(=O)Nc3ccc(N(C)C)c(C(F)(F)F)c3</chem>
Y1	74,7 ± 18,4 (4)	13,5 ± 1,2 (3)	 <chem>COc1cc(Cl)c(OC(F)(F)F)cc1NC(=O)Nc2ccc(C3CCN(CC3)C4=CC=CC=C4C(F)=C5C=CC=C5C(O)C)nc2</chem>

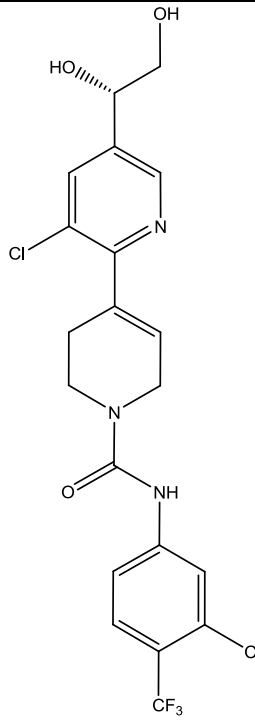
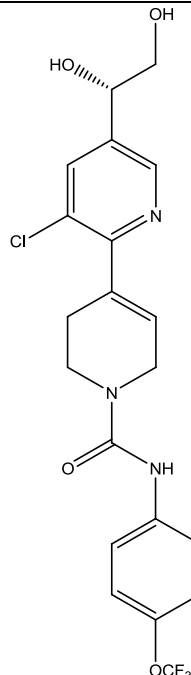
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
Z1	75,8 ± 12,4 (4)	11,6 ± 0,7 (3)	
A2	84,1 ± 11,2 (3)		

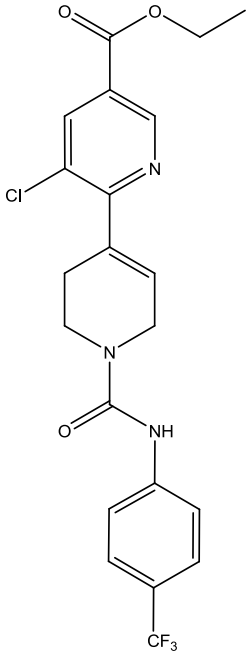
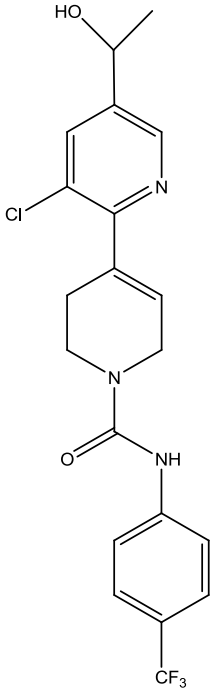
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
B2	77,6±12,0 (4)	40,5 (2)	
C2	98,7 ± 33,9 (5)	41,8 ± 3,8 (3)	

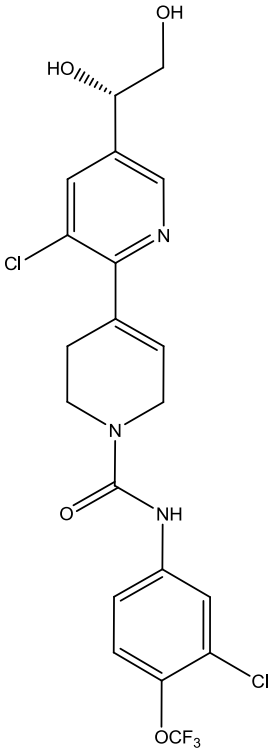
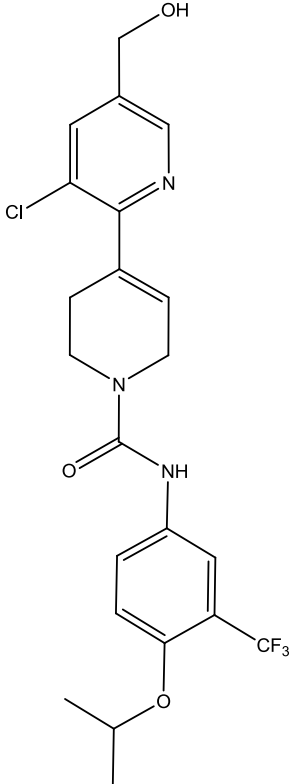
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
D2	85,3 ± 20,7 (6)	10,8 ± 0,9 (3)	
E2	107,4 ± 18,8 (5)	20,3 ± 1,7 (4)	

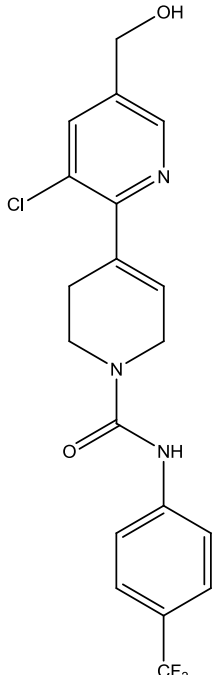
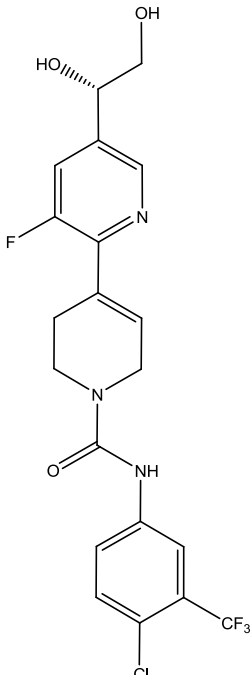
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
F2	108,0 ± 24,3 (3)	62,9 ± 8,8 (4)	
G2	112,4 ± 22,3 (3)	84,8 ± 8,8 (3)	

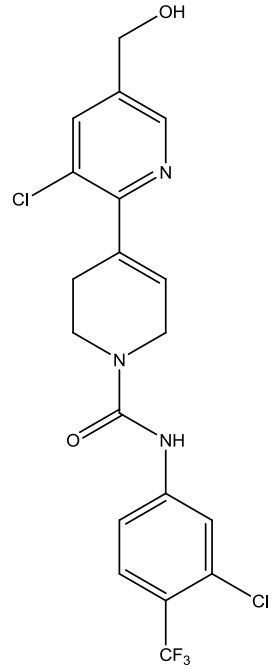
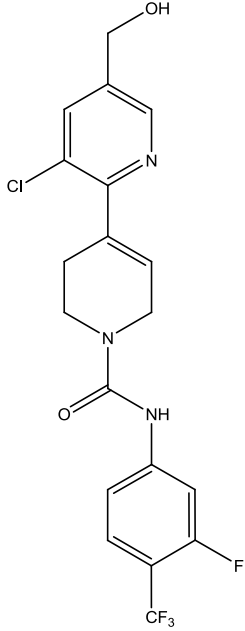
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
H2	118,1 ± 22,1 (3)	13,1 ± 2,1 (3)	
I2	122,0 ± 7,1 (3)	18,0 ± 1,0 (5)	

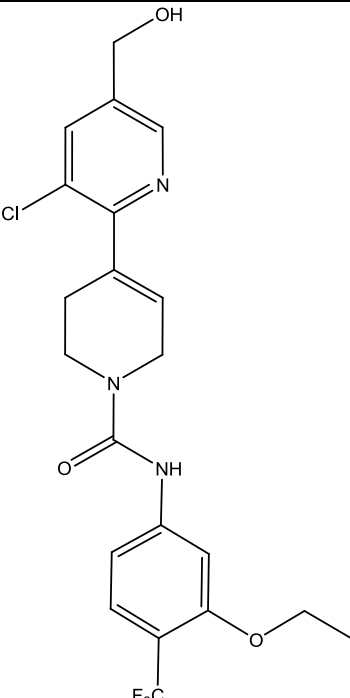
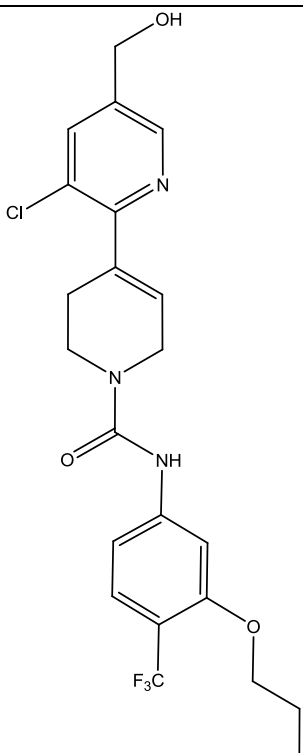
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
J2	128,6 ± 26,0 (3)	41,7 ± 4,4 (3)	
K2	140,8 ± 41,9 (3)	47,2 ± 6,7 (3)	

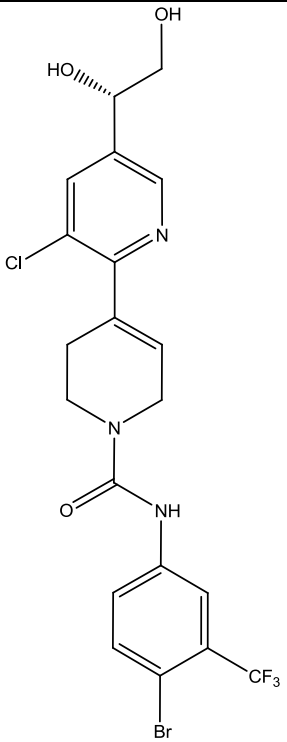
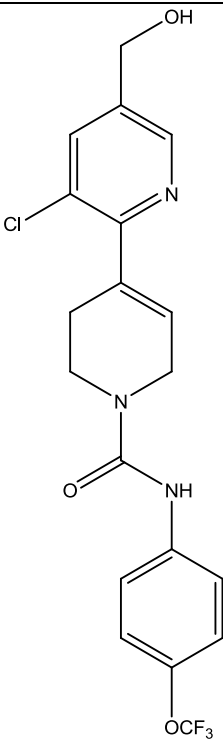
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
L2	153,0 ± 24,4 (3)	57,4 ± 9,1 (5)	
M2	156,3 ± 5,6 (3)	42,0 ± 9,1 (3)	

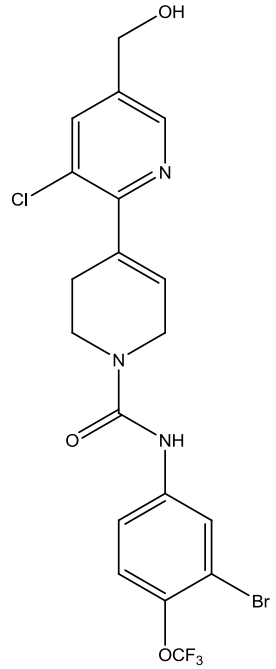
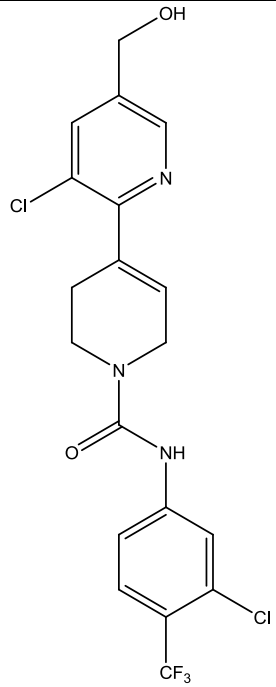
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
N2	161,4 ± 16,6 (3)	27,3 ± 2,6 (6)	
O2	161,8 ± 29,5 (3)	18,8 ± 4,0 (4)	

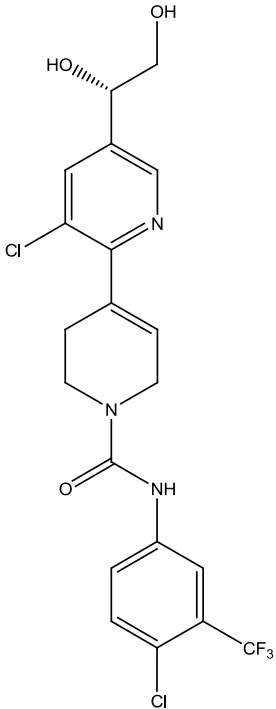
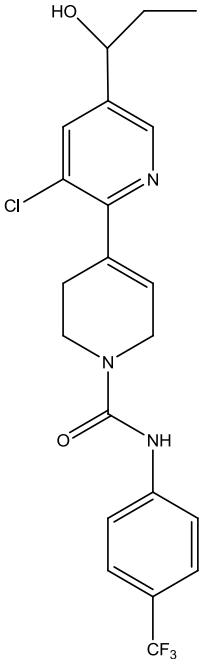
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
P2	172,9 ± 40,3 (4)	44,4 (2)	
Q2	194,4 ± 27,1 (3)	85,9 ± 21,8 (4)	

