



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **75382** (13) **C2**  
(51) МПК (2006)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/40**  
**A61K 31/407**  
**A61P 9/06** (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

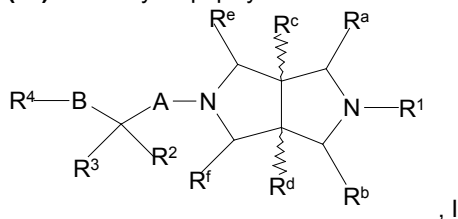
## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) 3,7-ДІАЗАДИЦИКЛО[3.3.0]ОКТАНИ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ПРИ ЛІКУВАННІ СЕРЦЕВИХ АРИТМІЙ

1

2

- (21) 2003076389  
(22) 29.01.2002  
(24) 17.04.2006  
(86) PCT/SE02/00152, 29.01.2002  
(31) 0100326-8  
(32) 02.02.2001  
(33) SE  
(46) 17.04.2006, Бюл. № 4, 2006 р.  
(72) Бйорсне Магнус, SE, Понтен Фрітьйоф, SE, Страндлунд Герт, SE, Свенссон Педер, SE, Вільстерманн Міхаель, SE  
(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE  
(56) WO 0104107 A1  
WO 9711945 A1  
DE 3930266 A1  
Helvetica Chimica Acta, Volume 83, 2000, Ulrike Obst et al, "Synthesis of Novel Nonpeptidic Thrombin Inhibitors" page 855-909  
(57) 1. Сполука формули I



де хвилясті лінії представляють, як варіант, відносно цис- або трансстерообудову;  
 $R^1$  представляє  $C_{1-12}$ алкіл (як варіант, заміщений та/або закінчений одним або більше замісниками, вибраними з групи: атом галогену, ціаногрупа, нітрогрупа, арил,  $Het^1$ ,  $-C(O)R^{5a}$ ,  $-OR^{5b}$ ,  $-N(R^6)R^{5c}$ ,  $-C(O)XR^7$ ,  $-C(O)N(R^8)R^{5d}$  та  $-S(O)_2R^9$ ,  $Het^2$ ,  $-C(O)R^{5a}$ ,  $-C(O)XR^7$ ,  $-C(O)N(R^8)R^{5d}$  або  $-S(O)_2R^9$ ;  $R^{5a}$  -  $R^{5d}$  незалежно представляють, у кожному випадку своєї наявності, H,  $C_{1-6}$ алкіл (як варіант, заміщений та/або закінчений одним або більше замісниками, вибраними з групи: OH,  $C_{1-6}$ алкоксил, атом галогену, ціаногрупа, нітрогрупа, арил,  $Het^3$  та  $-NHC(O)R^{10}$ ), арил або  $Het^4$ , або  $R^{5d}$  разом з  $R^8$  представляє  $C_{3-6}$ алкілен (цю алкіленову групу, як варіант, перервано атомом O та/або, як варіант, заміщено одною або більше  $C_{1-3}$ алкілгрупами);

$R^{10}$  представляє H,  $C_{1-4}$ алкіл (як варіант, заміщений та/або закінчений одним або більше замісниками, вибраними з групи: атом галогену, ціаногрупа, арил та  $-NHC(O)R^{11}$ ) або арил;  
 $R^{11}$  представляє H,  $C_{1-4}$ алкіл або арил;  
 $R^6$  представляє H,  $C_{1-6}$ алкіл (як варіант, заміщений та/або закінчений одним або більше замісниками, вибраними з групи: -OH, атом галогену, ціаногрупа, нітрогрупа та арил), арил,  $-C(O)R^{12a}$ ,  $-C(O)OR^{12d}$  або  $-C(O)N(H)R^{12c}$ ;  
 $R^{12a}$ ,  $R^{12d}$  та  $R^{12c}$  представляють  $C_{1-6}$ алкіл (як варіант, заміщений та/або закінчений одним або більше замісниками, вибраними з групи: -OH, атом галогену, ціаногрупа, нітрогрупа та арил) або арил, або  $R^{12a}$  та  $R^{12c}$  представляють H;  
X представляє O або S;  
 $R^7$  представляє, у кожному випадку своєї наявності, арил або  $C_{1-12}$ алкіл (ця алкілгрупа, як варіант, заміщена та/або закінчена одним або більш замісниками, вибраними з групи: -OH, атом галогену, ціаногрупа, нітрогрупа, арил,  $C_{1-6}$ алкоксил,  $-SO_2R^{13a}$ ,  $-C(O)R^{13b}$  та  $Het^5$ );  
 $R^{13a}$  та  $R^{13b}$  незалежно представляють  $C_{1-6}$ алкіл або арил;  
 $R^8$  представляє, у кожному випадку своєї наявності, H,  $C_{1-12}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкоксил (ці останні дві групи, як варіант, заміщені та/або закінчені одним або більше замісниками, вибраними з групи: -OH, атом галогену, ціаногрупа, нітрогрупа,  $C_{1-4}$ алкіл та  $C_{1-4}$ алкоксил), -D-арил, -D-арилокси, -D- $Het^6$ , -D- $N(H)C(O)R^{14a}$ , -D- $S(O)_2R^{15a}$ , -D- $C(O)R^{14b}$ , -D- $C(O)OR^{15b}$ , -D- $C(O)N(R^{14c})R^{14d}$ , або  $R^8$  разом з  $R^{5d}$  представляє  $C_{3-6}$ алкілен (цю алкіленову групу, як варіант, перервано атомом O та/або, як варіант, заміщено одною або більше  $C_{1-3}$ алкілгрупами);  
 $R^{14a}$  -  $R^{14d}$  незалежно представляють H,  $C_{1-6}$ алкіл (як варіант, заміщений та/або закінчений одним або більше замісниками, вибраними з групи: -OH, атом галогену, ціаногрупа, нітрогрупа та арил), арил, або  $R^{14c}$  та  $R^{14d}$  разом представляють  $C_{3-6}$ алкілен;  
 $R^{15a}$  та  $R^{15b}$  незалежно представляють  $C_{1-6}$ алкіл (як варіант, заміщений та/або закінчений одним або

(13) **C2**  
(11) **75382**  
(19) **UA**

більше замісниками, вибраними з групи: -ОН, атом галогену, ціаногрупа, нітрогрупа та арил) або арил; D представляє безпосередній зв'язок або  $C_{1-6}$ алкілен;

$R^3$  представляє, у кожному випадку своєї наявності,  $C_{1-6}$ алкіл (як варіант, заміщений та/або закінчений одним або більше замісниками, вибраними з групи: -ОН, атом галогену, ціаногрупа, нітрогрупа та арил), арил або  $Het^7$ ;

$R^2$  представляє H, атом галогену,  $C_{1-6}$ алкіл, -E-OR<sup>16</sup>, -E-N(R<sup>17</sup>)R<sup>18</sup> або, разом з  $R^3$ , представляє =O;

$R^3$  представляє H,  $C_{1-6}$ алкіл або, разом з  $R^2$ , представляє =O;

$R^{16}$  представляє H,  $C_{1-6}$ алкіл, -E-арил, -E- $Het^8$ , -C(O)R<sup>19a</sup>, -C(O)OR<sup>19b</sup> або -C(O)N(R<sup>20a</sup>)R<sup>20b</sup>;

$R^{17}$  представляє H,  $C_{1-6}$ алкіл, -E-арил, -E- $Het^8$ , -C(O)R<sup>19a</sup>, -C(O)OR<sup>19b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>19c</sup>, -[C(O)]<sub>p</sub>N(R<sup>20a</sup>)R<sup>20b</sup> або -C(NH)NH<sub>2</sub>;

$R^{18}$  представляє H,  $C_{1-6}$ алкіл, -E-арил або -C(O)R<sup>19d</sup>;

$R^{19a}$  -  $R^{19d}$  незалежно представляють, у кожному випадку своєї наявності,  $C_{1-6}$ алкіл (як варіант, заміщений та/або закінчений одним або більше замісниками, вибраними з групи: атом галогену, арил та  $Het^9$ ), арил,  $Het^{10}$ , або  $R^{19a}$  та  $R^{19d}$  незалежно представляють H;

$R^{20a}$  та  $R^{20b}$  незалежно представляють, у кожному випадку своєї наявності, H або  $C_{1-6}$ алкіл (як варіант, заміщений та/або закінчений одним або більше замісниками, вибраними з групи: атом галогену, арил та  $Het^{11}$ ), арил,  $Het^{12}$ , або разом представляють  $C_{3-6}$ алкілен, як варіант, перерваний атомом O;

E представляє, у кожному випадку своєї наявності, безпосередній зв'язок або  $C_{1-4}$ алкілен;

p дорівнює 1 або 2;

A представляє -G-, -J-N(R<sup>21</sup>)- або -J-O- (в останніх двох групах N(R<sup>21</sup>)- або O приєднано до атома карбону, що з'єднаний з R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup>);

B представляє -Z-, -Z-N(R<sup>22</sup>), -N(R<sup>22</sup>)-Z-, -Z-S(O)<sub>n</sub>-, -Z-O- (в останніх двох групах Z приєднано до атома карбону, що з'єднаний з R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup>);

G представляє безпосередній зв'язок або  $C_{1-6}$ алкілен;

J представляє  $C_{2-6}$ алкілен;

Z представляє безпосередній зв'язок або  $C_{1-4}$ алкілен;

$R^{21}$  та  $R^{22}$  незалежно представляють H або  $C_{1-6}$ алкіл;

$R^4$  представляє арил або  $Het^{13}$ , обидві ці групи, як варіант, заміщені одним або більше замісниками, вибраними з групи: -ОН, ціаногрупа, атом галогену, нітрогрупа,  $C_{1-6}$ алкіл (як варіант, закінчений групою -N(H)C(O)OR<sup>23a</sup>),  $C_{1-6}$ алкоксил,  $Het^1$ , арил, -N(R<sup>24a</sup>)R<sup>24b</sup>, -C(O)R<sup>24c</sup>, -C(O)OR<sup>24d</sup>, -C(O)N(R<sup>24e</sup>)R<sup>24f</sup>, -N(R<sup>24g</sup>)C(O)R<sup>24h</sup>, -N(R<sup>24i</sup>)C(O)N(R<sup>24j</sup>)R<sup>24k</sup>, -N(R<sup>24m</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>23b</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>23c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>23d</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>24n</sup>)R<sup>24p</sup> та (тільки у випадку  $Het^{13}$ ) оксогрупа;

$Het^{13}$  представляє чотири-дванадцятичленну гетероциклічну групу, що містить один або більше гетероатомів, вибраних з оксигену, нітрогену та/або сульфур;

$Het^1$  -  $Het^{12}$  незалежно представляють, у кожному випадку своєї наявності, чотири-

дванадцятичленну гетероциклічну групу, що містить один або більше гетероатомів, вибраних з оксигену, нітрогену та/або сульфур, ці гетероциклічні групи, як варіант, заміщені одним або більше замісниками включаючи =O, -ОН, ціаногрупу, атом галогену, нітрогрупу,  $C_{1-6}$ алкіл (як варіант, закінчений групою -N(H)C(O)OR<sup>23a</sup>),  $C_{1-6}$ алкоксил,  $Het^1$ , арил, -N(R<sup>24a</sup>)R<sup>24b</sup>, -C(O)R<sup>24c</sup>, -C(O)OR<sup>24d</sup>, -C(O)N(R<sup>24e</sup>)R<sup>24f</sup>, -N(R<sup>24g</sup>)C(O)R<sup>24h</sup>, -N(R<sup>24i</sup>)C(O)N(R<sup>24j</sup>)R<sup>24k</sup>, -N(R<sup>24m</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>23b</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>23c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>23d</sup> та -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>24n</sup>)R<sup>24p</sup>;

$R^{23a}$  -  $R^{23d}$  незалежно представляють, у кожному випадку своєї наявності,  $C_{1-6}$ алкіл;

$R^{24a}$  -  $R^{24p}$  незалежно представляють, у кожному випадку своєї наявності, H або  $C_{1-6}$ алкіл;

n дорівнює, у кожному випадку, 0, 1 або 2, а

$R^a$  -  $R^f$  незалежно представляють H або  $C_{1-4}$ алкіл;

де кожний арил та кожну арилоксигрупу, якщо не

визначено інше, як варіант, заміщено;

або її фармацевтично прийнятне похідне;

за умови, що:

(a) коли  $R^3$  представляє H або  $C_{1-4}$ алкіл; а

A представляє -J-N(R<sup>21</sup>)- або -J-O-;

то B не представляє -N(R<sup>22</sup>)-, -S(O)<sub>n</sub>-, -O- або -N(R<sup>22</sup>)-Z- (в останньому групу -N(R<sup>22</sup>)) приєднано до атома карбону, що з'єднаний з R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup>);

(b) коли  $R^2$  представляє -E-OR<sup>15</sup> або -E-N(R<sup>17</sup>)R<sup>18</sup>, в яких E представляє безпосередній зв'язок, то:

(i) A не представляє безпосереднього зв'язку, -J-N(R<sup>21</sup>)- або -J-O-, а

(ii) B не представляє -N(R<sup>22</sup>)-, -S(O)<sub>n</sub>-, -O- або -N(R<sup>22</sup>)-Z- (в останньому групу -N(R<sup>22</sup>)) приєднано до атома карбону, що з'єднаний з R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup>);

(c)  $Het^1$  та  $Het^{13}$  не представляють 9-членних гетероциклів, що містять конденсоване бензольне або піридинове кільце; та

(d) сполука не представляє:

3,7-біс(1-фенілетил)-3,7-діазадицикло[3.3.0]октан;

2-{4-(7-бензил-3,7-діазадицикло[3.3.0]октан-3-іл)бутил}-1,2-бензізотіазол-3-он-1,1-діоксид;

3-метил-7-бензил-3,7-діазадицикло[3.3.0]октан;

3-циклогексил-7-бензил-3,7-

діазадицикло[3.3.0]октан;

3-(тіазол-2-іл)-7-бензил-3,7-

діазадицикло[3.3.0]октан;

3-(2-піримідил)-7-бензил-3,7-

діазадицикло[3.3.0]октан або

3-(5,5-диметокси)пентил-7-бензил-3,7-

діазадицикло[3.3.0]октан;

2. Сполука за п. 1, де у сполуці формули I один

або більше необов'язкових замісників на арил- та арилоксигрупах вибрані з групи: -ОН, ціаногрупа,

атом галогену, нітрогрупа,  $C_{1-6}$ алкіл (як варіант,

закінчений групою -N(H)C(O)OR<sup>23a</sup>),  $C_{1-6}$ алкоксил,

$Het^1$ , арил (ця арилгрупа може не бути заміщеною

будь-якими іншими арил-групами), -N(R<sup>24a</sup>)R<sup>24b</sup>, -

C(O)R<sup>24c</sup>, -C(O)OR<sup>24d</sup>, -C(O)N(R<sup>24e</sup>)R<sup>24f</sup>, -

N(R<sup>24g</sup>)C(O)R<sup>24h</sup>, -N(R<sup>24i</sup>)C(O)N(R<sup>24j</sup>)R<sup>24k</sup>, -

N(R<sup>24m</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>23b</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>23c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>23d</sup> та

-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>24n</sup>)R<sup>24p</sup>, де  $Het^1$ ,  $R^{23a}$  -  $R^{23d}$ ,  $R^{24a}$  -  $R^{24p}$  та

n визначені у п. 1.

3. Сполука за п. 1 або п. 2, де хвилясті лінії представляють відносну цис-стереобудову.

4. Сполука за будь-яким одним з пп. 1 - 3, де  $R^1$

представляє  $C_{1-8}$ алкіл (як варіант, заміщений

та/або закінчений одним або більше замісниками,

вибраними з групи: атом галогену, як варіант, заміщений феніл,  $\text{Het}^1$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{5a}$ ,  $-\text{OR}^{5b}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^8$  та  $-\text{S}(\text{O})_2\text{-C}_{1-6}\text{алкіл}$ ),  $\text{Het}^2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^8$  або  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ .

5. Сполука за будь-яким одним з пп. 1 - 4, де  $\text{R}^{5a}$  та  $\text{R}^{5b}$  незалежно представляють у кожному випадку H,  $\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$  (як варіант, заміщений та/або закінчений одним або більше замісниками, вибраними з групи:  $-\text{OH}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{алкоксил}$  та атом галогену), як варіант, заміщений феніл або  $\text{Het}^4$ .

6. Сполука за будь-яким одним з пп. 1 - 5, де  $\text{R}^7$  представляє, у кожному випадку,  $\text{C}_{1-8}\text{алкіл}$  (цю групу, як варіант, заміщено та/або закінчено одним або більше замісниками, вибраними з групи:  $-\text{OH}$ , атом галогену, ціаногрупа, як варіант, заміщений феніл,  $\text{C}_{1-4}\text{алкоксил}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{13a}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13b}$  та  $\text{Het}^9$ ).

7. Сполука за п. 6, де  $\text{R}^{13a}$  та  $\text{R}^{13b}$  незалежно представляють  $\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$ .

8. Сполука за будь-яким одним з пп. 1 - 7, де  $\text{R}^8$  представляє, у кожному випадку,  $\text{C}_{1-8}\text{алкіл}$  (цю групу, як варіант, заміщено та/або закінчено одним або більше замісниками, вибраними з групи:  $-\text{OH}$ , атом галогену, ціаногрупа та  $\text{C}_{1-4}\text{алкоксил}$ ),  $-\text{D}$ - (як варіант, заміщений феніл),  $-\text{D-Het}^6$ ,  $-\text{D-S}(\text{O})_2\text{R}^{15a}$ ,  $-\text{D-C}(\text{O})\text{-C}_{1-6}\text{алкіл}$  або  $-\text{D-C}(\text{O})\text{OR}^{15b}$ .

9. Сполука за п. 8, де  $\text{R}^{15a}$  та  $\text{R}^{15b}$  незалежно представляють  $\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$  (як варіант, заміщений та/або закінчений одним або більше замісниками, вибраними з групи: атом галогену, ціаногрупа та, як варіант, заміщений феніл) або, як варіант, заміщений феніл.

10. Сполука за будь-яким одним з пп. 1 - 9, де D представляє безпосередній зв'язок або  $\text{C}_{1-3}\text{алкілен}$ .

11. Сполука за будь-яким одним з пп. 1 - 10, де  $\text{R}^9$  представляє, у кожному випадку,  $\text{C}_{1-5}\text{алкіл}$  (як варіант, заміщений та/або закінчений одним або більше замісниками, вибраними з групи: атом галогену, ціаногрупа та, як варіант, заміщений феніл) або, як варіант, заміщений феніл.

12. Сполука за будь-яким одним з пп. 1 - 11, де  $\text{R}^2$  представляє H,  $\text{C}_{1-2}\text{алкіл}$ ,  $-\text{OR}^{16}$ ,  $-\text{N}(\text{H})\text{R}^{17}$  або, разом з  $\text{R}^3$ , представляє  $=\text{O}$ .

13. Сполука за будь-яким одним з пп. 1 - 12, де  $\text{R}^3$  представляє H,  $\text{C}_{1-2}\text{алкіл}$  або, разом з  $\text{R}^2$ , представляє  $=\text{O}$ .

14. Сполука за будь-яким одним з пп. 1 - 13, де  $\text{R}^{16}$  представляє H,  $\text{C}_{1-4}\text{алкіл}$ ,  $-\text{E}$ - (як варіант, заміщений феніл),  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19a}$   $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^{20a}$ .

15. Сполука за будь-яким одним з пп. 1 - 13, де  $\text{R}^{17}$  представляє H,  $\text{C}_{1-4}\text{алкіл}$ ,  $-\text{E}$ - (як варіант, заміщений феніл),  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19a}$  або  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19b}$ .

16. Сполука за будь-яким одним з пп. 1 - 15, де  $\text{R}^{19a}$  та  $\text{R}^{19b}$  незалежно представляють у кожному випадку  $\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$ , як варіант, заміщений феніл або  $\text{Het}^{10}$ .

17. Сполука за будь-яким одним з пп. 1 - 14, де  $\text{R}^{20a}$  представляє H або  $\text{C}_{1-4}\text{алкіл}$ .

18. Сполука за будь-яким одним з пп. 1 - 17, де E представляє, у кожному випадку, безпосередній зв'язок або  $\text{C}_{1-2}\text{алкілен}$ .

19. Сполука за будь-яким одним з пп. 1 - 18, де A представляє  $-\text{G}-$ .

20. Сполука за будь-яким одним з пп. 1 - 19, де B представляє  $-\text{Z}-$ ,  $-\text{Z-N}(\text{H})-$ ,  $-\text{Z-S}(\text{O})_n-$ ,  $-\text{Z-O}-$  (у остан-

ніх трьох групах Z приєднано до атома карбону, що з'єднаний з  $\text{R}^2$  та  $\text{R}^3$ ).

21. Сполука за п. 19, де G представляє безпосередній зв'язок або  $\text{C}_{1-5}\text{алкілен}$ .

22. Сполука за будь-яким одним з пп. 1 - 21, де Z представляє безпосередній зв'язок або  $\text{C}_{1-3}\text{алкілен}$ .

23. Сполука за будь-яким одним з пп. 1 - 22, де  $\text{R}^4$  представляє феніл або  $\text{Het}^{13}$ , де обидві ці групи, як варіант, заміщені одним або більше замісниками, вибраними з групи: ціаногрупа, атом галогену, нітрогрупа,  $\text{C}_{1-4}\text{лкіл}$  (як варіант, закінчений групою  $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{23a}$ ),  $\text{C}_{1-4}\text{алкоксил}$ , як варіант, заміщений феніл,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^{24e}$ ,  $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{R}^{24h}$ ,  $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^{24j}$ ,  $-\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23b}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23c}$  та  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{24h})\text{R}^{24p}$ .

24. Сполука за п. 23, де  $\text{Het}^{13}$  представляє п'ятидесятичленну гетероциклічну групу, що містить один або більше гетероатомів, вибраних з оксигену, нітрогену та/або сульфору.

25. Сполука за будь-яким одним з пп. 1 - 24, де  $\text{Het}^1$  -  $\text{Het}^{12}$  незалежно представляють, у кожному випадку своєї наявності, п'яти-десятичленні гетероциклічні групи, що містять один або більше гетероатомів, вибраних з оксигену, нітрогену та/або сульфору, ці гетероциклічні групи, як варіант, заміщені одним або більше замісниками, включаючи  $=\text{O}$ ,  $-\text{OH}$ , ціаногрупу, атом галогену, нітрогрупу,  $\text{C}_{1-4}\text{алкіл}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{алкоксил}$ , як варіант, заміщений феніл,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{24c}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{24d}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^{24e}$ ,  $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{R}^{24h}$  та  $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{23c}$ .

26. Сполука за будь-яким одним з пп. 1 - 25, де  $\text{R}^a$  -  $\text{R}^f$  незалежно представляють H або  $\text{C}_{1-2}\text{алкіл}$ .

27. Сполука за будь-яким одним з пп. 1 - 26, де необов'язкові замісники на фенольних групах вибрані з групи:  $-\text{OH}$ , ціаногрупа, атом галогену, нітрогрупа,  $\text{C}_{1-4}\text{алкіл}$  (як варіант, закінчений групою  $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{23a}$ ),  $\text{C}_{1-4}\text{алкоксил}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{24c}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{24d}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^{24e}$ ,  $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{R}^{24h}$ ,  $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^{24j}$ ,  $-\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23b}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{23c}$  та  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{24h})\text{R}^{24p}$ .

28. Сполука за п. 27, де  $\text{R}^{23a}$  -  $\text{R}^{23c}$ ,  $\text{R}^{24c}$ ,  $\text{R}^{24d}$ ,  $\text{R}^{24e}$ ,  $\text{R}^{24h}$ ,  $\text{R}^{24j}$ ,  $\text{R}^{24n}$  та  $\text{R}^{24p}$  незалежно представляють  $\text{C}_{1-4}\text{алкіл}$ .

29. Сполука за будь-яким одним з пп. 1 - 28, де n дорівнює 0 або 2.

30. Сполука за будь-яким одним з пп. 1 - 29, де алкільні групи та алкоксигрупи можуть бути, якщо не визначено інше:

(i) лінійними або розгалуженими, циклічними або частково циклічними/ациклічними;

(ii) насиченими або ненасиченими;

(iii) перерваними одним або більше атомами оксигену та/або

(iv) заміщеними одним або більше атомами флуору або хлору.

31. Сполука, яку визначено у будь-якому одному з пп. 1-30, для застосування як фармацевтичного засобу.

32. Сполука, яку визначено у будь-якому одному з пп. 1 - 30, але за винятком умов (c) та (d), для застосування у профілактиці або лікуванні аритмій.

33. Фармацевтична композиція, що містить сполуку, яку визначено у будь-якому одному з пп. 1 - 30, у суміші з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм.

34. Фармацевтична композиція для застосування у профілактиці або лікуванні аритмій, що містить сполуку, яку визначено у будь-якому одному з пп. 1 до 30.

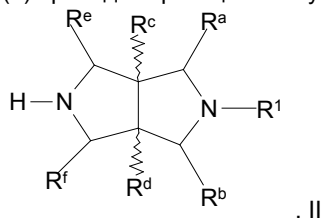
35. Застосування сполуки, яку визначено у будь-якому одному з пп. 1 до 30, але за винятком умов (с) та (d), як активного інгредієнта для виробництва медикаменту для застосування у профілактиці або лікуванні аритмій.

36. Застосування за п. 35, де аритмія є атріальною або вентрикулярною аритмією.

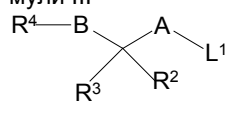
37. Спосіб профілактики або лікування аритмій, у якому застосовують терапевтично ефективну кількість сполуки, яку визначено у будь-якому одному з пп. 1 -30, але за винятком умов (с) та (d), до особи, що потерпає від такого стану або схильна до нього.