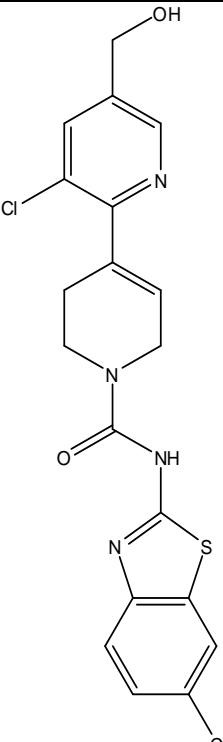
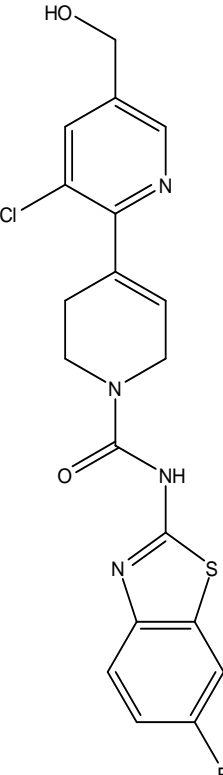
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
R2	199,9 ± 26,8 (3)	49,6 ± 3,4 (5)	
S2	205,3 ± 35,4 (3)	31,9 ± 2,5 (3)	

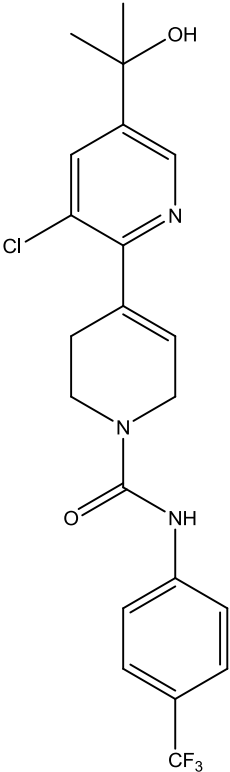
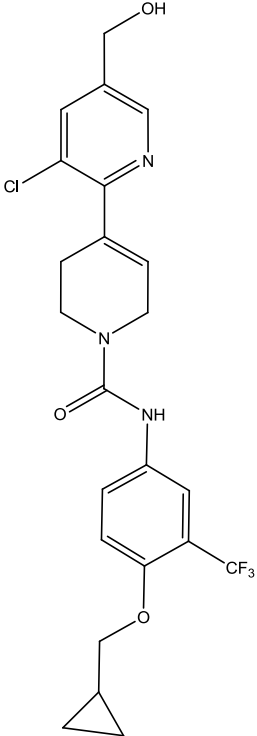
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
T2	225,8 ± 69,3 (5)		
U2	230,5 ± 45,3 (4)	53,4 ± 5,9 (3)	

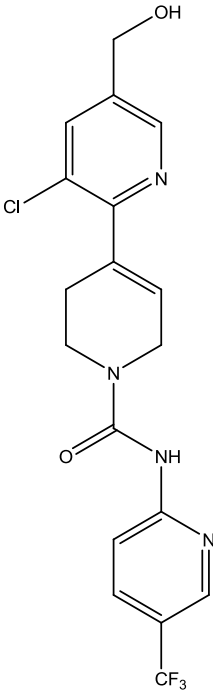
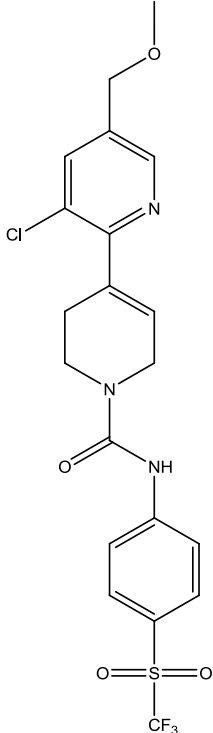
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
V2	234,2 ± 44,6 (3)	83,2 ± 7,6 (3)	
W2	244,8 ± 34,4 (3)	241,3 ± 34,9 (5)	

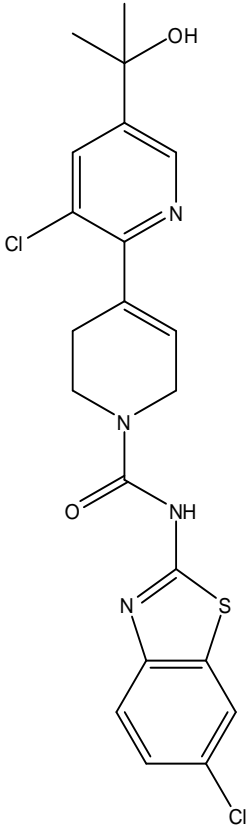
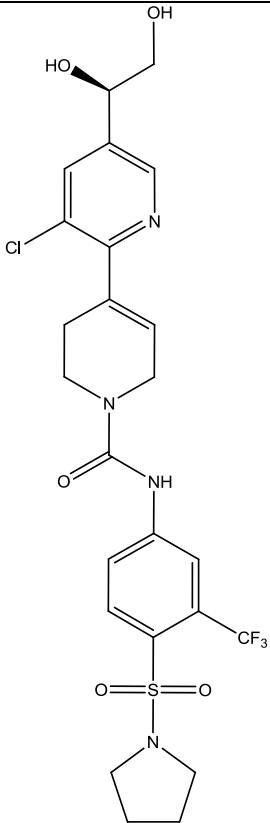
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
X2	248,4 ± 25,1 (3)	81,1 ± 10,5 (3)	
Y2	350,9 ± 69,8 (3)	59,9 ± 11,8 (3)	

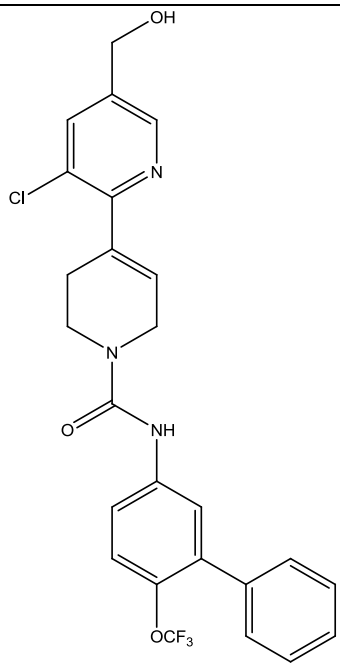
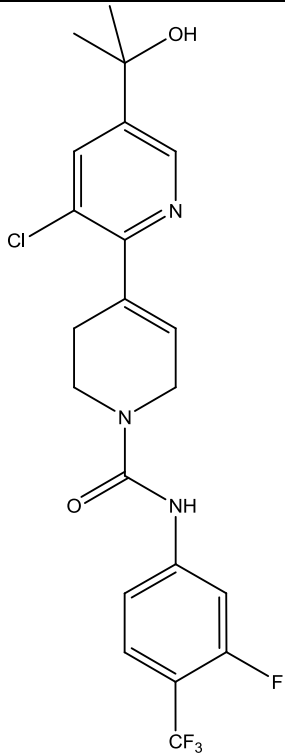
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
Z2	401,0 ± 122,4 (3)	247,6 ± 45,3 (3)	
A3	414,1 ± 99,6 (3)	309,5 ± 38,9 (3)	

Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
B3	537,2 ± 62,0 (3)	106,0 ± 11,4 (5)	
C3	541,4 ± 215,8 (3)		

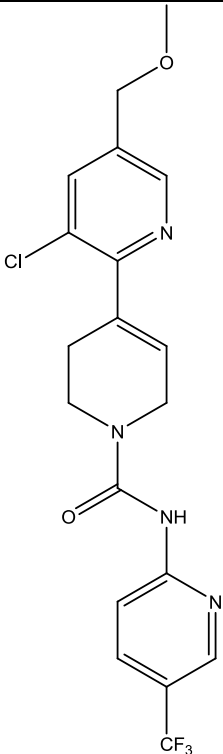
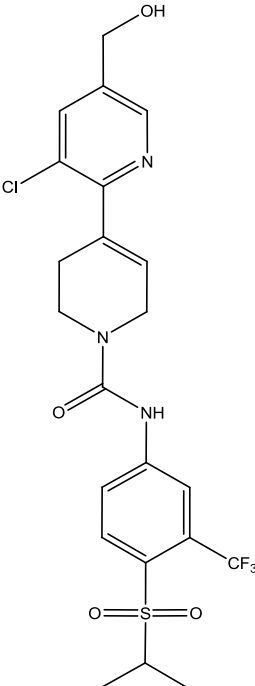
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
D3	564,8 ± 58,6 (3)	39,8 ± 2,2 (3)	
E3	670,7 ± 133,1 (3)	141,0 ± 23,1 (3)	

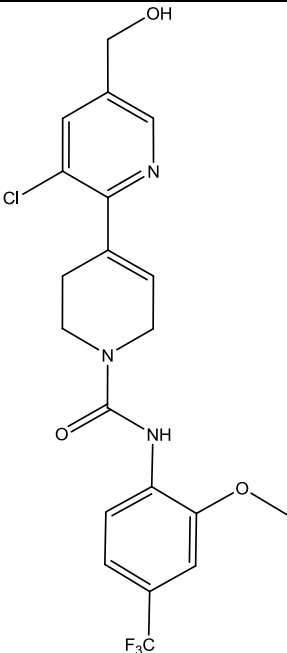
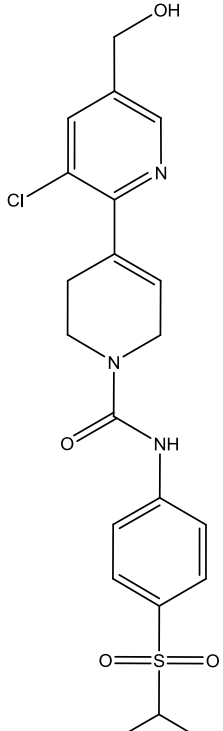
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
F3	915,7 ± 305,6 (4)	584,8 (2)	
G3	1075,9 ± 201,8 (3)		

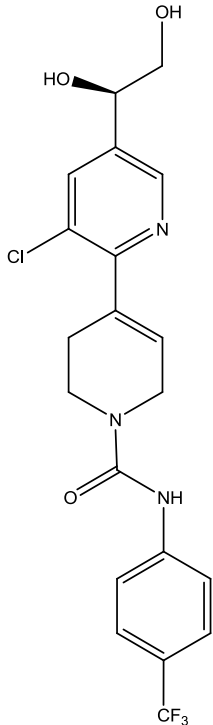
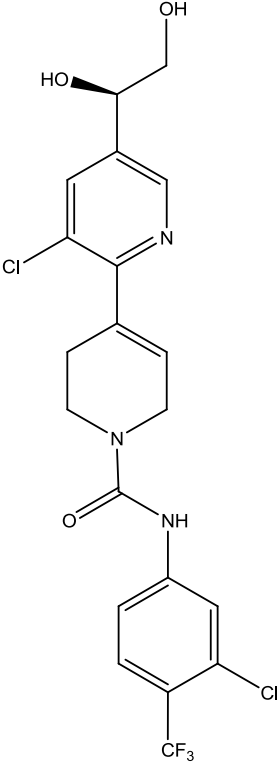
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
H3	1114,9 ± 134,0 (3)		 <chem>COCC1=CC=C(N=C1C2=CC=CC=C2Cl)C3CCN(CC3)C(=O)NC4=CC=C(C=C4)C(F)(F)F</chem>
I3	1363,7 ± 337,4 (3)		 <chem>CC(C)(C)S(=O)(=O)C1=CC=C(C=C1C(F)(F)F)NC(=O)N2CCN(CC2)C3=CC=C(C=C3Cl)CO</chem>

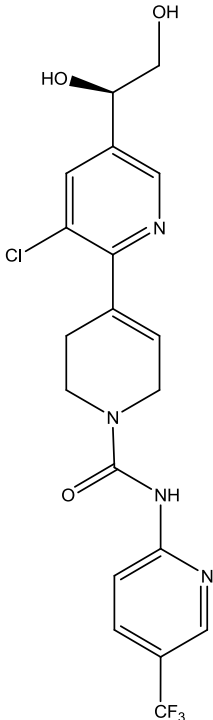
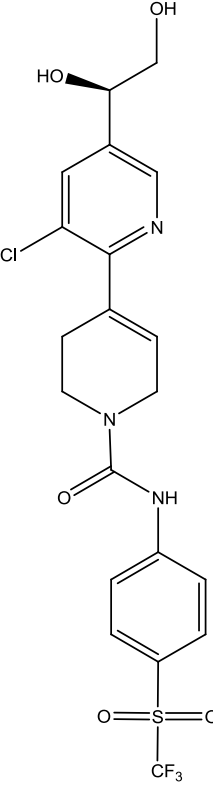
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
J3	2940,7 ± 318,9 (3)		 <chem>COc1ccc(cc1NC(=O)N2CCc3cc(Cl)cc(CO)c3n2)C(F)(F)F</chem>
K3	> 10,000 (3)		 <chem>CC(C)(C)S(=O)(=O)c1ccc(cc1NC(=O)N2CCc3cc(Cl)cc(CO)c3n2)</chem>

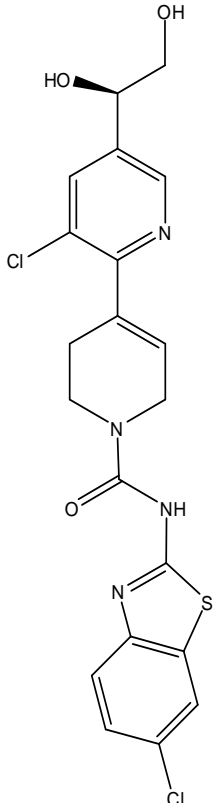
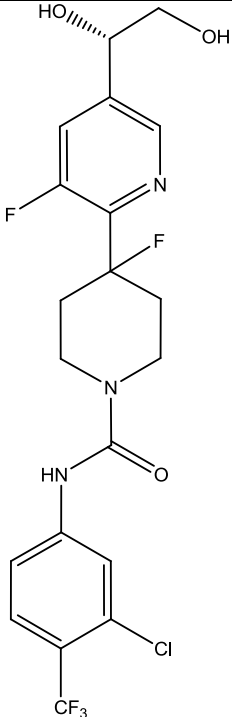
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
L3	37,1 ± 14,8 (3)	38,3 ± 4,0 (3)	
M3	186,9 ± 43,7 (3)	30,0 ± 2,1 (3)	

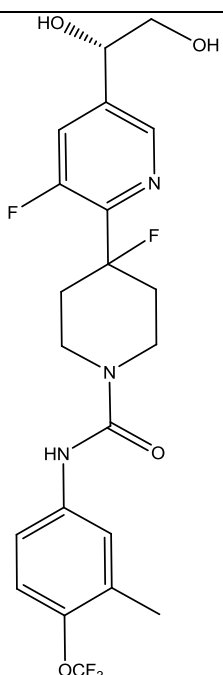
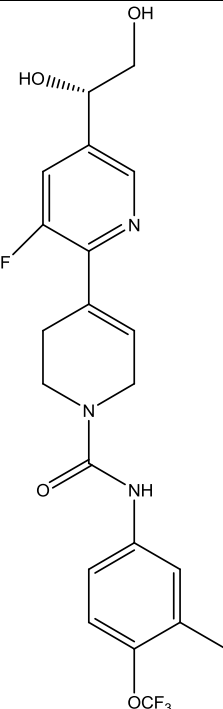
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
N3	161,1 ± 41,7 (3)	223,3 ± 14,0 (3)	 <chem>CC1(CCN(C1)c2cc(C(=O)Nc3cc(C(F)(F)F)cn3)cc2)c4cc(Cl)cc(COCC(O)C)n4</chem>
O3	46,0 ± 11,3 (3)		 <chem>CC1(CCN(C1)c2cc(C(=O)Nc3ccc(S(=O)(=O)C(F)(F)F)cc3)cc2)c4cc(Cl)cc(COCC(O)C)n4</chem>

Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
P3	183,4 ± 38,1 (3)	28,5 (2)	
Q3	14,3 ± 1,3 (3)	5,3 ± 1,0 (4)	

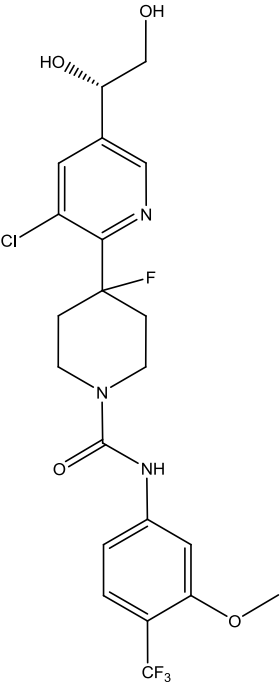
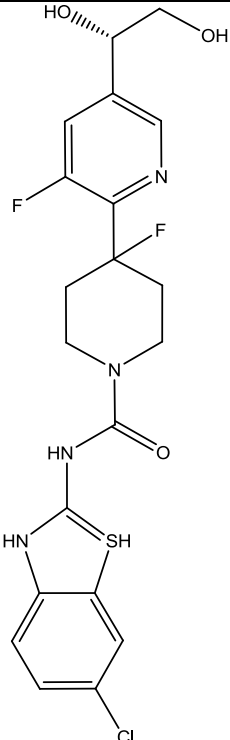
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
R3	15,5 ± 3,5 (3)		
S3	17,7 ± 2,0 (3)	9,2 (3)	

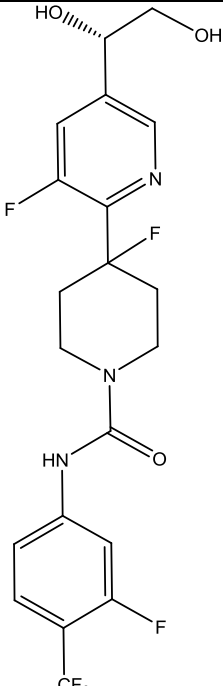
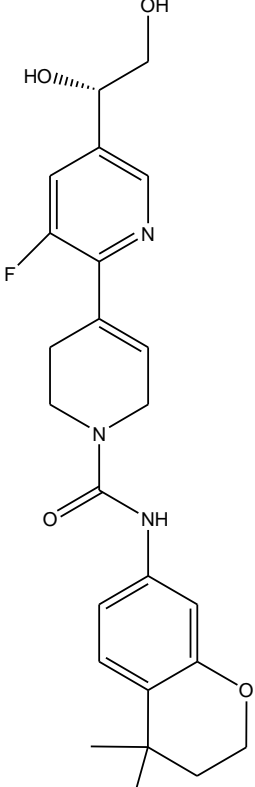
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
T3	23,8 ± 6,8 (3)	12,9 (3)	
U3	27,9 ± 9,9 (3)	13,5 (2)	

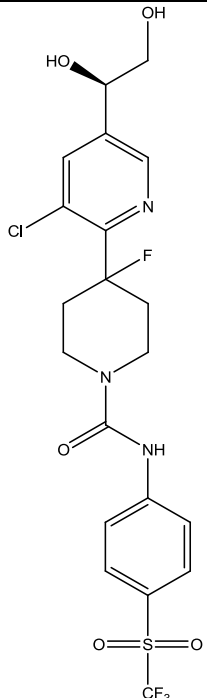
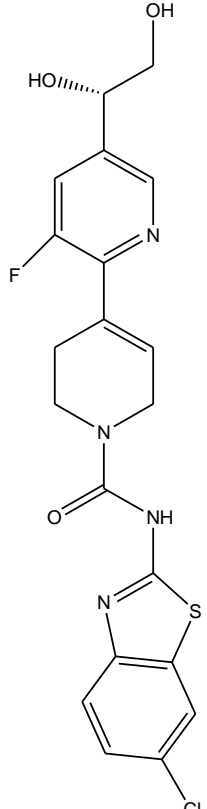
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
V3	34,0 ± 9,2 (3)		
W3	35,6 ± 8,9 (3)	22,4 (2)	

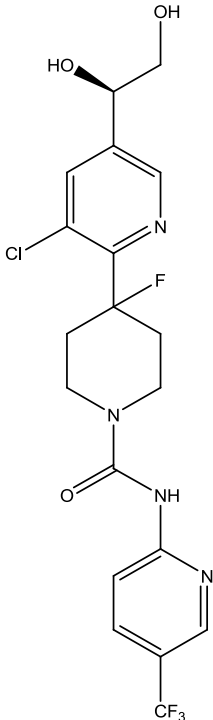
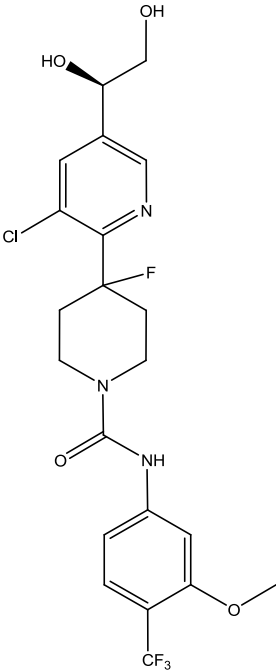
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
Y3	43,9 ± 10,0 (3)		
A4	55,1 ± 8,6 (4)		

Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
B4	57,2 ± 11,6 (3)	5,8 ± 1,3 (4)	
C4	66,2 ± 7,5 (3)	18,6 ± 2,8 (3)	

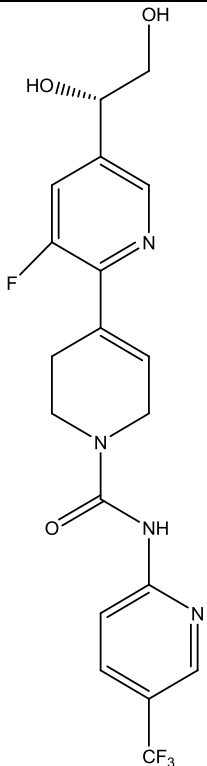
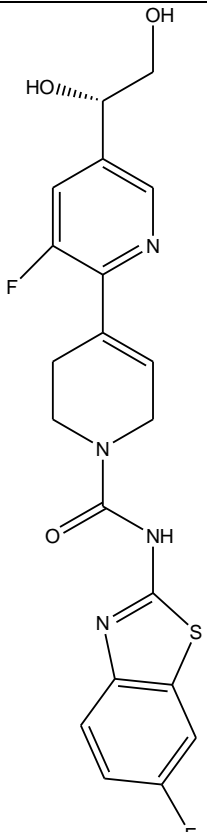
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
D4	69,6 ± 6,9 (3)	54,8 (2)	
E4	75,7 ± 12,8 (3)		

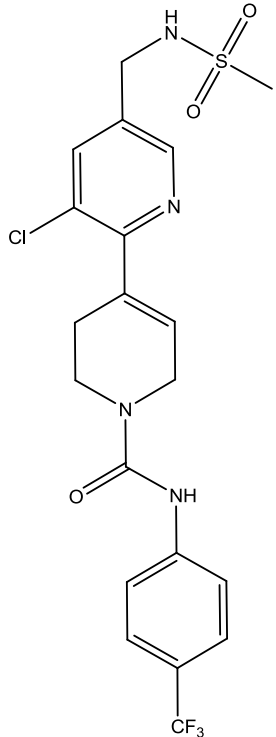
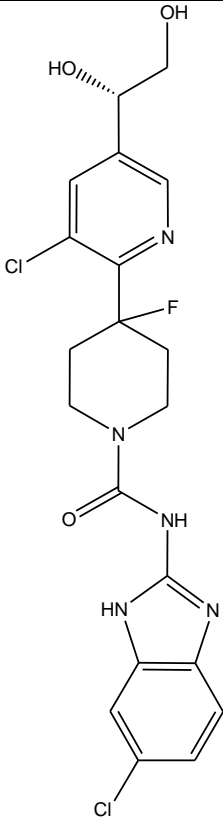
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
F4	86,7 ± 18,9 (3)	32,5 ± 2,4 (3)	
H4	175,8 ± 28,4 (3)	97,0 ± 9,9 (3)	

Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
K4	210,2 ± 19,5 (3)		
L4	439,4 ± 139,8 (3)		

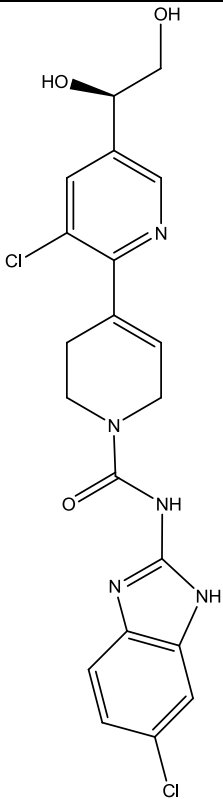
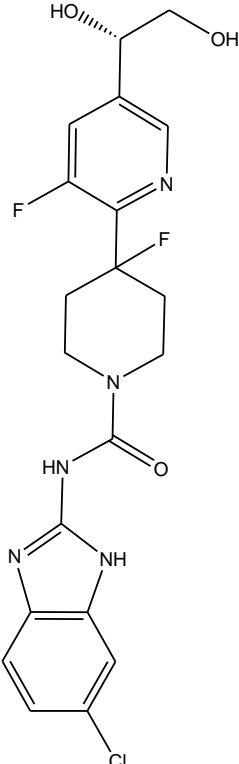
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
M4	471,3 ± 127,3 (3)		
N4	1312,9 ± 220,5 (3)		