38. Спосіб отримання сполуки формули I, яку визначено у п. 1, у якому:

(a) проводять реакцію сполуки формули II

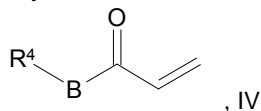


де  $R^1$  та  $R^a - R^f$  визначені у п. 1, зі сполукою формули III



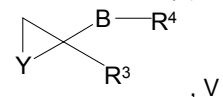
де  $L^1$  представляє групу, що відщеплюється, а  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , A та B визначені у п. 1;

(b) для сполук формули I, в яких A представляє  $C_{2-4}$ алкілен, а  $R^2$  та  $R^3$  разом представляють  $=O$ , проводять реакцію відповідної сполуки формули II, яку визначено вище, зі сполукою формули IV



де  $R^4$  та B визначені у п. 1;

(c) для сполук формули I, в яких A представляє  $CH_2$ , а  $R^2$  представляє  $-OH$  або  $-N(H)R^{17}$ , проводять реакцію відповідної сполуки формули II, яку визначено вище, зі сполукою формули V



де Y представляє O або  $N(R^{17})$ , а  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{17}$  та B визначені у п. 1;

(d) для сполук формули I, в яких A представляє  $C_{1-6}$ алкілен, B представляє  $C_{1-4}$ алкілен, а  $R^2$  та  $R^3$  представляють H, відновлюють відповідну сполуку формули I, в якій  $R^2$  та  $R^3$  разом представляють  $=O$ ;

(e) для сполук формули I, в яких  $R^2$  та  $R^3$  представляють H, а (1) A представляє одиничний зв'язок або  $-N(R^{21})$ , та B представляє  $C_{1-4}$ алкілен, або (2) A представляє  $C_{1-6}$ алкілен, а B представляє  $N(R^{22})$  або  $-N(R^{22})-Z-$  (у останній групі  $-N(R^{22})$  приєднано до атома карбону, що з'єднаний з  $R^2$  та  $R^3$ ), відно-

вляють відповідну сполуку формули I, в якій  $R^2$  та  $R^3$  разом представляють  $=O$ ;

(f) для сполук формули I, в яких A представляє  $C_{1-4}$ алкілен, B представляє безпосередній зв'язок,  $C_{1-4}$ алкілен,  $-Z-N(R^{22})-$ ,  $-Z-S(O)_n-$  або  $-Z-O-$  (в останніх трьох групах Z представляє  $C_{1-4}$ алкілен),  $R^2$  представляє OH, а  $R^3$  представляє H, відновлюють відповідну сполуку формули I, в якій  $R^2$  та  $R^3$  разом представляють  $=O$ ;

(g) для сполук формули I, в яких  $R^2$  представляє  $-E-N(R^{18})C(O)N(H)R^{20a}$ , проводять реакцію відповідної сполуки формули I, в якій  $R^2$  представляє  $-E-N(R^{18})H$ , зі сполукою формули XII  $R^{20a}N=C=O$ , XII

де  $R^{20a}$  визначено у п. 1;

(h) для сполук формули I, в яких  $R^2$  представляє  $-E-N(H)[C(O)]_2NH_2$ , проводять реакцію відповідної сполуки формули I, в якій  $R^2$  представляє  $-E-NH_2$ , з діамідом щавлевої кислоти;

(i) для сполук формули I, в яких  $R^2$  представляє  $-E-N(R^{17})R^{18}$ , де  $R^{17}$  та  $R^{18}$  визначені вище, за умови, що  $R^{17}$  не представляє H, проводять реакцію відповідної сполуки формули I, в якій  $R^2$  представляє  $-D-N(H)R^{18}$  зі сполукою формули XIII  $R^{17a}-L^3$ , XIII

де  $R^{17a}$  представляє  $R^{17}$ , що визначено у п. 1, за винятком того, що він не представляє H, а  $L^3$  представляє групу, що відщеплюється;

(j) для сполук формули I, в яких  $R^2$  представляє  $-E-OR^{16}$ , де  $R^{16}$  представляє  $C_{1-6}$ алкіл,  $-E$ -арил або  $-E-Het^8$ , проводять реакцію відповідної сполуки формули I, в якій  $R^2$  представляє  $-E-OH$ , зі сполукою формули XIV  $R^{16a}OH$ , XIV

де  $R^{16a}$  представляє  $C_{1-6}$ алкіл,  $-E$ -арил або  $-E-Het^8$ , де  $Het^8$  визначено у п. 1;

(k) для сполук формули I, в яких  $R^2$  представляє  $-E-OR^{16}$  (де  $R^{16}$  визначено у п. 1, за умови, що він не представляє H, проводять реакцію відповідної сполуки формули I, в якій  $R^2$  представляє  $-E-OH$ , зі сполукою формули XVI  $R^{16b}-L^4$ , XVI

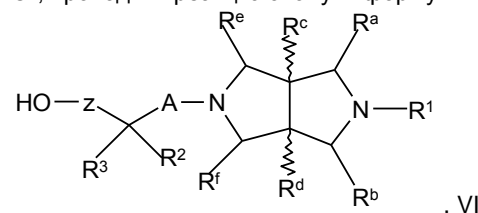
де  $R^{16b}$  представляє  $R^{16}$ , що визначено у п.1, за винятком того, що він не представляє H, а  $L^4$  представляє групу, що відщеплюється;

(l) для сполук формули I, в яких  $R^2$  представляє атом галогену, заміщують відповідну сполуку формули I, в якій  $R^2$  представляє  $-OH$ , використовуючи засіб галогенування;

(aa) знімають захист з захищеного похідного сполуки формули I, яку визначено у п. 1.

39. Спосіб отримання сполуки формули I, яку визначено у п.1, у якому:

(a) для сполук формули I, в яких B представляє  $-Z-O-$ , проводять реакцію сполуки формули VI



де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^a - R^f$ , A та Z визначені у п. 1, зі сполукою формули VII  $R^4 OH$ , VII

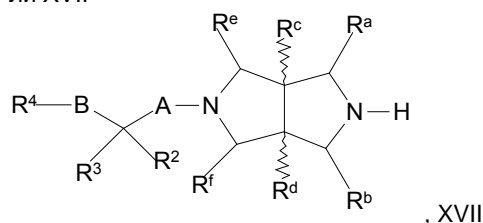
в якій  $R^4$  визначено у п. 1;

(b) для сполук формули I, в яких В представляє -Z-O-, проводять реакцію сполуки формули VI, яку визначено вище, зі сполукою формули VIII  $R^4-L^2$ , VIII

де  $L^2$  представляє групу, що відщеплюється, а  $R^4$  визначено у п. 1.

40. Спосіб отримання сполуки формули I, яку визначено у п. 1, у якому:

(a) проводять реакцію відповідної сполуки формули XVII



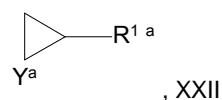
де  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^a - R^f$ , А та В визначені у п. 1, зі сполукою формули XVIII,  $R^1-L^5$ , XVIII

де  $L^5$  представляє групу, що відщеплюється, а  $R^1$  визначено у п. 1;

(b) для сполук формули I, в яких  $R^1$  представляє -C(O)N(H) $R^8$ , проводять реакцію відповідної сполуки формули XVII, що визначено вище, зі сполукою формули XXI,  $R^8-N=C=O$ , XXI

де  $R^8$  визначено у п. 1;

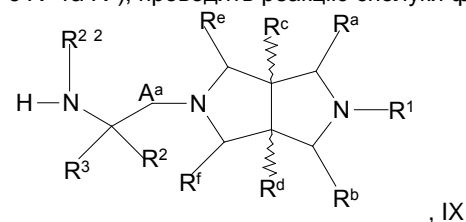
(c) для сполук формули I, в яких  $R^1$  представляє  $C_{1-12}$ алкіл, причому алкільна група є заміщеною при C-2-атомі карбону (стосовно біспідинового атома нітрогену) групою OH або N(H) $R^6$ , а інакше, як варіант, заміщеною одним або більше подальшими замісниками, які визначено у п. 1 для  $R^1$ , проводять реакцію відповідної сполуки формули XVII, що визначено вище, зі сполукою формули XXII



де  $Y^a$  представляє О або N( $R^6$ ),  $R^{1a}$  представляє  $C_{1-10}$ алкіл, як варіант, заміщений одним або більше замісниками, які визначено у п. 1 для  $R^1$ , а  $R^6$  визначено у п. 1.

41. Спосіб отримання сполуки формули I, яку визначено у п. 1, у якому

для сполук формули I, в яких А представляє  $C_{1-6}$ алкілен, а В представляє  $-N(R^{22})-Z-$  (де групу -N( $R^{22}$ )- приєднано до атома карбону, що з'єднаний з  $R^2$  та  $R^3$ ), проводять реакцію сполуки формули IX

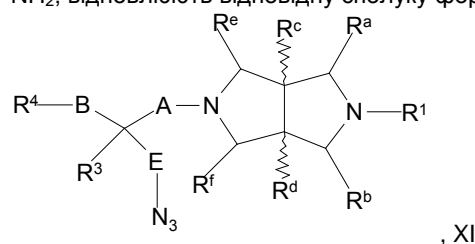


де  $A^a$  представляє  $C_{1-6}$ алкілен, а  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{22}$  та  $R^a - R^f$  визначені у п. 1, зі сполукою формули X  $R^4-Z-L^2$ , X

де  $L^2$  визначено вище, а  $R^4$  та Z визначені у п. 1.

42. Спосіб отримання сполуки формули I, яку визначено у п. 1, у якому

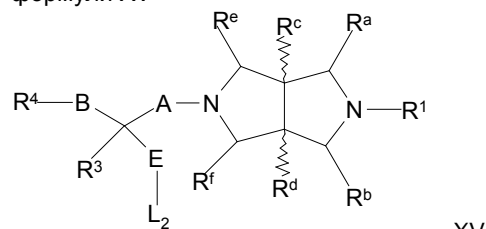
для сполук формули I, в яких  $R^2$  представляє -E-NH $_2$ , відновлюють відповідну сполуку формули XI



де  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^a - R^f$ , А, В та Е визначені у п. 1.

43. Спосіб отримання сполуки формули I, яку визначено у п. 1, у якому

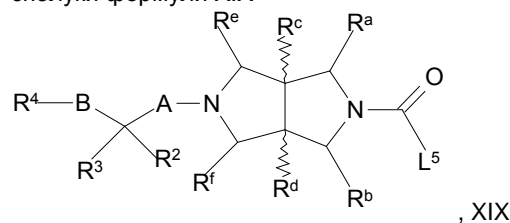
для сполук формули I, в яких  $R^2$  представляє -E-OR $^{16}$  (де  $R^{16}$  представляє  $C_{1-6}$ алкіл, -Е-арил або -Е-Het $^8$ ), проводять реакцію відповідної сполуки формули XV



де  $L^2$  визначено вище, а  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^a - R^f$ , А, В та Е визначено у п. 1, зі сполукою формули XIV, яку визначено вище.

44. Спосіб отримання сполуки формули I, яку визначено у п. 1, у якому

для сполук формули I, в яких  $R^1$  представляє -C(O)XR $^7$  або -C(O)N( $R^8$ )R $^{5d}$ , проводять реакцію сполуки формули XIX



де  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^a - R^f$ , А, В визначені у п. 1, а  $L^5$  визначено вище, зі сполукою формули XX  $R^{26}-H$ , XX

де  $R^{26}$  представляє -XR $^7$  або -N( $R^8$ )R $^{5d}$ , а  $R^{5d}$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  та X визначені у п. 1.

45. Спосіб отримання сполуки формули I, яку визначено у п. 1, у якому

для сполук формули I, в яких  $R^1$  представляє -C(O)OR $^7$ , а  $R^a$  та/або  $R^b$  представляють  $C_{1-4}$ алкіл, проводять реакцію відповідної сполуки формули I, в якій  $R^1$  представляє -C(O)OR $^7$ , а  $R^a$  та  $R^b$  представляють H, з одним або більше еквівалентами сполуки формули XXIII  $R^{27}-L^2$ , XXIII

де  $R^{27}$  представляє  $C_{1-4}$ алкіл, а  $L^2$  визначено вище, у присутності прийнятної сильної основи, здатної депротонувати 3,7-діазадицикло[3.3.0]октанове кільце у позиції  $\alpha$ -стосовно атома нітрогену, що з'єднаний з групою -C(O)OR $^7$ .

46. Спосіб отримання сполуки формули I, яку визначено у п. 1, у якому

для сполук формули I, які є N-оксидними похідними 3,7-діазадицикло[3.3.0]октанового атому нітрогену, здійснюють окиснення відповідного 3,7-діазадицикло[3.3.0]октанового атома нітрогену відповідної сполуки формули I.

47. Спосіб отримання сполуки формули I, яку визначено у п. 1, у якому

для сполук формули 1, які є похідними солі четвертинного C<sub>1-4</sub>алкіламонію, в яких алкілгрупу приєднано до 3,7-діазадицикло[3.3.0]октанового атома нітрогену, проводять реакцію на 3,7-діазадицикло[3.3.0]октановому атомі нітрогену відповідної сполуки формули I зі сполукою формули XXIII, яку визначено вище.

48. Сполука формули II, яку визначено у п. 38, або її захищене похідне, за умови, що коли усі R<sup>a</sup> – R<sup>f</sup> представляють H, то R<sup>1</sup> не представляє:

(i) C<sub>1-12</sub>алкіл, як варіант, заміщений арилом або Het<sup>1</sup>;

(ii) -C(O)- (як варіант, заміщений арил); або

(iii) трет-бутилоксикарбоніл.

49. Сполука формули VI, яку визначено у п. 39, або її захищене похідне.

50. Сполука формули IX, яку визначено у п. 41, або її захищене похідне.

51. Сполука формули XI, яку визначено у п. 42, або її захищене похідне.

52. Сполука формули XV, яку визначено у п. 43, або її захищене похідне.

53. Сполука формули XVII, яку визначено у п. 40, або її захищене похідне, за умови, що коли B представляє Z, то R<sup>2</sup> представляє -E-O- (як варіант, заміщений арил).

54. Сполука формули XIX, яку визначено у п. 44, або її захищене похідне.

Цей винахід стосується нових фармацевтично корисних сполук, зокрема сполук, які корисні при лікуванні серцевих аритмій.

Серцеві аритмії можна визначити як аномалії частоти, регулярності або місця походження серцевого імпульсу, або як порушення провідності, що викликає аномальну послідовність активації. Аритмії можна класифікувати клінічно за припустимою ділянкою походження (тобто як суправентрикулярні, включаючи атріальні та атріовентрикулярні аритмії та вентрикулярні аритмії) та/або за частотою (тобто брадіаритмії (повільні) та тахіаритмії (швидкі)).

При лікуванні серцевих аритмій негативний результат клінічних досліджень [дивися, наприклад, результат дослідження супресії серцевих аритмій (CAST), наведений у New England Journal of Medicine, 321, 406 (1989)], "традиційними" антиаритмічними ліками, які первісно діють уповільненням швидкості провідності (клас I антиаритмічних ліків), підказав розробку ліків стосовно сполук, які селективно затримують серцеву реполяризацію, подовжуючи цим інтервал QT. Клас III антиаритмічних ліків можна визначити як ліки, які подовжують тривалість трансмембранної дії потенціалу (що може бути викликаним блокуванням спрямованих назовні струмів K<sup>+</sup> або збільшенням спрямованих усередину іонних струмів) та несприйнятливості, без впливу на серцеву провідність.