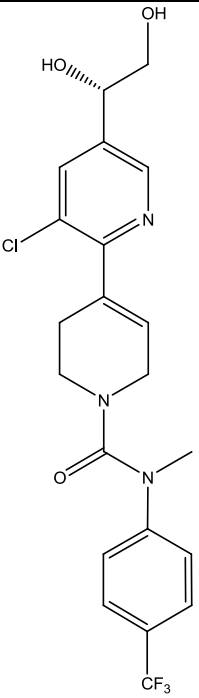
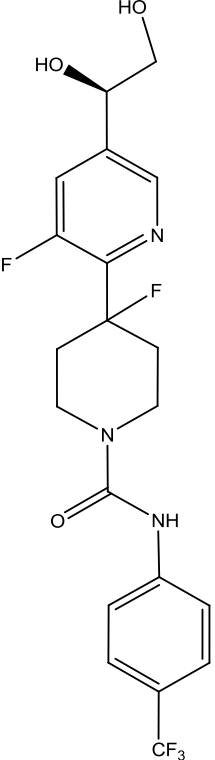
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
O4	1517,2 ± 338,6 (3)		<chem>Clc1cc(ccc1NCC(=O)N2CCN(CC2)c3ccc(cc3)C(F)(F)F)CCO</chem>
P4	1809,9 ± 302,1 (4)		<chem>Clc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)NC(=O)N3CCN(CC3)c4cc(ccc4NCCO)Cl</chem>

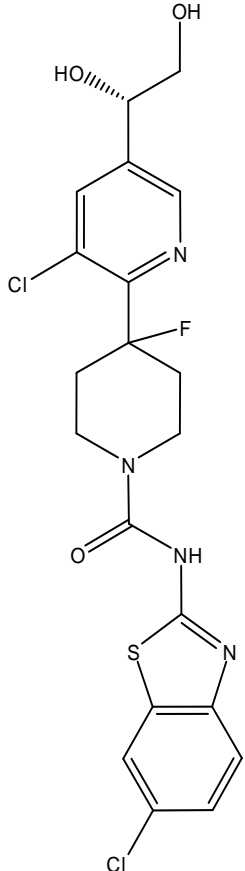
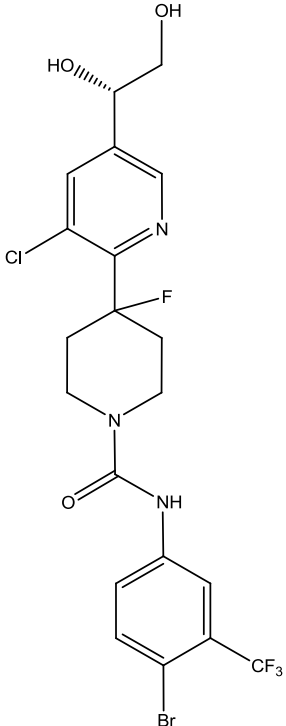
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
Q4	2897,7 ± 302,1 (3)		
R4	3278,6 ± 760,6 (3)		

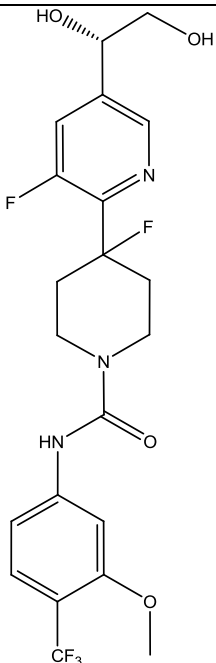
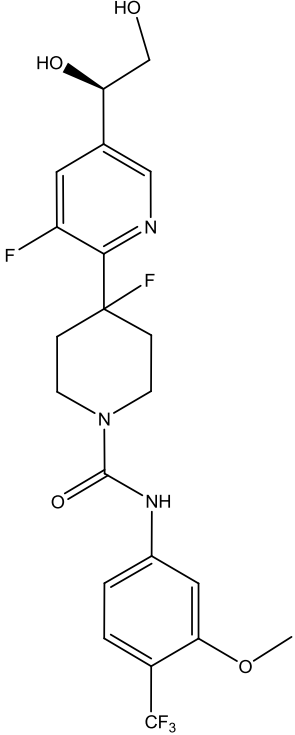
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
S4	7028,4 ± 2059,0 (3)		
X4	38,4 ± 8,0 (3)		

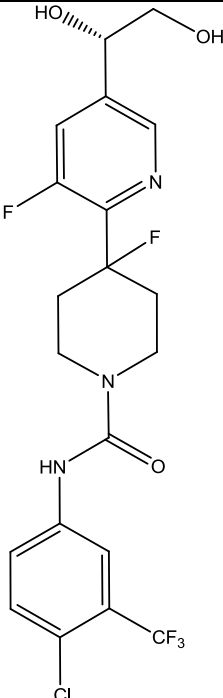
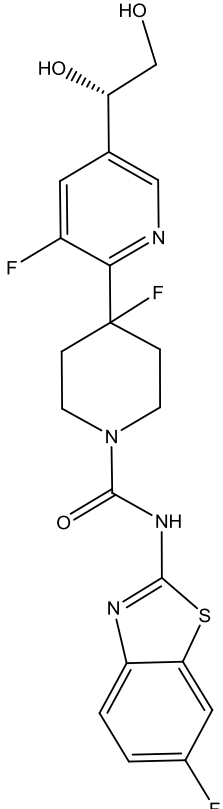
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
Z4	62,8 ± 11,4 (3)	16,5 ± 3,3 (3)	
B5	106,5 ± 21,0 (3)	15,0 ± 3,0 (3)	

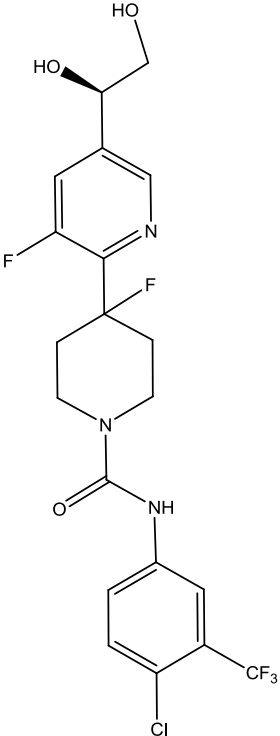
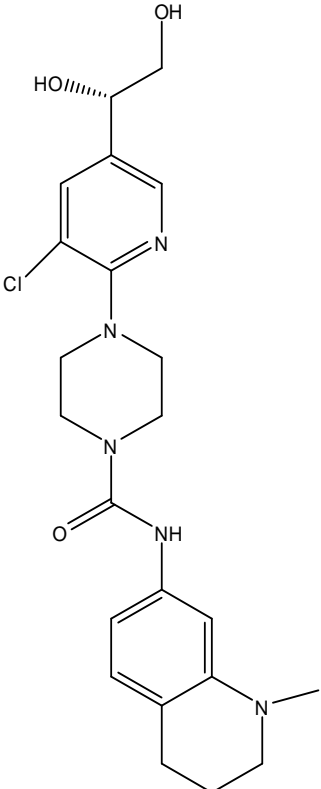
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
C5	107,7 ± 38,4 (3)	39,9 ± 7,9 (3)	
D5	132,7 ± 29,1 (3)		

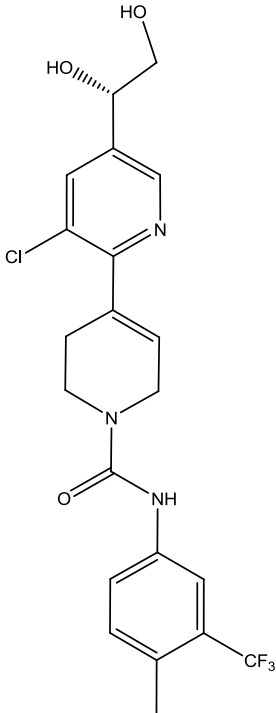
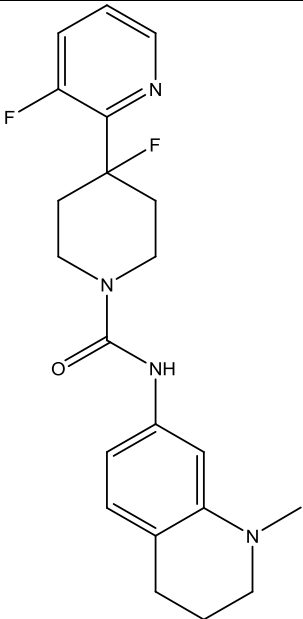
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
E5	132,8 ± 28,5 (3)	33,8 (2)	
F5	166,1 ± 24,7 (3)		

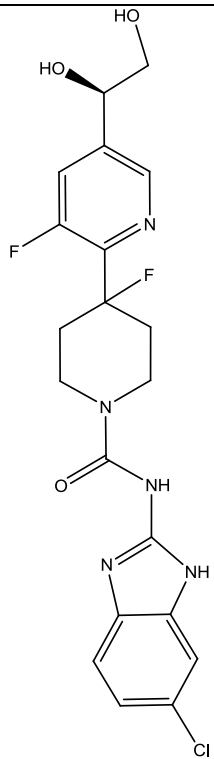
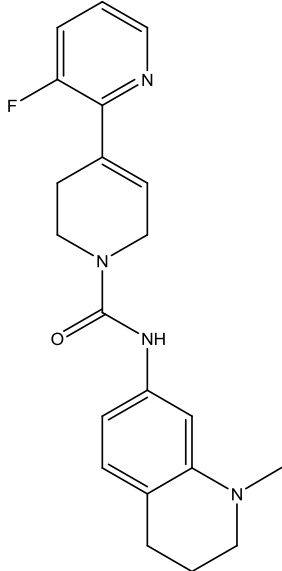
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
G5	400,0 ± 10,6 (3)	108,5 (2)	
H5	520,0 ± 88,6 (3)	515,6 ± 99,2 (3)	

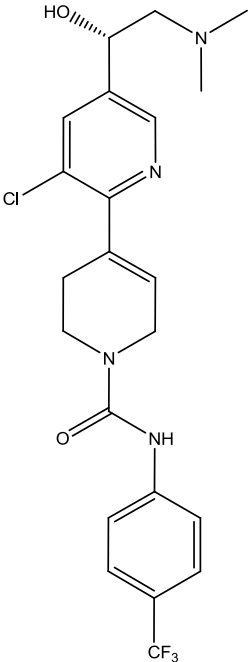
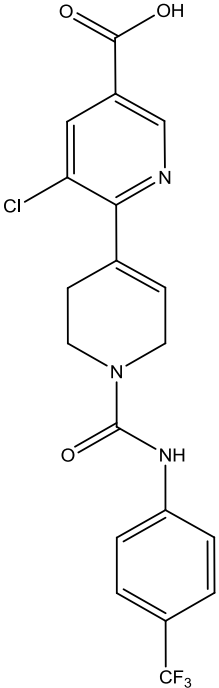
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
I5	709,1 ± 94,1 (3)	117,6 ± 27,5 (3)	
T4	1330,7 ± 334,3 (3)	1175,1 ± 147,2 (3)	

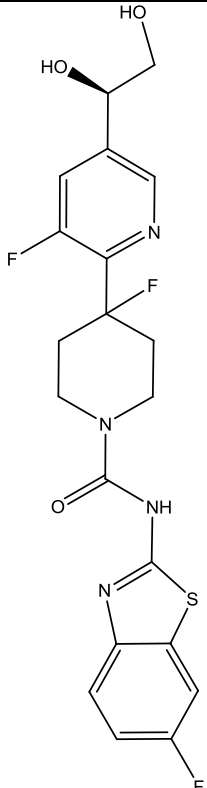
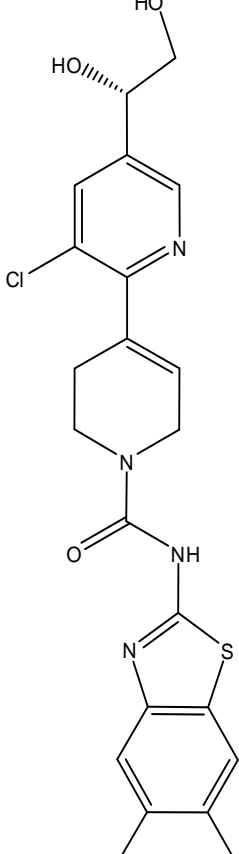
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
J5	1879,8 ± 633,8 (3)		 <chem>CC(O)[C@H](c1ccc(F)cc1)C2=CN=C(C2)C3(F)CCN(C3)C(=O)Nc4c[nH]c5ccc(Cl)cc45</chem>
K5	2753,2 ± 541,9 (3)		 <chem>CN1CCCCC1c2ccc(cc2C(=O)Nc3ccc4c(c3)CCN(C)CC4)c5ccc(F)cc5</chem>

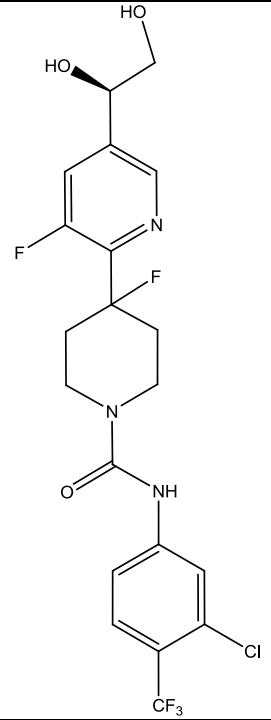
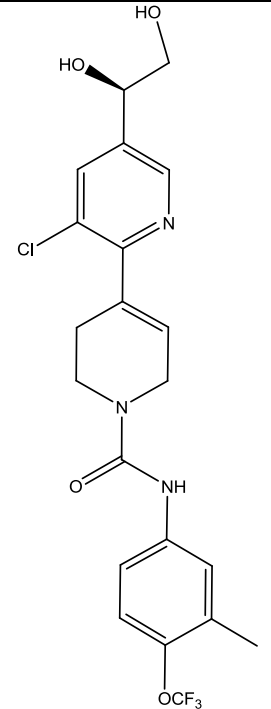
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
L5	> 10,000 (3)		
M5	> 25,000 (2)		

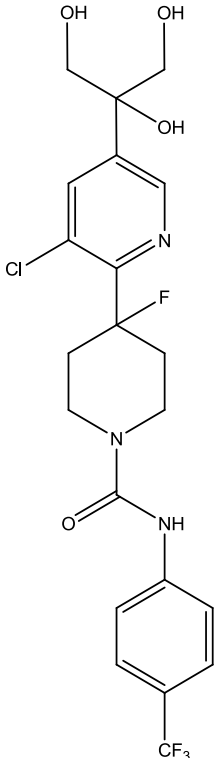
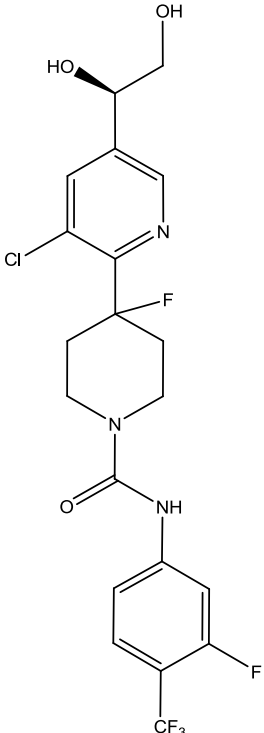
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
N5	140,25 (2)		
O5	243,62 (2)		

Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
P5	49,51 (2)		
R5	346,05 (2)		

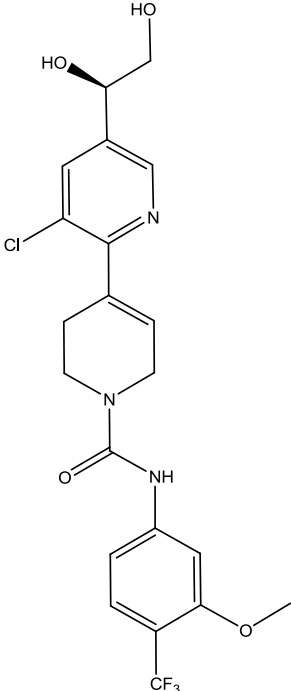
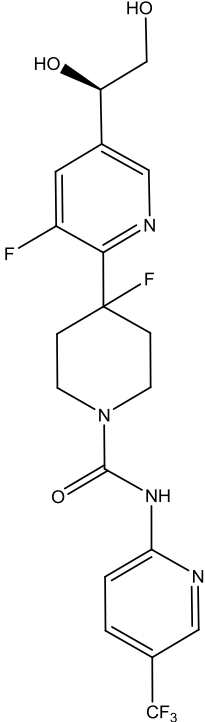
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
T5	451,5 ± 92,4 (3)		
U5	19,9 ± 6,9 (3)		

Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
V5	45,5 ± 2,1 (3)	10,1 ± 1,4 (6)	
W5	423,2 ± 122,5 (3)	71,2 ± 10,5 (5)	

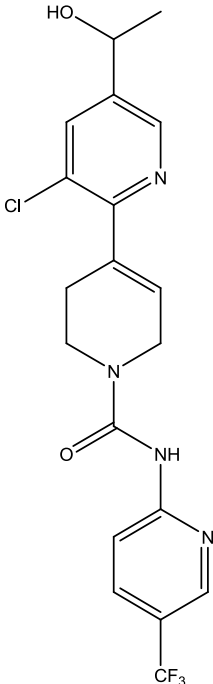
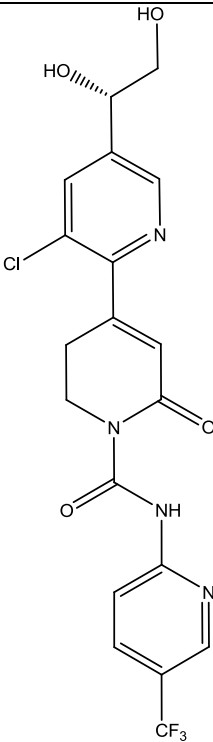
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
X5	229,8 ± 65,5 (3)		 <chem>COc1ccc(cc1C(F)(F)F)Nc2c(=O)n3ccccc3n2C4=CC(=CC=C4N=C5C=C(C=C5)C(Cl)=C5)C[C@H](O)CO</chem>
Y5	196,4 ± 37,7 (3)	108,5 ± 7,7 (3)	 <chem>C1=CC=C(C=C1N=C2C=CC(=C2)C(F)=C2)C[C@H](O)CO</chem>

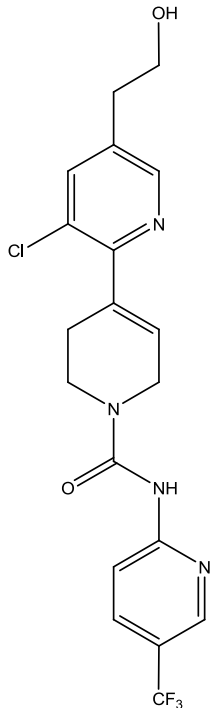
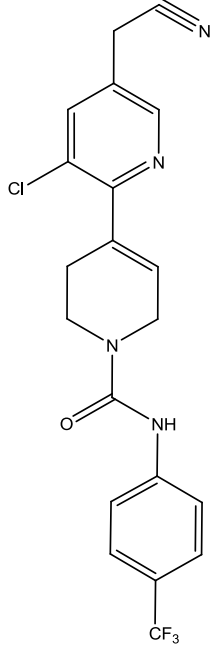
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
Z5	35,5 ± 3,9 (3)	16,4 ± 1,9 (5)	
A6	49,8 ± 12,1 (3)	9,0 ± 0,8 (4)	

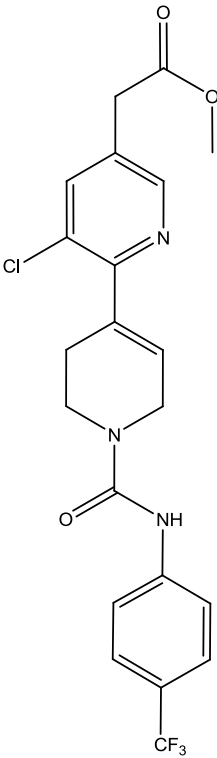
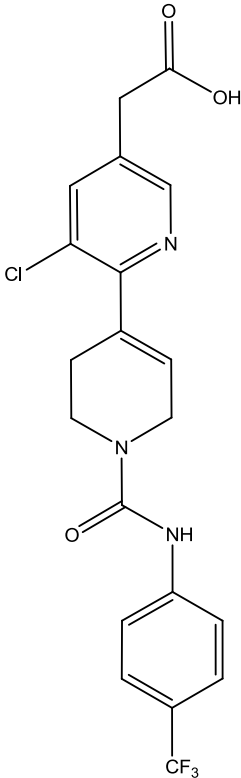
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
B6	922,2 ± 204,6 (3)	361,6 ± 69,1 (3)	
C6	> 25,000 (2)		

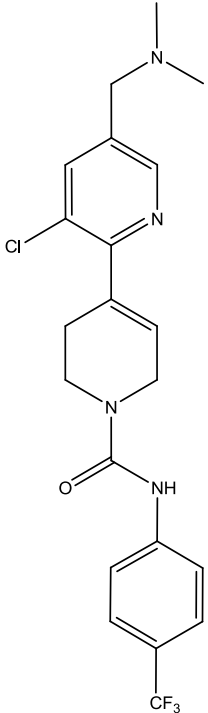
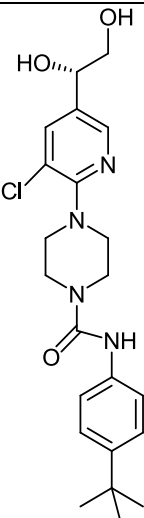
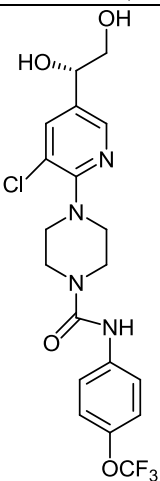
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
D6	620,5 ± 116,5 (3)		
E6	265	165	

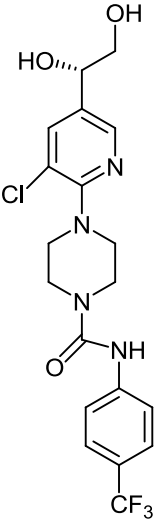
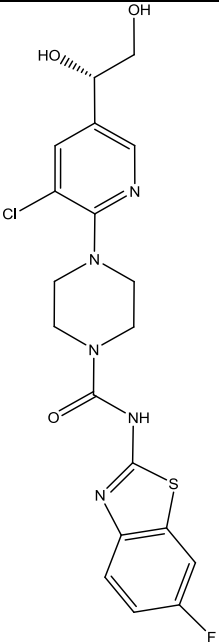
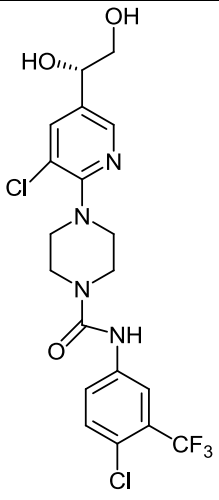
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
F6	864	467	 <chem>COC(=O)CCc1cc(Cl)nc(C2=CC=CC=C2N(C2)CC=CC=C2)C3=CC=CC=C3C(F)(F)F</chem>
G6	> 25,000		 <chem>OC(=O)CCc1cc(Cl)nc(C2=CC=CC=C2N(C2)CC=CC=C2)C3=CC=CC=C3C(F)(F)F</chem>

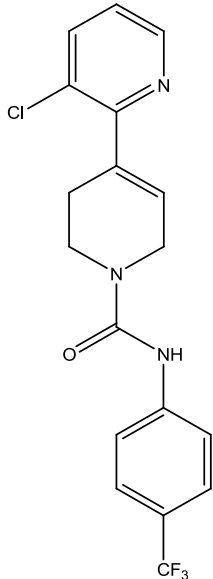
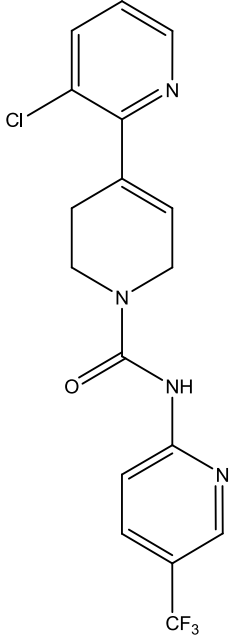
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
H6	924		
K6	9,8 ± 2,3 (4)	0,8 ± 0,1 (3)	
L6	14,2 ± 1,4 (3)	5,8 (2)	

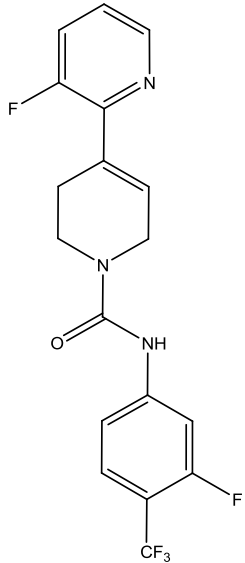
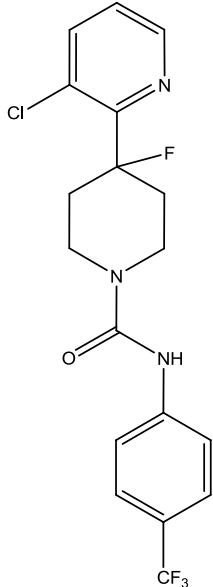
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
M6	7,0 ± 1,0 (5)	3,5 ± 1,0 (3)	
V6	16,0 ± 1,6 (3)	6,2 (2)	
W6	32,9 ± 11,8 (3)	14,9 ± 2,2 (4)	

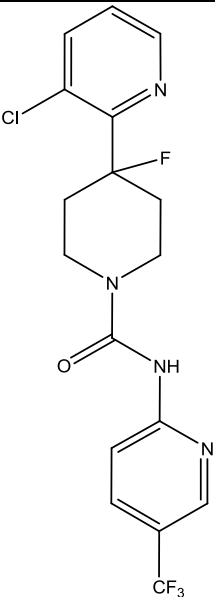
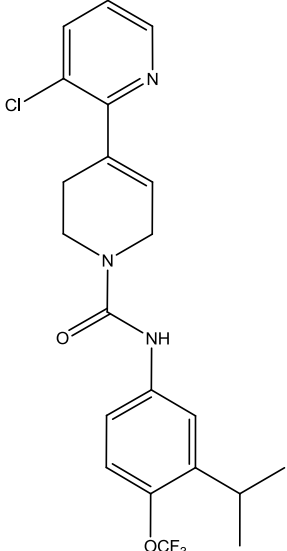
Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
200	136	31,8	
201	131	185	

Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
202	182	590	
203	90,2	51,2	

Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
204	167	154	
205	> 25,000		

Таблиця І: IC<sub>50</sub> активність ТРПВ1

Сполука	Людський капсаїцин CHO (hCAP-CHO) (нМ)	Людський рН CHO (hрН-CHO) (нМ)	Структура
206	508	1463	

Представлений винахід не обмежується рамками специфічних втілень описаних в прикладах, які призначені для ілюстрації деяких аспектів винаходу і будь-які втілення, що є функціонально еквівалентними знаходяться в межах цього винаходу. Насправді, різні модифікації винаходу, на додаток до тих показані і описані тут, будуть очевидними спеціалісту в цій галузі і призначені для попадання в межі пунктів формули винаходу, що додається.