Одним з ключових недоліків досі відомих ліків, які діють затримкою реполяризації (клас III або іншим способом) є те, що усі вони, як відомо, викликають унікальну форму проаритмії, відому як тріпотіння-мерехтіння (torsades de pointes), яке може іноді бути фатальним. З точки зору безпеки мінімізація цього феномену (який також спостерігали як результат застосування несерцевих ліків, як-то феногіазинів, трициклічних антидепресантів, антигістамінів, та антибіотиків) є ключовою проблемою для вирішення проблеми створення ефективних антиаритмічних ліків.

Антиаритмічні ліки на основі біспідинів (3,7-діазадицикло[3.3.1]нонанів), відомі серед іншого з

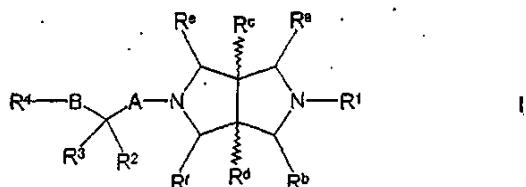
[міжнародних патентних заявок WO 91/07405, WO 99/31100, WO 00/76997, WO 00/76998, WO 00/76999 та WO 00/77000, Європейських патентних заявок 306 871, 308 843 та 655 228 та патентів США 3,962,449, 4,556,662, 4,550,112, 4,459,301 та 5,468,858, а також публікацій в журналах, включаючи серед іншого: J. Med. Chem. 39, 2559 (1996); Pharmacol. Res. 24, 149 (1991); Circulation, 90, 2032 (1994); Anal. Sci. 9, 429, (1993)]. Сполуки на основі 3,7-діазадицикло[3.3.0]октану не розкриті і не запропоновані у будь-якому з цих документів.

Сполуки на основі 3,7-діазадицикло[3.3.0]октану відомі як використовувані у багатьох з медичних застосувань, включаючи, серед іншого: засоби проти мігрені [як описано у WO 98/06725 та WO 97/11945]; антибіотики [як описано у WO 97/10223 та WO 96/35691]; нейролептики [як описано у WO 95/15327 та WO 95/13279]; інгібітори вторинного поглинання серотоніну [як описано у WO 96/07656]; інгібітори тромбіну [як описано у Helvetica Chim. Ada 83, 855 (2000), Chem. & Biol. 4, 287 (1997) та Angew. Chem. Int. Ed. Eng. 34, 1739 (1995)]; та анксиолітичні засоби [як описано у J. Med. Chem. 32, 1024 (1989)], далі, сполуки на основі 3,7-діазадицикло[3.3.0]октану використовувані у лікуванні, серед іншого, шлунково-кишкових розладів [як описано у DE 3930266 A1] та хвороб, викликаних несправним функціонуванням глутамінергічної системи [як описано у WO 01/04107].

Інші 3,7-діазадицикло[3.3.0]октанові сполуки відомі як хімічна дивина серед іншого з [J. Heterocyclic Chem. 20, 321 (1983), Chem. Ber. 101, 3010 (1968), J. Chem. Soc., Perkin Trans. I 1475 (1983), Tetrahedron, Suppl. 8 Частина I, 279 (1966) та J. Org. Chem. 61, 8897 (1996)], далі, 3,7-біс(1-фенілетил)-3,7-діазадицикло[3.3.0]октан, як відомо, є корисним у контролюванні енантіоселективності реакцій між реагентами Грин'яра та альдегідами [як описано у Tetrahedron 5, 569 (1994)].

Жодний згаданий вище документ з попереднього рівня техніки, що стосується 3,7-діазадицикло[3.3.0]октанів не розкриває і не запропоно-

Згідно з винаходом запропоновано сполуки формули I,



$R^8$  представляє, у кожному випадку своєї наявності, Н,  $C_{1-12}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкоксил (ці останні дві групи, як варіант, заміщені та/або закінчені одним

$R^{21}$  та  $R^{22}$  незалежно представляють Н або  $C_1$ .

галкіл;

$R^4$  представляє арил або  $\text{Het}^{13}$ , обидві ці групи, як варіант, заміщені одним або більше замісниками, вибраними з групи: -ОН, ціаногрупа, атом галогену, нітрогрупа,  $\text{C}_{1-6}$ алкіл (як варіант, закінчений групою  $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{23a}$ ),  $\text{C}_{1-6}$ алкоксил,  $\text{Het}^1$ , арил,  $-\text{N}(\text{R}^{24a})\text{R}^{24b}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{24c}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{24d}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24e})\text{R}^{24f}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{24g})\text{C}(\text{O})\text{R}^{24h}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{24i})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24j})\text{R}^{24k}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{24m})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23b}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{23c}$ ,  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{23d}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{24n})\text{R}^{24p}$  та (тільки у випадку  $\text{Het}^{13}$ ) оксогрупа;  $\text{Het}^{13}$  представляє чотири-дванадцяти-членну гетероциклічну групу, що містить один або більше гетероатомів, вибраних з оксигену, нітрогену та/або сульфуру;

$\text{Het}^1$  -  $\text{Het}^{12}$  незалежно представляють, у кожному випадку своєї наявності, чотири-дванадцяти-членну гетероциклічну групу, що містить один або більше гетероатомів, вибраних з оксигену, нітрогену та/або сульфуру, ці гетероциклічні групи, як варіант, заміщені одним або більше замісниками включаючи =O, -ОН, ціаногрупу, атом галогену, нітрогрупу,  $\text{C}_{1-6}$ алкіл (як варіант, закінчений групою  $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{23a}$ ),  $\text{C}_{1-6}$ алкоксил,  $\text{Het}^1$ , арил,  $-\text{N}(\text{R}^{24a})\text{R}^{24b}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{24c}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{24d}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24e})\text{R}^{24f}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{24g})\text{C}(\text{O})\text{R}^{24h}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{24i})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24j})\text{R}^{24k}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{24m})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23b}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{23c}$ ,  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{23d}$  та  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{24n})\text{R}^{24p}$ .  $\text{R}^{23a}$  -  $\text{R}^{23d}$  незалежно представляють, у кожному випадку своєї наявності,  $\text{C}_{1-6}$ алкіл;

$\text{R}^{24a}$  -  $\text{R}^{24p}$  незалежно представляють, у кожному випадку своєї наявності, H або  $\text{C}_{1-6}$ алкіл;

n дорівнює, у кожному випадку, 0, 1 або 2; а

$\text{R}^a$  -  $\text{R}^f$  незалежно представляють H або  $\text{C}_{1-4}$ алкіл;

де кожний арил та кожна арилоксигрупу, якщо не визначено інше, як варіант, заміщено;

або її фармацевтично прийнятне похідне;

за умови, що:

(a) коли  $\text{R}^3$  представляє H або  $\text{C}_{1-4}$ алкіл; а A представляє  $-\text{J-N}(\text{R}^{21})-$  або  $-\text{J-O}-$ ;

то B не представляє  $-\text{N}(\text{R}^{22})-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_n-$ ,  $-\text{O}-$  або  $-\text{N}(\text{R}^{22})-\text{Z}-$  (у останній групі  $-\text{N}(\text{R}^{22})$ )

приєднано до атому карбону, що з'єднаний з  $\text{R}^2$  та  $\text{R}^3$ ;

(b) коли  $\text{R}^2$  представляє  $-\text{E-OR}^{15}$  або  $-\text{E-N}(\text{R}^{17})\text{R}^{18}$ , в яких E представляє безпосередній зв'язок, то:

(i) A не представляє безпосереднього зв'язку,  $-\text{J-N}(\text{R}^{21})-$  або  $-\text{J-O}-$ ; а

(ii) B не представляє  $-\text{N}(\text{R}^{22})-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_n-$ ,  $-\text{O}-$  або  $-\text{N}(\text{R}^{22})-\text{Z}-$  (у останній групі  $-\text{N}(\text{R}^{22})$ ) приєднано до атому карбону, що з'єднаний з  $\text{R}^2$  та  $\text{R}^3$ ;

(c)  $\text{Het}^1$  та  $\text{Het}^{13}$  не представляють 9-членних гетероциклів, що містять конденсоване бензольне або піридинове кільце; та

(d) сполука не представляє: 3,7-біс(1-фенілетил)-3,7-діазадицикло[3.3.0]октан;

2-[4-(7-бензил-3,7-діазадицикло[3.3.0]октан-3-іл)бутил]-1,2-бензізотіазол-3-он-1,1-діоксид;

3-метил-7-бензил-3,7-

діазадицикло[3.3.0]октан;

3-циклогексил-7-бензил-3,7-

діазадицикло[3.3.0]октан;

3-(тіазол-2-іл)-7-бензил-3,7-

діазадицикло[3.3.0]октан;

3-(2-піримідил)-7-бензил-3,7-

діазадицикло[3.3.0]октан; або

3-(5,5-диметокси)пентил-7-бензил-3,7-

діазадицикло[3.3.0]октан;

вищенаведені сполуки позначають далі як "сполуки винаходу". Якщо не визначено інше, алкіл-групи та алкоксигрупи, які визначені тут, можуть мати лінійний ланцюг або, коли існує достатнє число (тобто мінімум три) атомів карбону, мати розгалужений та/або циклічний ланцюг. Далі, коли існує достатнє число (тобто мінімум чотири) атомів карбону, такі алкільні та алкоксигрупи можуть також мати циклічні/ациклічні частини. Такі алкільні та алкоксигрупи можуть також бути насиченими або, коли існує достатнє число (тобто мінімум два) атомів карбону, бути ненасиченими та/або перерваними одним або більше атомами оксигену та/або сульфуру. Якщо не визначено інше, алкільні та алкоксигрупи можуть також бути заміщеними одним або більше атомами галогену, а особливо флуору.

Якщо не визначено інше, алкіленові групи, які визначені тут, можуть мати лінійний, ланцюг або, коли існує достатнє число (тобто мінімум два) атомів карбону, мати розгалужений ланцюг. Такі алкіленові ланцюги можуть також бути насиченими або, коли існує достатнє число (тобто мінімум два) атомів карбону, бути ненасиченими та/або перерваними одним або більше атомами оксигену та/або сульфуру. Якщо не визначено інше, алкіленові групи можуть також бути заміщеними одним або більше атомами галогену.

Термін "арил", при використанні тут, включає  $\text{C}_{6-10}$ арил-групи, як-то феніл, нафтил тощо. Термін "арилоксил", при використанні тут, включає  $\text{C}_{6-10}$ арилоксигрупи, як-то феноксил, нафтоксил тощо. Для запобігання невизначеності, арилоксигрупи, визначені тут, приєднані до залишкової частини молекули через атом O оксигрупи. Якщо не визначено інше, арильні та арилоксигрупи можуть бути заміщеними одним або більше замісниками включаючи -ОН, ціаногрупу, атом галогену, нітрогрупу,  $\text{C}_{1-6}$ алкіл (як варіант, закінчений групою  $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{23a}$ ),  $\text{C}_{1-6}$ алкоксил,  $\text{Het}^1$ , арил (ця арил-група може не бути заміщеною жодною з наступних арил-груп),  $-\text{N}(\text{R}^{24a})\text{R}^{24b}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{24c}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{24d}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24e})\text{R}^{24f}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{24g})\text{C}(\text{O})\text{R}^{24h}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{24i})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24j})\text{R}^{24k}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{24m})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23b}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{23c}$ ,  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{23d}$  та  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{24n})\text{R}^{24p}$  (де  $\text{Het}^1$ ,  $\text{R}^{23a}$  -  $\text{R}^{23d}$ ,  $\text{R}^{24a}$  -  $\text{R}^{24p}$  та n визначені вище). Коли вони заміщені, арил та арилоксигрупи є переважно заміщеними замісниками числом від одного до трьох.

Термін "галоген", при використанні тут, включає флуор, хлор, бром та йод.

Групи  $\text{Het}$  ( $\text{Het}^1$  -  $\text{Het}^{13}$ ), що можна згадати, включають групи, що містять 1-4 гетероатоми (вибрані з оксигену, нітрогену та/або сульфуру), в яких загальне число атомів у кільцевій системі, знаходиться між п'ятьма та дванадцятьма. Групи  $\text{Het}$  ( $\text{Het}^1$  -  $\text{Het}^{13}$ ) можуть бути повністю насиченими, цілком ароматичними, частково ароматичними та/або дициклічними за характером. Гетероциклічні групи що можна згадати, включають бензодіоксаніл, бензодіоксепаніл, бензодіоксоліл, бензофураніл, бензофуразаніл, бензімідазоліл, бензоморфолініл, бензотіофеніл, хроманіл, цино-



лініл, діоксаніл, фураніл, гідантоїніл, імідазоліл, імідазо[1,2-а]піридиніл, індоліл, ізохінолініл, ізоксазоліл, малеїнімідо, морфолініл, оксазоліл, фталазиніл, піперазиніл, піперидиніл, пуриніл, піраніл, піразиніл, піразоліл, піридиніл, піримідиніл, піролідиноніл, піролідиніл, піролініл, піроліл, хіназолініл, хінолініл, 3-сульфолініл, тетрагідропіраніл, тетрагідрофураніл, тiazоліл, тієніл, тіохроманіл, тριαзоліл тощо. Значення Het<sup>1</sup>, що можна згадати, включають піперазиніл та тiazоліл. Значення Het<sup>2</sup>, що можна згадати, включають тiazоліл. Значення Het<sup>4</sup> що можна згадати, включають ізоксазоліл та тетрагідропіраніл. Значення Het<sup>5</sup>, що можна згадати, включають морфолініл, піперазиніл та піридиніл. Значення Het<sup>6</sup>, що можна згадати, включають ізоксазоліл та тетрагідропіраніл.

Коли група Het (Het<sup>1</sup> - Het<sup>13</sup>) є заміщеною одним або більше арилами та/або групами Het<sup>1</sup>, ці вказані арильні та/або Het<sup>1</sup>-замісники можуть самі бути заміщеними будь-яким арилом та/або групою Het<sup>1</sup>. Замісники на групах Het (Het<sup>1</sup> - Het<sup>13</sup>) можуть, де можливо, бути локалізованими на будь-якому атомі у кільцевій системі, включаючи гетероатом. Місце приєднання групи Het (Het<sup>1</sup> - Het<sup>13</sup>) може бути на будь-якому атомі у кільцевій системі, включаючи (де можливо) гетероатом, або атом на будь-якому конденсованому карбоциклічному кільці, що може бути представленим як частина кільцевої системи. Групи Het (Het<sup>1</sup> - Het<sup>13</sup>) можуть також бути у N- або S-окисненій формі.

Фармацевтично прийнятні похідні включають солі та сольвати. Солі, які можна згадати, включають кислотно-адитивні солі. Фармацевтично прийнятні похідні також включають солі четвертинного C<sub>1-4</sub>алкіламонію на 3,8-діазадицикло[3,2,1]октані або (коли ' , група Het (Het<sup>1</sup> - Het<sup>13</sup>) містить третинний атом нітрогену) третинному гетероциклічному атомі нітрогену, та N-оксиди, за умови, що коли представлено N-оксид:

(a) жодна група Het (Het<sup>1</sup> - Het<sup>13</sup>) не містить неокиснений S-атом; та/або

(b) n не представляє 0, коли B представляє -Z-S(O)<sub>n</sub>-.

Сполуки формули I можуть виявляти таутомерію. Усі таутомерні форми та їх суміші включені у рамки винаходу.

Сполуки формули I можуть також мати один або більше асиметричних атомів карбону та можуть тому виявляти оптичну та/або діастереоізомерію.

Діастереоізомери можна розділяти використанням звичайних способів, наприклад, хроматографією або фракційною кристалізацією. Різноманітні стереоізомери можна виділяти розділенням рацемічної або іншої суміші сполук використанням звичайних способів, наприклад, фракційної кристалізації або ВЕРХ. Альтернативно потрібні оптичні ізомери можна отримувати реакцією прийнятно-го оптично активного вихідного матеріалу в умовах, які не викликають рацемізації або епімеризації, або дериватизацією, наприклад, гомохіральною кислотою, а потім розділенням, діастереомерних естерів звичайними засобами (наприклад, ВЕРХ, хроматографією через оксид силіцію). Усі стереоізомери включені у рамки винаходу.

Скорочення наведені у кінці цього опису.

Сполуки формули I, що можна згадати, включають сполуки, в яких:

R<sup>1</sup> представляє C<sub>1-12</sub>алкіл (як варіант, заміщений та/або закінчений одним або більше замісниками, вибраними з групи: атом галогену, ціаногрупа, нітрогрупа, арил, Het<sup>1</sup>, -C(O)R<sup>5a</sup>, -OR<sup>5b</sup>, -N(R<sup>6</sup>)R<sup>5c</sup>, -C(O)XR<sup>7</sup>, -C(O)N(R<sup>8</sup>)R<sup>5d</sup> та -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>), -C(O)XR<sup>7</sup>, -C(O)N(R<sup>8</sup>)R<sup>5d</sup> або -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>;

R<sup>5a</sup> - R<sup>5d</sup> незалежно представляють, у кожному випадку своєї наявності, H, C<sub>1-6</sub>алкіл (як варіант, закінчений одним або більше замісниками, вибраними з групи -OH, C<sub>1-6</sub>алкоксил, атом галогену, ціаногрупа, нітрогрупа, арил, та Het<sup>3</sup>), арил або Het<sup>4</sup>, або R<sup>5d</sup>, разом з R<sup>8</sup>, представляє C<sub>3-6</sub>алкілен (цю алкіленову групу, як варіант, перервано атомом O та/або, як варіант, заміщено одною або більше C<sub>1-3</sub>алкіл-групами);

R<sup>7</sup> представляє, у кожному випадку своєї наявності, C<sub>1-12</sub>алкіл (цю алкіл-групу, як варіант, заміщено та/або закінчено одним або більше замісниками, вибраними з групи: -OH, атом галогену, ціаногрупа, нітрогрупа, арил, C<sub>1-6</sub>алкоксил, -SO<sub>2</sub>R<sup>13a</sup>, -C(O)R<sup>13b</sup> та Het<sup>5</sup>);

R<sup>9</sup> представляє, у кожному випадку своєї наявності, C<sub>1-6</sub>алкіл (як варіант, заміщений та/або закінчений одним або більше замісниками, вибраними з групи: -OH, атом галогену, ціаногрупа, нітрогрупа та арил) або арил;

R<sup>2</sup> представляє H, атом галогену, C<sub>1-6</sub>алкіл, -OR<sup>16</sup>, -E-N(R<sup>17</sup>)R<sup>18</sup> чи разом з R<sup>3</sup> представляє =O;

R<sup>4</sup> представляє арил або піридил, ці групи, як варіант, заміщені одним або більше замісниками, вибраними з групи: -OH, ціаногрупа, атом галогену, нітрогрупа, C<sub>1-6</sub>алкіл (як варіант, закінчений групою -N(H)C(O)OR<sup>23a</sup>), C<sub>1-6</sub>алкоксил, -N(R<sup>24a</sup>)R<sup>24b</sup>, -C(O)R<sup>24c</sup>, -C(O)OR<sup>24d</sup>, -C(O)N(R<sup>24e</sup>)R<sup>24f</sup>, -N(R<sup>24g</sup>)C(O)R<sup>24h</sup>, -N(R<sup>24i</sup>)C(O)N(R<sup>24j</sup>)R<sup>24k</sup>, -N(R<sup>24m</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>23b</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>23c</sup> та -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>23d</sup>.

Подальші сполуки, що можна згадати, включають сполуки, в яких: Het<sup>1</sup> та Het<sup>13</sup> незалежно представляють 4-8-членні гетероциклічні групи, що містять один або більше гетероатомів, вибраних з оксигену, нітрогену та/або сульфору, ці групи, як варіант, заміщені як описано вище.

Наступні сполуки, що можна згадати, включають сполуки, в яких:

R<sup>1</sup> представляє C<sub>1-12</sub>алкіл (як варіант, заміщений та/або закінчений одним або більше замісниками, вибраними з групи: атом галогену, ціаногрупа, нітрогрупа, арил, Het<sup>1</sup>, -OR, -N(R<sup>6</sup>)R<sup>5c</sup>, -C(O)XR<sup>7</sup>, -C(O)N(R<sup>8</sup>)R<sup>5d</sup> та -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>), Het<sup>2</sup>, -C(O)R<sup>5a</sup>, -C(O)XR<sup>7</sup>, -C(O)N(R<sup>8</sup>)R<sup>5d</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -CH<sub>2</sub>-C(O)-(незаміщений C<sub>1-6</sub>алкіл) або -CH<sub>2</sub>-C(O)-(арил) (арильну частину останньої групи, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, вибраними з групи: -OH, ціаногрупа, атом галогену, нітрогрупа, C<sub>1-6</sub>алкіл (як варіант, закінчений групою -N(H)C(O)OR<sup>23a</sup>), C<sub>1-6</sub>алкоксил, Het<sup>1</sup>, арил (ця арил-група може не бути заміщеною будь-якими наступними арил-групами), -N(C<sub>1-6</sub>алкіл)R<sup>24b</sup>, -C(O)R<sup>24c</sup>, -C(O)OR<sup>24d</sup>, -C(O)N(R<sup>24e</sup>)R<sup>24f</sup>, -N(R<sup>24g</sup>)C(O)R<sup>24h</sup>, -N(R<sup>24i</sup>)C(O)N(R<sup>24j</sup>)R<sup>24k</sup>, -N(R<sup>24m</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>23b</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>23c</sup> та -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>24n</sup>)R<sup>24p</sup>);

R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> разом не представляють =O;

G не представляє безпосереднього зв'язку;

та/або

Het<sup>3</sup> та Het<sup>4</sup> незалежно представляють 4-8-членні гетероциклічні групи, що містять один або більше гетероатомів, вибраних з оксигену, нітрогену та/або сульфуру, ці групи, як варіант, заміщені як описано вище.

Переважні сполуки винаходу включають сполуки, в яких:

хвилясті лінії представляють відносну цис-стереобудову;

R<sup>1</sup> представляє C<sub>1-8</sub>алкіл (як варіант, заміщений та/або закінчений одною або більше групами, вибраними з групи: атом галогену, як варіант, заміщений феніл, Het<sup>1</sup>, -C(O)R<sup>5a</sup>, -OR<sup>5b</sup>, -C(O)OR<sup>7</sup>, -C(O)N(H)R<sup>8</sup> та S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл), Het<sup>2</sup>, -C(O)OR<sup>7</sup>, -C(O)N(H)R<sup>8</sup> або -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>;

R<sup>5a</sup> та R<sup>5b</sup> незалежно представляють, у кожному випадку своєї наявності, H, C<sub>1-6</sub>алкіл (як варіант, заміщений та/або закінчений одним або більше замісниками, вибраними з групи: -OH, C<sub>1-4</sub>алкоксил та галоген), як варіант, заміщений феніл або Het<sup>4</sup>;

R<sup>7</sup> представляє, у кожному випадку своєї наявності, C<sub>1-8</sub>алкіл (цю групу, як варіант, заміщено та/або закінчено одним або більше замісниками, вибраними з групи: -OH, атом галогену, ціаногрупа, як варіант, заміщений феніл, C<sub>1-4</sub>алкоксил, -SO<sub>2</sub>R<sup>13a</sup>, -C(O)R<sup>13b</sup> та Het<sup>5</sup>);

R<sup>13a</sup> та R<sup>13b</sup> незалежно представляють C<sub>1-6</sub>алкіл;

R<sup>8</sup> представляє, у кожному випадку своєї наявності, C<sub>1-8</sub>алкіл (цю групу, як варіант, заміщено та/або закінчено одним або більше замісниками, вибраними з групи: -OH, атом галогену, ціаногрупа та C<sub>1-4</sub>алкоксил), -D- (як варіант, заміщений феніл), -D-Het<sup>6</sup>, -D-S(O)<sub>2</sub>R<sup>15a</sup>, -D-C(O)-C<sub>1-4</sub>алкіл або -D-C(O)OR<sup>15b</sup>;

R<sup>8</sup> представляє, у кожному випадку своєї наявності, C<sub>1-8</sub>алкіл (цю групу, як варіант, заміщено та/або закінчено одним або більше замісниками, вибраними з групи: -OH, атом галогену, ціаногрупа та C<sub>1-4</sub>алкоксил), -D- (як варіант, заміщений феніл), -D-Het<sup>6</sup>, -D-S(O)<sub>2</sub>R<sup>15a</sup>, -O-C(O)-C<sub>1-4</sub>алкіл або -D-C(O)OR<sup>15b</sup>;

R<sup>15a</sup> та R<sup>15b</sup> незалежно представляють C<sub>1-6</sub>алкіл (як варіант, заміщений та/або закінчений одним або більше замісниками, вибраними з групи: атом галогену, ціаногрупа та, як варіант, заміщений феніл) або, як варіант, заміщений феніл;

D представляє безпосередній зв'язок або C<sub>1-3</sub>алкілен;

R<sup>9</sup> представляє, у кожному випадку своєї наявності, C<sub>1-5</sub>алкіл (як варіант, заміщений та/або закінчений одним або більше замісниками, вибраними з групи: атом галогену, ціаногрупа та, як варіант, заміщений феніл) або, як варіант, заміщений феніл;

R<sup>2</sup> представляє H, C<sub>1-2</sub>алкіл, -OR<sup>16</sup>, -N(H)R<sup>17</sup> або, разом з R<sup>3</sup> представляє =O;

R<sup>3</sup> представляє H, C<sub>1-2</sub>алкіл або, разом з R<sup>2</sup> представляє =O;

R<sup>16</sup> представляє H, C<sub>1-4</sub>алкіл, -E- (як варіант, заміщений феніл), -C(O)R<sup>19a</sup> або -C(O)N(H)R<sup>20a</sup>;

R<sup>17</sup> представляє H, C<sub>1-4</sub>алкіл, -E- (як варіант, заміщений феніл), -C(O)R<sup>19a</sup> або -C(O)OR<sup>19b</sup>;

R<sup>19a</sup> та R<sup>19b</sup> незалежно представляють, у кож-

ному випадку своєї наявності, C<sub>1-6</sub>алкіл, як варіант, заміщений феніл або Het<sup>10</sup>;

R<sup>20a</sup> представляє H або C<sub>1-4</sub>алкіл;

E представляє, у кожному випадку своєї наявності, безпосередній зв'язок або C<sub>1-2</sub>алкілен;

A представляє -G-;

B представляє -Z-, -Z-N(H)-, -Z-S(O)<sub>n</sub>-, -Z-O- (у останніх трьох групах Z приєднано до атому карбону, що з'єднаний з R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup>);

G представляє безпосередній зв'язок або C<sub>1-5</sub>алкілен;

Z представляє безпосередній зв'язок або C<sub>1-3</sub>алкілен;

R<sup>4</sup> представляє феніл або Het<sup>13</sup>, обидві ці групи, як варіант, заміщені одним або більше замісниками, вибраними з групи: ціаногрупа, атом галогену, нітрогрупа, C<sub>1-4</sub>алкіл (як варіант, закінчений групою -N(H)C(O)OR<sup>23a</sup>), C<sub>1-4</sub>алкоксил, як варіант, заміщений феніл, -C(O)N(H)R<sup>24e</sup>, -N(H)C(O)R<sup>24h</sup>, -N(H)C(O)N(H)R<sup>24j</sup>, -N(H)S(O)<sub>2</sub>R<sup>23b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>23c</sup> та -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>24n</sup>)R<sup>24p</sup>;