В описі приведений ряд посилань, повний опис яких включений сюди як посилання.

Перелік послідовностей

<110> Пердью Фарма Л.П.  
Шіногі Енд Ко., ЛТД.

<120> Антагоністи ТРПВ1 та їх застосування

<130> P9513 / DV

<150> US 60/926,661  
<151> 2007-04-27

<150> US 60/930,036  
<151> 2007-05-11

<150> US 60/937,003  
<151> 2007-06-21

<150> US 60/962,409  
<151> 2007-07-27

<160> 4

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1  
<211> 32  
<212> ДНК  
<213> Штучна

<220>  
<223> Прямий праймер ТРПВ1

<400> 1  
gaagatcttc gctggttgca cactgggcca ca 32

<210> 2  
<211> 32  
<212> ДНК  
<213> Штучна

<220>  
<223> Зворотній праймер ТРПВ1

<400> 2  
gaagatcttc ggggacagtg acggttgat gt 32

<210> 3  
<211> 25  
<212> ДНК  
<213> Штучна

<220>  
<223> Прямий праймер повного лТРПВ1 ORF

<400> 3  
ggatccagca aggatgaaga aatgg 25

<210> 4  
<211> 24

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Штучна

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Зворотній праймер повного ЛТРПВ1 ORF

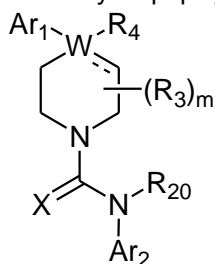
&lt;400&gt; 4

tgtctgcgtg acgtctctcac ttct

24

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5 1. Сполука формули I:

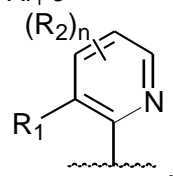


(I)

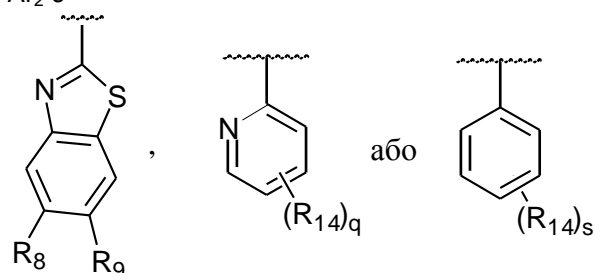
або її фармацевтично прийнятні похідні, де

X є O, N-CN;

10 W є N або C;

пунктирна лінія означає присутність або відсутність зв'язку, і, коли пунктирна лінія означає присутність зв'язку або W є N, тоді R<sub>4</sub> відсутній, інакше R<sub>4</sub> є -H, -гало;Ar<sub>1</sub> є

15

Ar<sub>2</sub> єR<sub>1</sub> є -H, -гало, -C(гало)<sub>3</sub>;R<sub>2</sub> є група формули Q;20 де Q є -CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, -CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OH, -CH(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>, -C(OH)(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -(CO)OH, -CH<sub>2</sub>(CO)OH, -(CO)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл або -CH<sub>2</sub>(CO)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл;кожен R<sub>3</sub> є, незалежно, -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл;кожен R<sub>7</sub> є, незалежно, -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл, -(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл, -(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкеніл, -феніл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галоалкіл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)гідроксіалкіл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксі(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-N(R<sub>20</sub>)<sub>2</sub> або -CON(R<sub>20</sub>)<sub>2</sub>;25 кожен R<sub>8</sub> і R<sub>9</sub> є, незалежно:(а) -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл, -(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл, -(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкеніл або -феніл, кожен з яких незаміщений або заміщений 1 або 2 -ОН-групами; або30 (b) -H, -CH<sub>2</sub>C(гало)<sub>3</sub>, -C(гало)<sub>3</sub>, -CH(гало)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(гало), -OC(гало)<sub>3</sub>, -OCH(гало)<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>(гало), -SC(гало)<sub>3</sub>, -SCH(гало)<sub>2</sub>, -SCH<sub>2</sub>(гало), -CN, -O-CN, -OH, -гало, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CH=NR<sub>7</sub>, -N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>7</sub>OH, -OR<sub>7</sub>, -C(O)R<sub>7</sub>, -C(O)OR<sub>7</sub>, -OC(O)R<sub>7</sub>, -OC(O)OR<sub>7</sub>, -SR<sub>7</sub>, -S(O)R<sub>7</sub> або -S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub>;кожен R<sub>14</sub> є, незалежно, -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл, -(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл, -

- (C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкеніл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -феніл, -C(гало)<sub>3</sub>, -CH(гало)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(гало), -(3-7-членний)гетероцикл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галоалкіл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)галоалкеніл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)галоалкініл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)гідроксіалкеніл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)гідроксіалкініл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл, -CN, -OH, -гало, -
- 5 OC(гало)<sub>3</sub>, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CH=NR<sub>7</sub>, -N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>7</sub>OH, -OR<sub>7</sub>, -SR<sub>7</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>OR<sub>7</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>SR<sub>7</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>7</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>OR<sub>7</sub>, -N(R<sub>7</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>SR<sub>7</sub>, -N(R<sub>7</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>7</sub>)COR<sub>7</sub>, -C(O)R<sub>7</sub>, -C(O)OR<sub>7</sub>, -OC(O)R<sub>7</sub>, -OC(O)OR<sub>7</sub>, -S(O)R<sub>7</sub> або -S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>C(гало)<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>(3-7-членний)гетероцикл, -CON(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкіл-C=NOR<sub>7</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкіл-C(O)-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-NHSO<sub>2</sub>N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub> або -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-C(=NH)-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>;

10 кожен R<sub>20</sub> є, незалежно, -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл або -(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл;

кожен гало є, незалежно, -F, -Cl, -Br або -I;

n є ціле число 1;

кожен b є, незалежно, 1 або 2;

q є ціле число 0, 1, 2, 3 або 4;

15 s є ціле число 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

m є ціле число 0, 1 або 2,

де фармацевтично прийнятне похідне вибирають з фармацевтично прийнятної солі, сольову, радіоміченої сполуки, стереоізомера, енантіомера, діастереомеру, інших стереоізомерних форм, рацемічної суміші, геометричного ізомеру і/або таутомеру.

20 2. Сполука за пунктом 1, де X = O.

3. Сполука за пунктом 1 або 2, де R<sub>4</sub> є гало, переважно F.

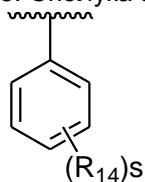
4. Сполука за будь-яким з пунктів 1-3, де R<sub>1</sub> є гало, переважно Cl або F.

5. Сполука за будь-яким з пунктів 1-4, де W є C і пунктирна лінія відсутня.

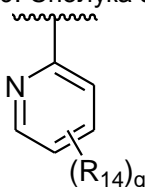
6. Сполука за будь-яким з пунктів 1-4, де W є C і пунктирною лінією є подвійний зв'язок.

25 7. Сполука за будь-яким з пунктів 1-4, де W є N, R<sub>4</sub> відсутній і пунктирна лінія відсутня.

8. Сполука за будь-яким з пунктів 1-7, де Ar<sub>2</sub> є



9. Сполука за будь-яким з пунктів 1-7, де Ar<sub>2</sub> є

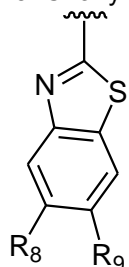


30 10. Сполука за будь-яким з пунктів 1-9, де R<sub>14</sub>, незалежно, вибирають з гало, C(гало)<sub>3</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, OR<sub>7</sub>, OC(гало)<sub>3</sub> або SO<sub>2</sub>C(гало)<sub>3</sub> і переважно є гало, C(гало)<sub>3</sub> або OC(гало)<sub>3</sub>.

11. Сполука за будь-яким з пунктів 1-10, де гало є F або Cl.

12. Сполука за будь-яким з пунктів 1-11, де s або q є 1 або 2.

13. Сполука за будь-яким з пунктів 1-7, де Ar<sub>2</sub> є



35

14. Сполука за будь-яким з пунктів 1-7 і 13, де R<sub>8</sub> і R<sub>9</sub>, незалежно, вибирають з H, гало і -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу і переважно є H або гало, де гало є Cl або F.

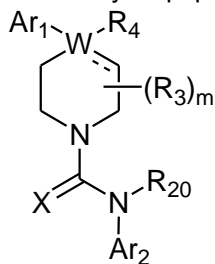
15. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де m = 0.

40 16. Сполука за будь-яким з пунктів 1-15, де m = 1 і переважно R<sub>3</sub> є (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл і більш переважно є -CH<sub>3</sub> або -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

17. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де фармацевтично прийнятним похідним є фармацевтично прийнятна сіль.

18. Сполука за будь-яким з пунктів 1-17 для застосування як медикаменту.

19. Сполука формули II:



5

(II)

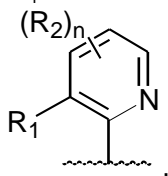
або її фармацевтично прийнятне похідне, де

X є O, N-CN;

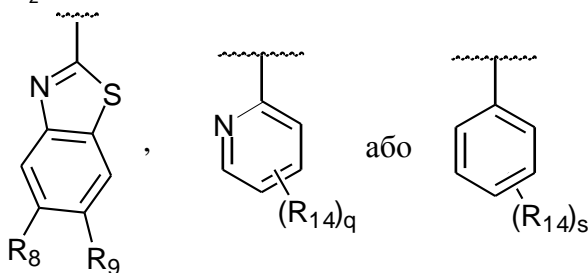
W є N або C;

10 пунктирна лінія означає присутність або відсутність зв'язку, і, коли пунктирна лінія означає присутність зв'язку або W є N, тоді R4 відсутній, інакше R4 є -H, -гало;

Ar1 є



Ar2 є



15

R1 є -H, -гало, -C(гало)3;

R2 є група формули Q;

де Q є -CH(OH)CH2OH, -CF2CH2OH, -CH2OH, -CH(CH2OH)2, -C(OH)(CH2OH)2;

кожен R3 є, незалежно, -H, -(C1-C6)алкіл;

20 кожен R7 є, незалежно, -H, -(C1-C6)алкіл, -(C2-C6)алкеніл, -(C2-C6)алкініл, -(C3-C8)циклоалкіл, -(C5-C8)циклоалкеніл, -феніл, -(C1-C6)галоалкіл, -(C1-C6)гідроксіалкіл, -(C1-C6)алкоксі(C1-C6)алкіл, -(C1-C6)алкіл-N(R20)2 або -CON(R20)2;

кожен R8 і R9 є, незалежно:

25 (а) -(C1-C6)алкіл, -(C2-C6)алкеніл, -(C2-C6)алкініл, -(C3-C8)циклоалкіл, -(C5-C8)циклоалкеніл або -феніл, кожен з яких незаміщений або заміщений 1 або 2 -ОН-групами; або

(b) -H, -CH2C(гало)3, -C(гало)3, -CH(гало)2, -CH2(гало), -OC(гало)3, -OCH(гало)2, -OCH2(гало), -SC(гало)3, -SCH(гало)2, -SCH2(гало), -CN, -O-CN, -OH, -гало, -N3, -NO2, -CH=NR7, -N(R7)2, -NR7OH, -OR7, -C(O)R7, -C(O)OR7, -OC(O)R7, -OC(O)OR7, -SR7, -S(O)R7 або -S(O)2R7;