Het<sup>13</sup> представляє п'яти-десяти-членну гетероциклічну групу, що містить один або більше гетероатомів, вибраних з оксигену, нітрогену та/або сульфуру;

Het<sup>1</sup> - Het<sup>12</sup> незалежно представляють, у кожному випадку своєї наявності п'яти-десяти-членні гетероциклічні групи, що містять один або більше гетероатомів, вибраних з оксигену, нітрогену та/або сульфуру, ці гетероциклічні групи, як варіант, заміщені одним або більше замісниками включаючи =O, -OH, ціаногрупу, атом галогену, нітрогрупу, C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>1-4</sub>алкоксил, як варіант, заміщений феніл, -NH<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>24c</sup>, -C(O)OR<sup>24d</sup>, -C(O)N(H)R<sup>24e</sup>, -N(H)C(O)R<sup>24h</sup>, -N(H)C(O)N(H)R<sup>24j</sup>, -N(H)S(O)<sub>2</sub>R<sup>23b</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>23c</sup>;

R<sup>a</sup> - R<sup>f</sup> незалежно представляють H або C<sub>1-2</sub>алкіл;

Необов'язкові замісники на феніл-групах представляють одну або більше груп, вибраних з групи: -OH, ціаногрупа, атом галогену, нітрогрупа, C<sub>1-4</sub>алкіл (як варіант, закінчений групою -N(H)C(O)OR<sup>23a</sup>), C<sub>1-4</sub>алкоксил, -NH<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>24c</sup>, -C(O)OR<sup>24d</sup>, -C(O)N(H)R<sup>24e</sup>, -N(H)C(O)R<sup>24h</sup>, -N(H)C(O)N(H)R<sup>24j</sup>, -N(H)S(O)<sub>2</sub>R<sup>23b</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>23c</sup> та -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>24n</sup>)R<sup>24p</sup>.

R<sup>23a</sup> - R<sup>23c</sup>, R<sup>24c</sup>, R<sup>24d</sup>, R<sup>24e</sup>, R<sup>24h</sup>, R<sup>24j</sup>, R<sup>24n</sup> та R<sup>24p</sup> незалежно представляють, у кожному випадку C<sub>1-4</sub>алкіл;

n дорівнює 0 або 2;

алкіл-групи та алкоксигрупи можуть бути, якщо не визначено інше:

(i) лінійними чи розгалуженими, або циклічними чи мати циклічні/ациклічні частини;

(ii) насиченими або ненасиченими;

(iii) перерваними одним або більше атомами оксигену; та/або

(iv) заміщеними одним або більше атомами флуору або хлору.

Більш переважні сполуки винаходу включають сполуки, в яких:

R<sup>1</sup> представляє C<sub>1-6</sub>алкіл (як варіант, заміщений та/або закінчений одним або більше замісниками, вибраними з групи: атом галогену, феніл (як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: атом галогену, ціаногрупа та C<sub>1-2</sub>алкоксил), Het<sup>1</sup>, -C(O)R<sup>5a</sup>, -OR<sup>5b</sup>, -C(O)N(H)-

C<sub>1-4</sub>алкіл та -S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>алкіл), Het<sup>2</sup>, -C(O)OR<sup>7</sup>, -C(O)N(H)R<sup>8</sup> або -S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-5</sub>алкіл;

Het<sup>2</sup> представляє 5-членну гетероциклічну групу, що містить один-чотири гетероатоми, вибрані з оксигену, нітрогену та/або сульфору, цю гетероциклічну групу, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, вибраними з групи: ціаногрупа, атом галогену, нітрогрупа, C<sub>1-4</sub>алкіл та C<sub>m</sub>C<sub>1-4</sub>алкоксил;

R<sup>5a</sup> та R<sup>5b</sup> незалежно представляють, у кожному випадку своєї наявності, H, C<sub>1-5</sub>алкіл (як варіант, заміщений та/або закінчений одним або більше замісниками, вибраними з групи: C<sub>1-2</sub>алкоксил та атом галогену) або феніл (як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: атом галогену, ціаногрупа та C<sub>1-2</sub>алкоксил);

R<sup>7</sup> представляє C<sub>1-6</sub>алкіл (цю групу, як варіант, заміщено та/або закінчено одним або більше замісниками, вибраними з групи: -OH, атом галогену, ціаногрупа, C<sub>1-2</sub>алкоксил, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>алкіл, -C(O)-C<sub>1-5</sub>алкіл та Het<sup>5</sup>);

Het<sup>1</sup> та Het<sup>5</sup> незалежно представляють 5-7-членні гетероциклічні групи, ці групи містять один-чотири гетероатоми, вибрані з атомів оксигену, нітрогену та/або сульфору, і ці гетероциклічні групи, як варіант, заміщені одним або більше замісниками, вибраними з групи: ціаногрупа, атом галогену, нітрогрупа, C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>1-4</sub>алкоксил та -C(O)-C<sub>1-4</sub>алкіл;

R<sup>6</sup> представляє, у кожному випадку своєї наявності, C<sub>1-6</sub>алкіл (цю групу, як варіант, заміщено та/або закінчено одним або більше замісниками, вибраними з групи: атом галогену та C<sub>1-3</sub>алкоксил), феніл (цю групу, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, вибраними з групи: -OH, ціаногрупа, атом галогену, нітрогрупа, C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>1-4</sub>алкоксил, та -S-(C<sub>1-4</sub>алкіл)), Het<sup>6</sup> або -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15a</sup>;

Het<sup>6</sup> представляє 5-7-членну гетероциклічну групу, що містить один-чотири гетероатоми, вибрані з оксигену, нітрогену та/або сульфору, цю гетероциклічну групу, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, вибраними з групи: ціаногрупа, атом галогену, нітрогрупа, C<sub>1-4</sub>алкіл та C<sub>1-4</sub>алкоксил;

R<sup>15a</sup> представляє C<sub>1-4</sub>алкіл або феніл (цю групу, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, вибраними з групи: -OH, ціаногрупа, атом галогену, нітрогрупа, C<sub>1-4</sub>алкіл та C<sub>1-4</sub>алкоксил);

R<sup>2</sup> представляє H, -OR<sup>16</sup> або -N(H)R<sup>17</sup>;

R<sup>3</sup> представляє H або метил;

R<sup>16</sup> представляє H, C<sub>1-2</sub>алкіл або феніл (цю групу, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, вибраними з групи: -OH, ціаногрупа, атом галогену, нітрогрупа, C<sub>1-4</sub>алкіл та C<sub>1-4</sub>алкоксил);

R<sup>17</sup> представляє H, C<sub>1-2</sub>алкіл, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-феніл (цю групу, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, вибраними з групи: OH, ціаногрупа, атом галогену, нітрогрупа, C<sub>1-4</sub>алкіл та C<sub>1-4</sub>алкоксил), або -C(O)O-(C<sub>1-4</sub>алкіл);

A представляє C<sub>1-4</sub>алкілен;

B представляє -Z-, -Z-N(H)-, -Z-S(O)<sub>2</sub>-, -Z-O- (у останніх трьох групах Z приєднано до атому карбону, що з'єднаний з R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup>);

Z представляє безпосередній зв'язок або C<sub>1-2</sub>алкілен;

R<sup>4</sup> представляє феніл, як груп, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, вибраними з групи: ціаногрупа, атом галогену, нітрогрупа, C<sub>1-4</sub>алкіл та C<sub>1-4</sub>алкоксил;

R<sup>a</sup> - R<sup>i</sup> усі представляють H;

алкіл-групи та алкоксигрупи можуть бути, якщо не визначено інше:

(i) лінійними чи розгалуженими, або циклічними чи мати циклічні/ациклічні частини;

(ii) насиченими або ненасиченими;

(iii) перерваними одним або більше атомами оксигену; та/або

(iv) заміщеними одним або більше атомами флуору або хлору.

Особливо переважні сполуки винаходу включають сполуки, в яких:

R<sup>1</sup> представляє C<sub>1-5</sub>алкіл (ця алкіл-група є, як варіант, частково циклічною/ациклічною, перерваною атомом оксигену та/або заміщеною або закінченою одним замісником, вибраним з групи: феніл (як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: флуор та метоксил), Het<sup>1</sup>, -C(O)R<sup>5a</sup>, -OR<sup>5b</sup>, -C(O)N(H)-C<sub>1-3</sub>алкіл -S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-3</sub>алкіл), Het<sup>2</sup>, -C(O)OR<sup>7</sup>, -C(O)N(H)R<sup>8</sup> або -S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-5</sub>алкіл;

Het<sup>2</sup> представляє 5-членну гетероциклічну групу, що містить один або два гетероатоми, вибрані з оксигену, нітрогену та/або сульфору, цю гетероциклічну групу, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, вибраними з групи: атом галогену, C<sub>1-2</sub>алкіл та C<sub>1-2</sub>алкоксил;

R<sup>5a</sup> та R<sup>5b</sup> незалежно представляють, у кожному випадку своєї наявності, H, C<sub>1-4</sub>алкіл (як варіант, заміщений або закінчений метоксилом) або феніл (як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: флуор та метоксил);

R<sup>7</sup> представляє C<sub>1-5</sub>алкіл (ця група, як варіант, є ненасиченою та/або її заміщено одним замісником, вибраним з групи: -OH, ціаногрупа, метоксил, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-2</sub>алкіл, -C(O)-C<sub>1-4</sub>алкіл та Het<sup>5</sup>);

Het<sup>1</sup> та Het<sup>5</sup> незалежно представляють 5-7-членні гетероциклічні групи, як групи містять один-три гетероатоми, вибрані з атомів оксигену, нітрогену та/або сульфору, та, ці гетероциклічні групи, як варіант, заміщені одним або більше замісниками, вибраними з групи: C<sub>1-2</sub>алкіл, C<sub>1-2</sub>алкоксил та -C(O)-C<sub>1-2</sub>алкіл;

R<sup>8</sup> представляє, у кожному випадку своєї наявності, C<sub>1-5</sub>алкіл (ця група є, як варіант, ненасиченою, частково циклічною/ациклічною, перерваною атомом оксигену та/або заміщеною або закінченою метоксилом), феніл (цю групу, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, вибраними з групи: флуор, C<sub>1-2</sub>алкіл, C<sub>1-2</sub>алкоксил, та -S-(C<sub>1-2</sub>алкіл) (алкільну частину останньої групи, як варіант, заміщено одним або більше атомами флуору)), Het або -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15a</sup>;

Het<sup>6</sup> представляє 5-7-членну гетероциклічну групу, ця група містить один-три гетероатоми, вибрані з оксигену, нітрогену та/або сульфору, і цю гетероциклічну групу, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, вибраними з групи: C<sub>1-2</sub>алкіл та C<sub>1-2</sub>алкоксил;

R<sup>15a</sup> представляє феніл (цю групу, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, вибра-

ними з групи:  $C_{1-2}$ алкіл та  $C_{1-2}$ алкоксил);

$R^2$  представляє  $H$ ,  $-OR^{16}$  або  $-NH_2$ ;

$R^3$  представляє  $H$ ;

$R^{16}$  представляє  $H$  або феніл (цю групу, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, вибраними з групи: ціаногрупа або  $C_{1-2}$ алкоксигрупа);

$A$  представляє  $C_{1-3}$ алкілен;

$B$  представляє  $-Z-$ ,  $-Z-N(H)-$ ,  $-Z-S(O)_2-$ ,  $-Z-O-$  (у останніх трьох групах  $Z$  приєднано до атому карбону, що з'єднаний з  $R^2$  та  $R^3$ );

$Z$  представляє безпосередній зв'язок або  $CH_2$ ;

$R^4$  представляє феніл, цю групу заміщено щонайменше одною ціаногрупою і цю групу, як варіант, заміщено одним або двома наступними замісниками, вибраними з групи: ціаногрупа, атом галогену та нітрогрупа;

алкіл-групи та алкоксигрупи можуть мати, якщо не визначено інше, лінійний або розгалужений ланцюг.

Особливо переважні сполуки винаходу включають сполуки, в яких:

$R^{16}$  представляє  $H$  або феніл (цю групу заміщено одною-трьома метоксигрупами);

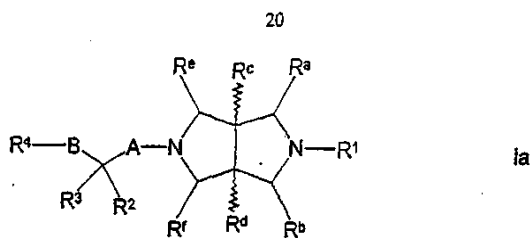
$A$  представляє  $C_{1-3}$ алкілен;

$B$  представляє  $-Z-$ ,  $-Z-N(H)-$ ,  $-Z-S(O)_2-$ ,  $-Z-O-$  (у останніх трьох групах  $Z$  приєднано до атому карбону, що з'єднаний з  $R^2$  та  $R^3$ );

$Z$  представляє безпосередній зв'язок або, коли  $R^2$  представляє  $OH$  або  $NH_2$ ,  $Z$  представляє  $CH_2$ ;

$R^4$  представляє феніл, заміщений у 4-позиції (стосовно групи  $B$ ) ціаногрупою, та, як варіант, заміщений у 2-позиції (стосовно групи  $B$ ) наступною ціаногрупою.

Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуки формули I, які є сполуками формули Ia,



де

хвилясті лінії представляють, як варіант, відносно цис- або транс-стереобудову;

$R^1$  представляє  $C_{1-12}$ алкіл (як варіант, заміщений та/або закінчений одним або більше замісниками, вибраними з групи: атом галогену, ціаногрупа, нітрогрупа, арил,  $Het^{1a}$ ,  $-C(O)R^{5a1}$ ,  $-OR^{5b}$ ,  $-N(R^6)R^{5c}$ ,  $-C(O)XR^7$ ,  $-C(O)N(R^8)R^{5d}$  та  $-S(O)_2R^9$ ),  $Het^2$ ,  $-C(O)R^{5a2}$ ,  $-(O)XR^7$ ,  $-(O)N(R^8)R^{5d}$ ,  $S(O)_2R^9$  або  $-CH_2C(O)-$  (незаміщений  $C_{1-6}$ алкіл);

$R^{5a1}$  представляє арил (останню групу, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, вибраними з групи:  $-OH$ , ціаногрупа, атом галогену, нітрогрупа,  $C_{1-6}$ алкіл (як варіант, закінчений групою  $-N(H)C(O)OR^{23a}$ ),  $C_{1-6}$ алкоксил,  $Het^1$ , арил (ця арил-група може не бути заміщеною будь-якими наступними арил-групами),  $-N(C_{1-6}алкіл)R^{24b}$ ,  $-C(O)R^{24c}$ ,  $-C(O)OR^{24d}$ ,  $-C(O)N(R^{24e})R^{24f}$ ,  $-N(R^{24g})C(O)R^{24h}$ ,  $-N(R^{24i})C(O)N(R^{24j})R^{24k}$ ,

$N(R^{24m})S(O)_2R^{23b}$ ,  $-S(O)_nR^{23c}$ ,  $-OS(O)_2R^{23d}$  та  $-S(O)_2N(R^{24n})R^{24p}$ ) або  $Het^{4a}$ ;

$R^{5a2}$  представляє  $H$ ,  $C_{1-6}$ алкіл (як варіант, заміщений та/або закінчений одним або більше замісниками, вибраними з групи:  $-OH$ ,  $C_{1-6}$ алкоксил, атом галогену, ціаногрупа, нітрогрупа, арил,  $Het^3$  та  $-NHC(O)R^{10}$ ), арил або  $Het^4$ , або  $Het^{3a}$  та  $-NHC(O)R^{10}$ ), арил або  $Het^{4a}$ ;

$R^{5b}$  -  $R^{5d}$  незалежно представляють, у кожному випадку своєї наявності,  $H$ ,  $C_{1-6}$ алкіл (як варіант, заміщений та/або закінчений одним або більше замісниками, вибраними з групи:  $-OH$ ,  $C_{1-6}$ алкоксил, атом галогену, ціаногрупа, нітрогрупа, арил,  $Het^3$  та  $-NHC(O)R^{10}$ ), арил або  $Het^4$ , або  $R^{5d}$ , разом з  $R^8$ , представляє  $C_{3-6}$ алкілен (цю алкіленову групу, як варіант, перервано атомом  $O$  та/або, як варіант, заміщено одною або більше  $C_{1-3}$ алкіл-групами);

$R^{10}$  представляє  $H$ ,  $C_{1-4}$ алкіл (як варіант, заміщений та/або закінчений одним або більше замісниками, вибраними з групи: атом галогену, ціаногрупа, арил та  $-NHC(O)R^{11}$ ) або арил;

$R^{11}$  представляє  $H$ ,  $C_{1-4}$ алкіл або арил;

$R^6$  представляє  $H$ ,  $C_{1-6}$ алкіл (як варіант, заміщений та/або закінчений одним або більше замісниками, вибраними з групи:  $-OH$ , атом галогену, ціаногрупа, нітрогрупа та арил), арил,  $-C(O)R^{12a}$ ,  $-C(O)OR^{12b}$  або  $-C(O)N(H)R^{12c}$ ;

$R^{12a}$ ,  $R^{12b}$  та  $R^{12c}$  представляють  $C_{1-6}$ алкіл (як варіант, заміщений та/або закінчений одним або більше замісниками, вибраними з групи:  $-OH$ , атом галогену, ціаногрупа, нітрогрупа та арил) або арил, або  $R^{12a}$  та  $R^{12c}$  представляють  $H$ ;

$X$  представляє  $O$  або  $S$ ;

$R^7$  представляє, у кожному випадку своєї наявності, арил або  $C_{1-12}$ алкіл (ця алкіл-група, як варіант, заміщена та/або закінчена одним або більш замісниками, вибраними з групи:  $-OH$ , атом галогену, ціаногрупа, нітрогрупа, арил,  $C_{1-6}$ алкоксил,  $-SO_2R^{13a}$ ,  $-C(O)R^{13b}$  та  $Het^5$ );

$R^{13a}$  та  $R^{13b}$  незалежно представляють  $C_{1-6}$ алкіл або арил;

$R^8$  представляє, у кожному випадку своєї наявності,  $H$ ,  $C_{1-12}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкоксил (ці останні дві групи, як варіант, заміщені та/або закінчені одним або більше замісниками, вибраними з групи:  $-OH$ , атом галогену, ціаногрупа, нітрогрупа,  $C_{1-4}$ алкіл та  $C_{1-4}$ алкоксил),  $-D$ -арил,  $-D$ -арилокси,  $-D$ - $Het^6$ ,  $-D$ - $N(H)C(O)R^{14a}$ ,  $-D$ - $S(O)_2R^{15a}$ ,  $-D$ - $C(O)R^{14b}$ ,  $-D$ - $C(O)OR^{15b}$ ,  $-D$ - $C(O)N(R^{14c})R^{14d}$ , або  $R^8$ , разом з  $R^{5d}$ , представляє  $C_{3-6}$ алкілен (цю алкіленову групу, як варіант, перервано атомом  $O$  та/або, як варіант, заміщено одною або більше  $C_{1-3}$ алкіл-групами);

$R^{14a}$  -  $R^{14d}$  незалежно представляють  $H$ ,  $C_{1-6}$ алкіл (як варіант, заміщений та/або закінчений одним або більше замісниками, вибраними з групи:  $-OH$ , атом галогену, ціаногрупа, нітрогрупа та арил), арил, або  $R^{14c}$  та  $R^{14d}$  разом представляють  $C_{3-6}$ алкілен;

$R^{15a}$  та  $R^{15b}$  незалежно представляють  $C_{1-6}$ алкіл (як варіант, заміщений та/або закінчений одним або більше замісниками, вибраними з групи:  $-OH$ , атом галогену, ціаногрупа, нітрогрупа та арил) або арил;

$D$  представляє безпосередній зв'язок або  $C_{1-6}$ алкілен;

$R^9$  представляє, у кожному випадку своєї наявності,

вності,  $C_{1-6}$ алкіл (як варіант, заміщений та/або закінчений одним або більше замісниками, вибраними з групи: -ОН, атом галогену, ціаногрупа, нітрогрупа та арил), арил або  $Het^7$ ;

$R^2$  представляє Н, атом галогену,  $C_{1-6}$ алил, -E-OR<sup>16</sup> або -E-N(R<sup>17</sup>)R<sup>18</sup>;

$R^3$  представляє Н або  $C_{1-6}$ алкіл;

$R^{16}$  представляє Н,  $C_{1-6}$ алкіл, -E-арил, -E- $Het^8$ , -C(O)R<sup>19a</sup>, -C(O)OR<sup>19b</sup> або -C(O)N(R<sup>20a</sup>)R<sup>20b</sup>;

$R^{17}$  представляє Н,  $C_{1-6}$ алкіл, -E-арил, -E- $Het^8$ , -C(O)R<sup>19a</sup>, -C(O)OR<sup>19b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>19c</sup>, -[C(O)]<sub>n</sub>N(R<sup>20a</sup>)R<sup>20b</sup> або -C(NH)NH<sub>2</sub>;

$R^{18}$  представляє Н,  $C_{1-6}$ алкіл, -E-арил або -C(O)R<sup>19d</sup>;

$R^{19a}$  -  $R^{19d}$  незалежно представляють, у кожному випадку своєї наявності,  $C_{1-6}$ алкіл (як варіант, заміщений та/або закінчений одним або більше замісниками, вибраними з групи: атом галогену, арил та  $Het^9$ ), арил,  $Het^{10}$ , або  $R^{19a}$  та  $R^{19d}$  незалежно представляють Н;

$R^{20a}$  та  $R^{20b}$  незалежно представляють, у кожному випадку своєї наявності, Н або  $C_{1-6}$ алкіл (як варіант, заміщений та/або закінчений одним або більше замісниками, вибраними з групи: атом галогену, арил та  $Het^{11}$ ), арил,  $Het^{12}$ , або разом представляють  $C_{3-6}$ алкілен, як варіант, перерваний атомом О;

Е представляє, у кожному випадку його використання, безпосередній зв'язок або  $C_{1-4}$ алкілен;

р дорівнює 1 або 2;

А представляє -G-, -J-N(R<sup>21</sup>)- або -J-O- (в останніх двох групах N(R<sup>21</sup>)- або О-приєднано до атому карбону, що з'єднаний з R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup>);

В представляє -Z-, -Z-N(R<sup>22</sup>)-, -N(R<sup>22</sup>)-Z-, -Z-S(O)<sub>n</sub>-, -Z-O- (в останніх двох групах Z приєднано до атому карбону, що з'єднаний з R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup>);

G представляє  $C_{1-6}$ алкілен;

J представляє  $C_{2-6}$ алкілен;

Z представляє безпосередній зв'язок або  $C_{1-4}$ алкілен;

$R^{21}$  та  $R^{22}$  незалежно представляють Н або  $C_{1-6}$ алкіл;

$R^4$  представляє арил або  $Het^{13}$ , обидві ці групи, як варіант, заміщені одним або більше замісниками, вибраними з групи: -ОН, ціаногрупа, атом галогену, нітрогрупа,  $C_{1-6}$ алкіл (як варіант, закінчений групою -N(H)C(O)OR<sup>23a</sup>),  $C_{1-6}$ алкоксил,  $Het^1$ , арил, -N(R<sup>24a</sup>)R<sup>24b</sup>, -C(O)R<sup>24c</sup>, -C(O)OR<sup>24d</sup>, -C(O)N(R<sup>24e</sup>)R<sup>24f</sup>, -N(R<sup>24g</sup>)C(O)R<sup>24h</sup>, -N(R<sup>24i</sup>)C(O)N(R<sup>24j</sup>)R<sup>24k</sup>, -N(R<sup>24m</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>23b</sup>, S(O)<sub>n</sub>R<sup>23c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>23d</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>24n</sup>)R<sup>24p</sup> та (у випадку тільки  $Het^{13}$ ) оксогрупа;

$Het^{13}$  представляє чотири-восьми-членну гетероциклічну групу, що містить один або більше гетероатомів, вибраних з оксигену, нітрогену та/або сульфуру;

$Het^1$  -  $Het^{12}$  незалежно представляють, у кожному випадку своєї наявності, чотири-дванадцяти-членні гетероциклічні групи, що містять один або більше гетероатомів, вибраних з оксигену, нітрогену та/або сульфуру, ці гетероциклічні групи, як варіант, заміщені одним або більше замісниками включаючи: =О, -ОН-, ціаногрупу, атом галогену, нітрогрупу,  $S_{\text{еалкіл}}$  (як варіант, закінчений групою -N(H)C(O)OR<sup>23a</sup>),  $C_{1-6}$ алкоксил,  $Het^1$ , арил, -N(R<sup>24a</sup>)R<sup>24b</sup>, -C(O)R<sup>24c</sup>, -C(O)OR<sup>24d</sup>, -C(O)N(R<sup>24e</sup>)R<sup>24f</sup>,

-N(R<sup>24g</sup>)C(O)R<sup>24h</sup>, -N(R<sup>24i</sup>)C(O)N(R<sup>24j</sup>)R<sup>24k</sup>, -N(R<sup>24m</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>23b</sup>, S(O)<sub>n</sub>R<sup>23c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>23d</sup> та -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>24n</sup>)R<sup>24p</sup>;

$Het^{1a}$ ,  $Het^{3a}$  та  $Het^{4a}$  незалежно представляють, у кожному випадку своєї наявності, чотири-восьми-членні гетероциклічні групи, що містять один або більше гетероатомів, вибраних з оксигену, нітрогену та/або сульфуру, ці гетероциклічні групи, як варіант, заміщені одним або більше замісниками включаючи =О, -ОН, ціаногрупу, атом галогену, нітрогрупу,  $C_{1-6}$ алкіл (як варіант, закінчений групою -N(H)C(O)OR<sup>23a</sup>),  $C_{1-6}$ алкоксил,  $Het^1$ , арил, -N(R<sup>24a</sup>)R<sup>24b</sup>, -C(O)R<sup>24c</sup>, -C(O)OR<sup>24d</sup>, -C(O)N(R<sup>24e</sup>)R<sup>24f</sup>, -N(R<sup>24g</sup>)C(O)R<sup>24h</sup>, -N(R<sup>24i</sup>)C(O)N(R<sup>24j</sup>)R<sup>24k</sup>, -N(R<sup>24m</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>23b</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>23c</sup>, OS(O)<sub>2</sub>R<sup>23d</sup> та -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>24n</sup>)R<sup>24p</sup>;

$R^{23a}$  -  $R^{23d}$  незалежно представляють, у кожному випадку своєї наявності,  $C_{1-6}$ алкіл;

$R^{124a}$  -  $R^{24p}$  незалежно представляють, у кожному випадку своєї наявності, Н або  $C_{1-6}$ алкіл;

п дорівнює, у кожному випадку, 0, 1 або 2; а

$R^a$  -  $R^f$  незалежно представляють Н або  $C_{1-4}$ алкіл;

де кожний арил та кожна арилоксигрупу, якщо не визначено інше, як варіант, заміщено;

або її фармацевтично прийнятне похідне;

за умови, що:

(а) коли  $R^3$  представляє Н або  $C_{1-4}$ алкіл; а А представляє -J-N(R<sup>21</sup>)- або -J-O-; то В не представляє -N(R<sup>22</sup>)-, -S(O)<sub>n</sub>-, -O- або -N(R<sup>22</sup>)-Z- (у останній групі -N(R<sup>22</sup>) приєднано до атому карбону, що з'єднаний з R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup>); та

(б) коли  $R^2$  представляє -E-OR<sup>16</sup> або -E-N(R<sup>17</sup>)R<sup>18</sup>, де Е представляє безпосередній зв'язок, то:

(i) А не представляє -J-N(R<sup>21</sup>)- або -J-O-; та

(ii) В не представляє -N(R<sup>22</sup>)-, -S(O)<sub>n</sub>-, -O- або -N(R<sup>22</sup>)-Z- (в останній групі -N(R<sup>22</sup>) приєднано до атому карбону, що з'єднаний з R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup>);

Ці сполуки також визначені далі як "сполуки винаходу".