30 кожен R14 є, незалежно, -H, -(C1-C6)алкіл, -(C2-C6)алкеніл, -(C2-C6)алкініл, -(C3-C8)циклоалкіл, -(C5-C8)циклоалкеніл, -(C1-C6)алкоксі(C1-C6)алкіл, -феніл, -C(гало)3, -CH(гало)2, -CH2(гало), -(3-7-членний)гетероцикл, -(C1-C6)галоалкіл, -(C2-C6)галоалкеніл, -(C2-C6)галоалкініл, -(C2-C6)гідроксіалкіл, -(C2-C6)гідроксіалкініл, -(C1-C6)алкоксі(C2-C6)алкіл, -(C1-C6)алкоксі(C2-C6)алкеніл, -(C1-C6)алкоксі(C2-C6)алкініл, -(C1-C6)алкоксі(C3-C8)циклоалкіл, -CN, -OH, -гало, -OC(гало)3, -N3, -NO2, -CH=NR7, -N(R7)2, -NR7OH, -OR7, -SR7, -O(CH2)bOR7, -O(CH2)bSR7, -O(CH2)bN(R7)2, -N(R7)(CH2)bOR7, -N(R7)(CH2)bSR7, -N(R7)(CH2)bN(R7)2, -N(R7)COR7, -C(O)R7, -C(O)OR7, -OC(O)R7, -OC(O)OR7, -S(O)R7 або -S(O)2R7, -S(O)2N(R7)2, -SO2C(гало)3, -SO2(3-7-членний)гетероцикл, -CON(R7)2, -(C1-C5)алкіл-C=NOR7, -(C1-C5)алкіл-C(O)-N(R7)2, -(C1-C6)алкіл-NHSO2N(R7)2 або -(C1-C6)алкіл-C(=NH)-N(R7)2;

35

кожен гало є, незалежно, -F, -Cl, -Br або -I;

40 кожен R20 є, незалежно, -H, -(C1-C6)алкіл або -(C3-C8)циклоалкіл;

$n$  є ціле число 1;  
 кожен  $b$  є, незалежно, 1 або 2;  
 $q$  є ціле число 0, 1, 2, 3 або 4;  
 $s$  є ціле число 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

5  $m$  є ціле число 0, 1 або 2,

де фармацевтично прийнятне похідне вибирають з фармацевтично прийнятої солі, сольвату, радіоміченої сполуки, стереоізомера, енантіомера, діастереомеру, інших стереоізомерних форм, рацемічної суміші, геометричного ізомеру і/або таутомеру.

20. Сполука за пунктом 19, де  $X = O$ .

10 21. Сполука за будь-яким з пунктів 19 або 20, де  $R_4$  є гало, переважно F.

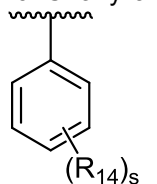
22. Сполука за будь-яким з пунктів 19-21, де  $R_1$  є гало, переважно Cl або F.

23. Сполука за будь-яким з пунктів 19-21, де  $W$  є C і пунктирна лінія відсутня.

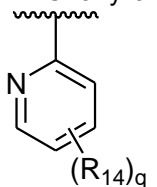
24. Сполука за будь-яким з пунктів 19-21, де  $W$  є C і пунктирною лінією є подвійний зв'язок.

25. Сполука за будь-яким з пунктів 19-21, де  $W$  є N,  $R_4$  відсутній і пунктирна лінія відсутня.

15 26. Сполука за будь-яким з пунктів 19-25, де  $Ar_2$  є



27. Сполука за будь-яким з пунктів 19-25, де  $Ar_2$  є



20 28. Сполука за будь-яким з пунктів 19-27, де  $R_{14}$ , незалежно, вибирають з -H, гало,  $C(\text{гало})_3$ , - $(C_1-C_6)$ алкілу,  $OR_7$ ,  $OC(\text{гало})_3$  або  $SO_2C(\text{гало})_3$  і переважно є гало,  $C(\text{гало})_3$  або  $OC(\text{гало})_3$ .

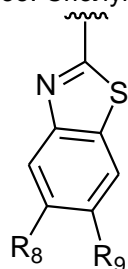
29. Сполука за будь-яким з пунктів 19-28, де гало є, незалежно, F або Cl.

30. Сполука за будь-яким з пунктів 19-29, де  $s$  або  $q$  є 1 або 2.

31. Сполука за будь-яким з пунктів 19-30, де  $Ar_2$  є 2-піридил або феніл,  $s$  або  $q$  є 1 і  $R_{14}$ -замісник знаходиться в 4-положенні  $Ar_2$ -замісника.

25 32. Сполука за будь-яким з пунктів 19-31, де  $Ar_2$  є 2-піридил або феніл,  $s$  або  $q$  є 2 і  $R_{14}$ -замісник знаходиться в 3- і 4-положенні  $Ar_2$ -замісника.

33. Сполука за будь-яким з пунктів 19-25, де  $Ar_2$  є



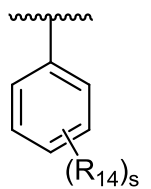
30 34. Сполука за будь-яким з пунктів 19-25 і 33, де  $R_8$  і  $R_9$ , незалежно, вибирають з H, гало і  $-(C_1-C_6)$ алкілу і переважно є H або гало, де гало є, незалежно, Cl або F.

35. Сполука за будь-яким з пунктів 19-34, де  $m = 0$ .

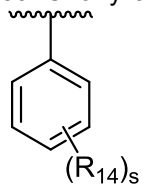
36. Сполука за будь-яким з пунктів 19-34, де  $m = 1$  і переважно  $R_3$  є  $(C_1-C_6)$ алкіл і більш переважно є  $-CH_3$  або  $-CH_2CH_3$ .

37. Сполука за пунктом 19, де  $W$  є C і  $X$  є O.

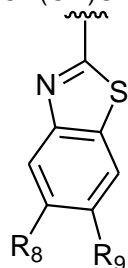
35 38. Сполука за пунктом 19, де  $W$  є C, де пунктирна лінія є подвійний зв'язок,  $X$  є O,  $Q$  є  $-CH(OH)CH_2OH$ ,  $R_1$  є  $-Cl$  і  $Ar_2$  є



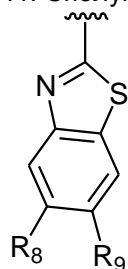
39. Сполука за пунктом 19, де W є C, X є O, Q є -CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, R<sub>1</sub> є -Cl, R<sub>4</sub> є -F і Ar<sub>2</sub> є



40. Сполука за пунктом 19, де W є C, де пунктирна лінія є подвійний зв'язок, X є O, Q є -CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, R<sub>1</sub> є -Cl і Ar<sub>2</sub> є



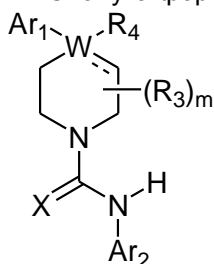
41. Сполука за пунктом 19, де W є C, X є O, Q є -CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, R<sub>1</sub> є -Cl, R<sub>4</sub> є -F і Ar<sub>2</sub> є



42. Сполука за будь-яким з пунктів 19-41, де фармацевтично прийнятним похідним є фармацевтично прийнятна сіль.

43. Сполука за будь-яким з пунктів 19-42 для застосування як медикаменту.

44. Сполука формули III:



(III)

або її фармацевтично прийнятна сіль, де

X є O, N-CN;

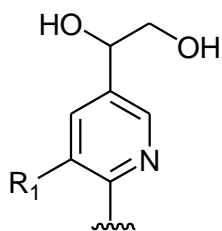
W є N або C;

пунктирна лінія означає присутність або відсутність зв'язку, і, коли пунктирна лінія означає присутність зв'язку або W є N, тоді R<sub>4</sub> відсутній, інакше R<sub>4</sub> є -H, -гало;

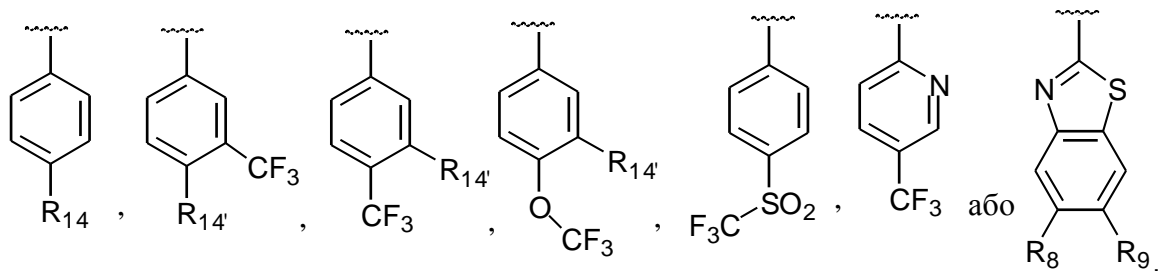
кожен R<sub>3</sub> є, незалежно, -H або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл; або

m є ціле число 0, 1 або 2;

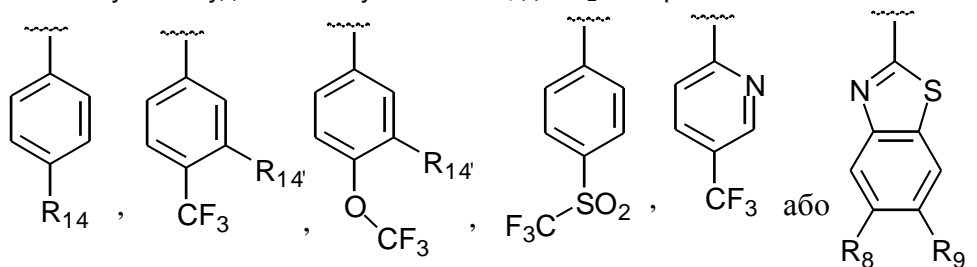
де Ar<sub>1</sub> є:



$R_1$  є -Cl, -F або  $-CF_3$ ;  
де  $Ar_2$  є:

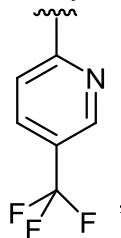


- 5  $R_{14}$  є -H, -Cl, -F, -Br,  $-OCF_3$ ,  $-(C_1-C_6)$ алкіл,  $-SO_2CF_3$ ,  $-SO_2(C_1-C_6)$ алкіл,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$  або  $-OCH(CH_3)_2$  і переважно є  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ , -Cl або -F;  
 $R_{14'}$  є -H, -Cl, -F, -Br,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH(CH_3)_2$  або  $-OCH_2CH_3$ ; і  
кожен  $R_8$  і  $R_9$  є, незалежно, -H, -Cl, -Br, -F,  $-CH_3$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ , ізопропіл або трет-бутил.
- 10 45. Сполука за пунктом 44, де  $X = O$ .  
46. Сполука за пунктом 44 або 45, де  $R_4$  є гало і переважно F.  
47. Сполука за будь-яким з пунктів 44-46, де  $R_1$  є гало, переважно Cl, F або  $CF_3$ .  
48. Сполука за будь-яким з пунктів 44-47, де W є C і пунктирна лінія відсутня.  
49. Сполука за будь-яким з пунктів 44-47, де W є C і пунктирною лінією є подвійний зв'язок.  
15 50. Сполука за будь-яким з пунктів 44-47, де W є N,  $R_4$  відсутній і пунктирна лінія відсутня.  
51. Сполука за будь-яким з пунктів 44-50, де  $m = 0$ .  
52. Сполука за будь-яким з пунктів 44-51, де  $m = 1$  і переважно  $R_3$  є  $(C_1-C_6)$ алкіл і більш переважно є  $-CH_3$  або  $-CH_2CH_3$ .  
53. Сполука за будь-яким з пунктів 44-52, де  $Ar_2$  вибирають з

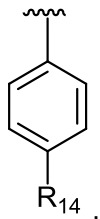


20

54. Сполука за будь-яким з пунктів 44-53, де  $Ar_2$  є

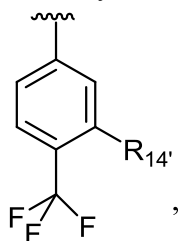


55. Сполука за будь-яким з пунктів 44-54, де  $Ar_2$  є



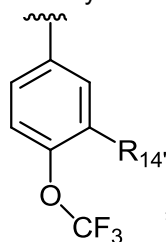
де  $R_{14}$  вибирають з -H, -Cl, -F, -Br, -OCF<sub>3</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> і переважно є -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -Cl або -F.

56. Сполука за будь-яким з пунктів 44-54, де Ar<sub>2</sub> є



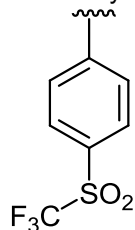
5 де  $R_{14'}$  є -H, -Cl, -F, -Br, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> або -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

57. Сполука за будь-яким з пунктів 44-54, де Ar<sub>2</sub> є



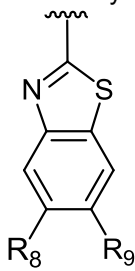
де  $R_{14'}$  є -H, -Cl, -F, -Br, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> або -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

58. Сполука за будь-яким з пунктів 44-54, де Ar<sub>2</sub> є



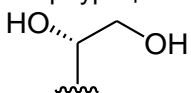
10

59. Сполука за будь-яким з пунктів 44-54, де Ar<sub>2</sub> є

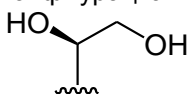


де кожен R<sub>8</sub> і R<sub>9</sub> є, незалежно, -H, -Cl, -Br, -F, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, ізопропіл або трет-бутил.

15 60. Сполука за будь-яким з пунктів 44-59, де хіральний атом вуглецю Q-групи має (S)-конфігурацію:

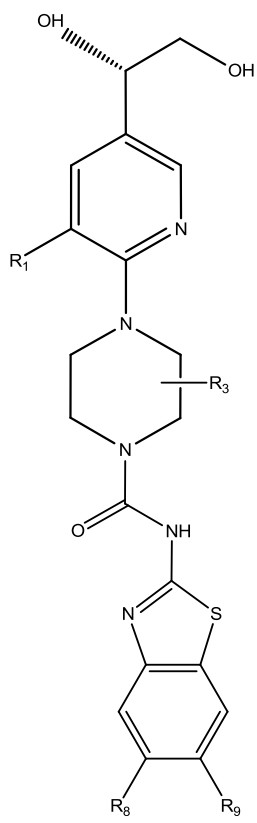


61. Сполука за будь-яким з пунктів 44-59, де хіральний атом вуглецю Q-групи має (R)-конфігурацію:



20

62. Сполука за пунктом 44, що має формулу



або її фармацевтично прийнятна сіль; де

$R_1$  є -Cl, -F або  $-CF_3$ ;

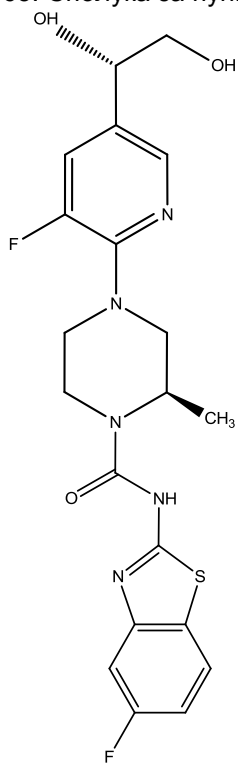
$R_3$  є  $-CH_3$  або  $-CH_2CH_3$ ; і

5  $R_8$  і  $R_9$  є, незалежно, -H, -Cl, -Br, -F,  $-CH_3$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ , ізопропіл або трет-бутил.

63. Сполука за пунктом 62, де  $R_8$  і  $R_9$  є кожен, незалежно, -H, -Cl, -Br, -F,  $-CH_3$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-CF_3$  або  $-OCF_3$ .

64. Сполука за пунктами 62 або 63, де  $R_1$  є -F і  $R_3$  є  $-CH_3$ .

10 65. Сполука за пунктом 44, що має формулу



або її фармацевтично прийнятна сіль.

66. Сполука за будь-яким з пунктів 44-65, де фармацевтично прийнятним похідним є фармацевтично прийнятна сіль.

67. Сполука за пунктом 66, де фармацевтично прийнятною сіллю є fumarat.

5 68. Сполука за будь-яким з пунктів 44-67 для застосування як медикаменту.

69. Композиція, що містить сполуку за будь-яким з пунктів 1-18 або її фармацевтично прийнятне похідне і фармацевтично прийнятний носій або екципієнт, де фармацевтично прийнятне похідне вибирають з фармацевтично прийнятої солі, сольвату, радіоміченої сполуки, стереоізомера, енантіомера, діастереомеру, інших стереоізомерних форм, рацемічної суміші, геометричного ізомеру і/або таутомеру.

10 70. Композиція, що містить сполуку за будь-яким з пунктів 19-43 або її фармацевтично прийнятне похідне і фармацевтично прийнятний носій або екципієнт, де фармацевтично прийнятне похідне вибирають з фармацевтично прийнятої солі, сольвату, радіоміченої сполуки, стереоізомера, енантіомера, діастереомеру, інших стереоізомерних форм, рацемічної суміші, геометричного ізомеру і/або таутомеру.

15 71. Композиція, що містить сполуку за будь-яким з пунктів 44-67 або її фармацевтично прийнятне похідне і фармацевтично прийнятний носій або екципієнт, де фармацевтично прийнятне похідне вибирають з фармацевтично прийнятої солі, сольвату, радіоміченої сполуки, стереоізомера, енантіомера, діастереомеру, інших стереоізомерних форм, рацемічної суміші, геометричного ізомеру і/або таутомеру.

20 72. Спосіб лікування або профілактики болю, НС, виразки, ЗЗК або СПК у тварини, в якому тварині, що цього потребує, вводять ефективну кількість сполуки за будь-яким з пунктів 1-18 або її фармацевтично прийнятного похідного, де фармацевтично прийнятне похідне вибирають з фармацевтично прийнятої солі, сольвату, радіоміченої сполуки, стереоізомера, енантіомера, діастереомеру, інших стереоізомерних форм, рацемічної суміші, геометричного ізомеру і/або таутомеру.

25 73. Спосіб лікування або профілактики болю, НС, виразки, ЗЗК або СПК у тварини, в якому тварині, що цього потребує, вводять ефективну кількість сполуки за будь-яким з пунктів 19-43 або її фармацевтично прийнятного похідного, де фармацевтично прийнятне похідне вибирають з фармацевтично прийнятої солі, сольвату, радіоміченої сполуки, стереоізомера, енантіомера, діастереомеру, інших стереоізомерних форм, рацемічної суміші, геометричного ізомеру і/або таутомеру.

30 74. Спосіб лікування або профілактики болю, НС, виразки, ЗЗК або СПК у тварини, в якому тварині, що цього потребує, вводять ефективну кількість сполуки за будь-яким з пунктів 44-67 або її фармацевтично прийнятного похідного, де фармацевтично прийнятне похідне вибирають з фармацевтично прийнятої солі, сольвату, радіоміченої сполуки, стереоізомера, енантіомера, діастереомеру, інших стереоізомерних форм, рацемічної суміші, геометричного ізомеру і/або таутомеру.

35 75. Спосіб інгібування функції TRPV1 в клітині, в якому клітини, здатні експресувати TRPV1, піддають контакту з ефективною кількістю сполуки за будь-яким з пунктів 1-19 або її фармацевтично прийнятного похідного, де фармацевтично прийнятне похідне вибирають з фармацевтично прийнятої солі, сольвату, радіоміченої сполуки, стереоізомера, енантіомера, діастереомеру, інших стереоізомерних форм, рацемічної суміші, геометричного ізомеру і/або таутомеру.

40 76. Спосіб інгібування функції TRPV1 в клітині, в якому клітини, здатні експресувати TRPV1, піддають контакту з ефективною кількістю сполуки за будь-яким з пунктів 19-43 або її фармацевтично прийнятного похідного, де фармацевтично прийнятне похідне вибирають з фармацевтично прийнятої солі, сольвату, радіоміченої сполуки, стереоізомера, енантіомера, діастереомеру, інших стереоізомерних форм, рацемічної суміші, геометричного ізомеру і/або таутомеру.

45 77. Спосіб інгібування функції TRPV1 в клітині, в якому клітини, здатні експресувати TRPV1, піддають контакту з ефективною кількістю сполуки за будь-яким з пунктів 44-67 або її фармацевтично прийнятного похідного.

50 78. Застосування сполуки за будь-яким з пунктів 1-18 або її фармацевтично прийнятного похідного як медикаменту для лікування або профілактики болю, НС, виразки, ЗЗК або СПК у тварини, де фармацевтично прийнятне похідне вибирають з фармацевтично прийнятої солі, сольвату, радіоміченої сполуки, стереоізомера, енантіомера, діастереомеру, інших стереоізомерних форм, рацемічної суміші, геометричного ізомеру і/або таутомеру.

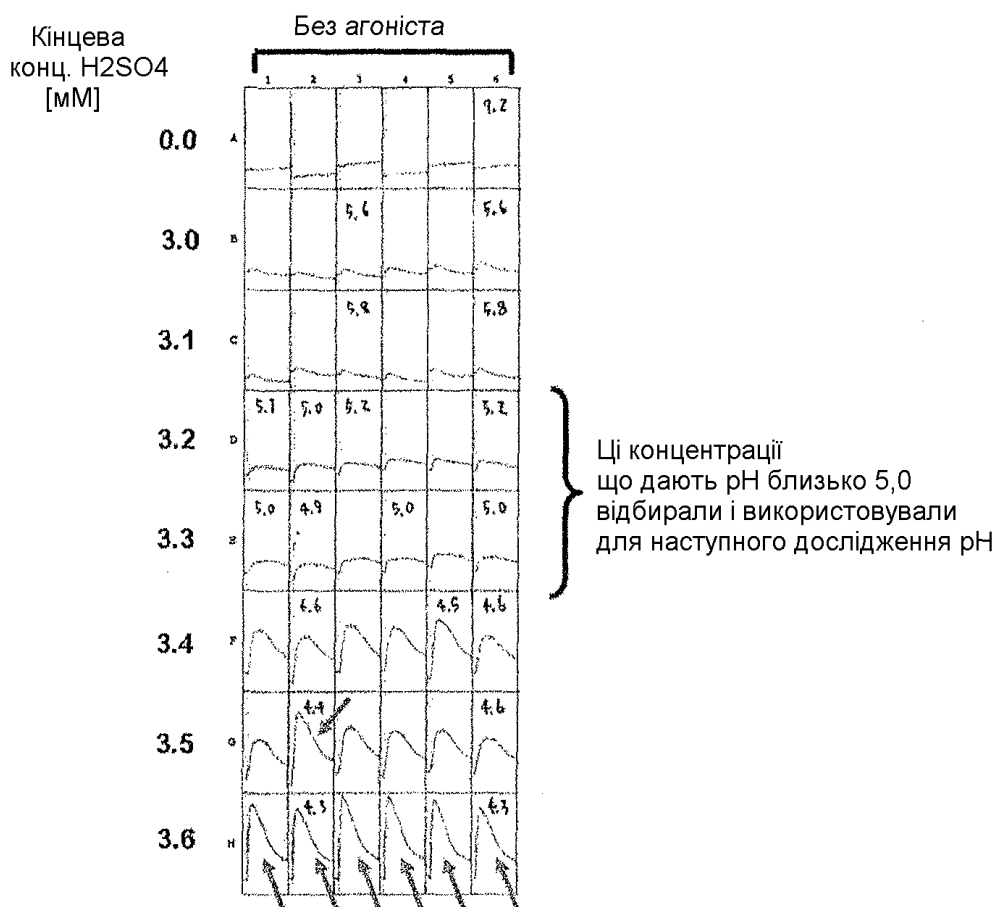
55 79. Застосування сполуки за будь-яким з пунктів 19-43 або її фармацевтично прийнятного похідного як медикаменту для лікування або профілактики болю, НС, виразки, ЗЗК або СПК у

тварини, де фармацевтично прийнятне похідне вибирають з фармацевтично прийнятної солі, сольову, радіоміченої сполуки, стереоізомера, енантіомера, діастереомеру, інших стереоізомерних форм, рацемічної суміші, геометричного ізомеру і/або таутомеру.

- 5 80. Застосування сполуки за будь-яким з пунктів 44-67 або її фармацевтично прийнятної похідного як медикаменту для лікування або профілактики болю, НС, виразки, ЗЗК або СПК у тварини, де фармацевтично прийнятне похідне вибирають з фармацевтично прийнятної солі, сольову, радіоміченої сполуки, стереоізомера, енантіомера, діастереомеру, інших стереоізомерних форм, рацемічної суміші, геометричного ізомеру і/або таутомеру.

Планшет з агоністом												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	Буфер											
B	H2SO4 15,0 мМ (кінцева 3,0 мМ)											
C	H2SO4 15,5 мМ (кінцева 3,1 мМ)											
D	H2SO4 16,0 мМ (кінцева 3,2 мМ)											
E	H2SO4 16,5 мМ (кінцева 3,3 мМ)											
F	H2SO4 17,0 мМ (кінцева 3,4 мМ)											
G	H2SO4 17,5 мМ (кінцева 3,5 мМ)											
H	H2SO4 18,0 мМ (кінцева 3,6 мМ)											

Фіг.1



Фіг.2

(A) Планшет з агоністом												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	$H_2SO_4$ X mM						$H_2SO_4$ (X + 0.5) mM					
B												
C												
D												
E												
F												
G												
H												
(B) Планшет з антагоністом												
	кінцева концентрація антагоніста [нМ]											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0.977	3.906	15.63	62.5	250	1000	0.977	3.906	15.63	62.5	250	1000
B	Без антагоніста						Без антагоніста					
C												
D	Без антагоніста						Без антагоніста					
E												
F	0.977	3.906	15.63	62.5	250	1000	0.977	3.906	15.63	62.5	250	1000
G	Без антагоніста						Без антагоніста					
H												

Fig.3

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

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

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