Переважні сполуки формули Ia включають (за прийнятністю) переважні сполуки формули I, які описані вище.

Переважні сполуки формули Ia також включають сполуки, в яких:

$R^1$  представляє  $C_{1-2}$ алкіл (заміщений або закінчений групою  $Het^{1a}$  або -C(O)R<sup>5a1</sup>) -C(O)R<sup>5a2</sup>, або -CH<sub>2</sub>C(O)- (незаміщений  $C_{1-4}$  алкіл);

$R^{5a1}$  представляє феніл (останню групу заміщено одним або два замісниками, вибраними з групи: атом галогену та  $C_{1-2}$ алкоксил)

$R^{5a2}$  представляє Н,  $C_{1-6}$ алкіл (як варіант, заміщений та/або закінчений одним або більше замісниками, вибраними з групи:  $C_{1-3}$ алкоксил та атом галогену) або  $Het^{4a}$ ;

G представляє  $C_{1-4}$ алкілен;

$Het^{13}$  представляє п'яти- або шести-членну гетероциклічну групу, що містить один або більше гетероатомів, вибраних з оксигену, нітрогену та/або сульфуру;

$Het^{1a}$ ,  $Het^{3a}$  та  $Het^{4a}$  незалежно представляють, у кожному випадку своєї наявності, п'яти- або шести-членні гетероциклічні групи, що містять один або більше гетероатомів, вибраних з оксигену, нітрогену та/або сульфуру, ці гетероциклічні групи,

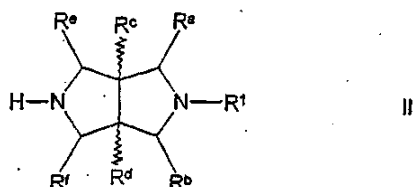
як варіант, заміщені одним до три замісниками, вибраними з групи: =O, ціаногрупа, атом галогену, нітрогрупа, C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>1-4</sub>алкоксил, арил, -N(H)R<sup>24a</sup>, -C(O)R<sup>24c</sup>, -C(O)OR<sup>24d</sup>, -C(O)N(H)R<sup>24e</sup>, -N(R<sup>24g</sup>)C(O)R<sup>24h</sup> та -S(O)<sub>n</sub>R<sup>23c</sup>.

Переважні сполуки винаходу включають сполуки з розкритих далі прикладів.

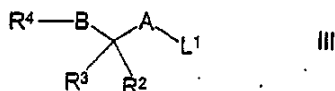
Отримання

Згідно з винаходом також запропоновано спосіб отримання сполук формули I, спосіб включає:

(а) реакцію сполуки формули II.

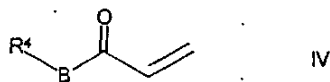


де R<sup>1</sup> та R<sup>a</sup> - R<sup>f</sup> визначені вище, зі сполукою формули III,



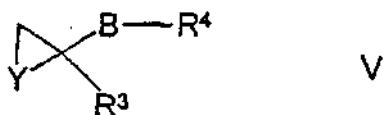
де L<sup>1</sup> представляє відщеплювану групу (наприклад, мезилат, тозилат або галоген) а R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> та B визначені вище, наприклад, при температурі між -10°C та температурою кипіння під зворотним холодильником у присутності придатної основи (наприклад: триетиламіну або K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) та прийнятного органічного розчиннику (наприклад, дихлорметан, ацетонітрил або ДМСО);

(b) для сполуки формули I, в якій A представляє C<sub>2</sub>алкілен, а R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> разом представляють =O, реакцію відповідної сполуки формули II, яку описано вище, зі сполукою формули IV,



де R<sup>4</sup> та B визначені вище, наприклад, при кімнатній температурі у присутності придатного органічного розчиннику (наприклад, етанолу);

(c) для сполуки формули I, в якій A представляє CH<sub>2</sub>, а R<sup>2</sup> представляє -OH або -N(H)R<sup>17</sup>, реакцію відповідної сполуки формули II, яку описано вище, зі сполукою формули V,



де Y представляє O або N(R<sup>17</sup>), а R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>17</sup> та B визначені вище, наприклад, при підвищеній температурі (наприклад, від 60°C до кипіння під зворотним холодильником) у присутності придатного розчиннику (наприклад, нижчого алкілового спирту (наприклад, ІПС), ацетонітрилу, або суміші нижчого алкілового спирту та води);

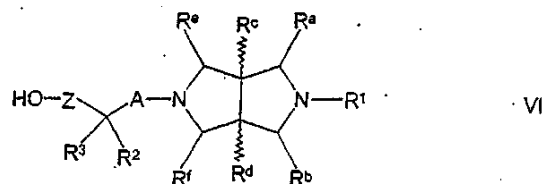
(d) для сполуки формули I, в якій A представляє C<sub>1-6</sub>алкілен, B представляє C<sub>1-4</sub>алкілен, а R<sup>2</sup> та

R<sup>3</sup> представляють H, відновлення відповідної сполуки формули I, в якій R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> разом представляють =O, у присутності придатного відновнику та у прийнятних умовах реакції, наприклад, активацією релевантної групи C—O, використовуючи прийнятний засіб (як-то тозилгідразин) у присутності придатного відновнику (наприклад, борогідриду натрію або ціаноборогідриду натрію) та прийнятного органічного розчиннику (наприклад, нижчого алкілового спирту (наприклад, C<sub>1-6</sub>алкілового спирту);

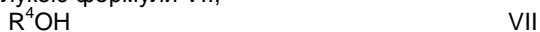
(e) для сполуки формули I, в якій R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> представляють H, а (1) A представляє одиничний зв'язок або -J-N(R<sup>21</sup>), а B представляє C<sub>1-4</sub>алкілен, або (2) A представляє C<sub>1-6</sub>алкілен, а B представляє N(R<sup>22</sup>) або -N(R<sup>22</sup>)-Z- (у останній групі -N(R<sup>22</sup>) приєднано до атому карбону, що з'єднаний з R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup>), відновлення відповідної сполуки формули I, в якій R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> разом представляють =O, у присутності придатного відновнику (наприклад, LiAlH<sub>4</sub>) та прийнятного розчиннику (наприклад, ТГФ);

(f) для сполуки формули I, в якій A представляє C<sub>1-6</sub>алкілен, B представляє безпосередній зв'язок, C<sub>1-4</sub>алкілен, -Z-N(R<sup>22</sup>)-, -Z-S(O)<sub>n</sub>- або -ZrO- (в останніх трьох групах Z представляє C<sub>1-4</sub>алкілен), R<sup>2</sup> представляє OH, а R<sup>3</sup> представляє H, відновлення відповідної сполуки формули I, в якій R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> разом представляють =O, у присутності придатного відновнику (наприклад, NaBH<sub>4</sub>) та прийнятного органічного розчиннику (наприклад, ТГФ);

(д) для сполуки формули I, в якій B представляє -Z-O-, реакцію сполуки формули VI,

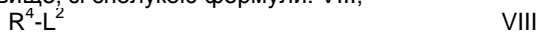


де R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>a</sup> - R<sup>f</sup>, та Z визначені вище, зі сполукою формули VII,



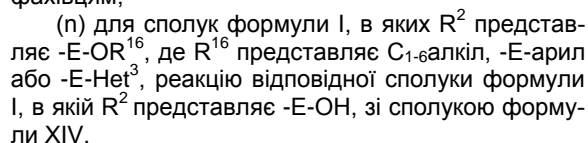
в якій R<sup>4</sup> описано вище, наприклад, в умовах типу Міцунобу наприклад, при температурі між зовнішньою (наприклад, 25°C) та температурою кипіння під зворотним холодильником у присутності третинного фосфіну (наприклад, трибутилфосфіну або трифенілфосфіну), азодикарбоксилатного похідного (наприклад, діетилазодикарбоксилату або 11'-(азодикарбоніл)дипіперидину) та прийнятного органічного розчиннику (наприклад, дихлорметану або толуолу);

(h) для сполуки формули I, в якій B представляє -Z-O-, реакцію сполуки формули VI, яку описано вище, зі сполукою формули VIII,



де L<sup>2</sup> представляє відщеплювану групу, як-то галоген, алкансульфонат, перфлуоралкансульфонат або аренсульфонат, а R<sup>4</sup> описано вище, наприклад, в умовах, відомих фахівцям (наприклад, коли R<sup>4</sup> представляє 2- або 4-піридил, реакцію при температурі між 10°C та температурою кипіння під зворотним холодильником у присутності придатної основи (як-то гідрід натрію) та прийнятного розчиннику (як-то N,N-диметилформамід));

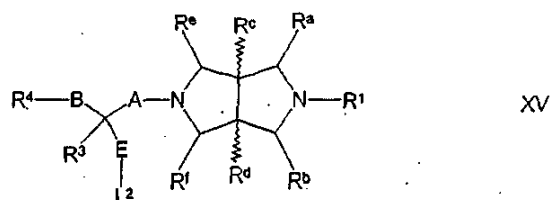
OS(O)OR<sup>19b</sup>, або -OS(O)2R<sup>19c</sup>, де R<sup>19a</sup> - R<sup>19c</sup> визначені вище, наприклад, в умовах, що добре відомі фахівцям;



де  $R^{16a}$  представляє  $C_{1-6}$ алкіл, -E-арил або -E-

Не<sup>8</sup>, де Ne<sup>8</sup> описано вище, наприклад, при температурі між зовнішньою (наприклад, 25°C) та температурою кипіння під зворотним холодильником, в умовах типу Міцунобу (тобто у присутності, наприклад, похідного трифенілфосфіну, азодикарбонату (наприклад, 1,1'-(азодикарбоніл)дипіперидину) та придатного органічного розчиннику (наприклад, дихлорметану));

(o) для сполук формули I, в яких R<sup>2</sup> представляє -E-OR<sup>16</sup> (де R<sup>16</sup> представляє C<sub>1-6</sub>алкіл, -E-арил або -E-Het<sup>8</sup>), реакцію відповідної сполуки формули XV,



де  $L^2$ ,  $R$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^a$  -  $R^f$ ,  $A$ ,  $B$  та  $E$  визначені вище, зі сполукою формули XIV, яку описано вище, наприклад, при температурі між зовнішньою (наприклад,  $25^\circ\text{C}$ ) та температурою кипіння під зворотним холодильником, в умовах типу Уільямсона (тобто у присутності прийнятної основи(наприклад,  $\text{KOH}$  або  $\text{NaH}$ ) та придатного органічного розчиннику (наприклад, диметилсульфоксид або ДМФ));

(р) для сполук формули I, в яких R<sup>2</sup> представляє E-OR<sup>16</sup> (де R<sup>16</sup> описано вище, за умови, що він не представляє H, реакцію відповідної сполуки формули I, в якій R<sup>2</sup> представляє -E-OH, зі сполукою формули XVI,

$$\text{R}^{16b} - \text{L}^4 \quad \text{XVI}$$

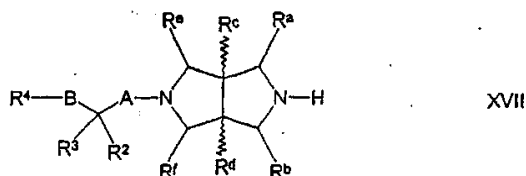
де  $R^{16b}$  представляє  $R^{16}$ , що описано вище, за винятком того, що він не представляє H, та  $L^4$  представляє відщеплювану групу, як-то OH, галоген, алкансульфонат, аренсульфонат або  $OC(O)R^{19a}$ , де  $R^{19a}$  описано вище, наприклад, при температурі між кімнатною та температурою кипіння під зворотним холодильником, як варіант, у присутності реакційно-інертного органічного розчиннику (наприклад, ТГФ або хлороформу, придатної основи (наприклад, триетиламіну або  $K_2CO_3$ ) та/або прийнятого засобу сполучення (наприклад, 1,3-дициклогексилкарбодііміду або 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду, як варіант, у поєднанні з придатним каталізатором, як-то 4-диметиламінопіридин) (наприклад, коли  $R^{16b}$  представляє  $-C(O)R^{19a}$ , а  $L^4$  представляє OH, цю реакцію можна проводити при зовнішній температурі (наприклад, 25°C) у присутності засобу сполучення, як-то 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід, прийнятого каталізатору, як-то 4-

де  $R^{17a}$  представляє  $R^{17}$ , що описано вище за винятком того, що він не представляє H, а  $L^3$  представляє відщеплювану групу, як-то галоген (наприклад, хлор або бром), п-нітрофенолат,  $C_{1-4}$ алкоксид,  $C_{1-4}$ алкілтіолат,  $-OC(O)R^{19a}$ , -

(диметил-аміно)піридин та розчиннику, як-то ТГФ);

(q) для сполук формули I, в яких  $R^2$  представляє атом галогену, заміщення відповідної сполуки формули I, в якій  $R^2$  представляє -ОН, використовуючи прийнятний засіб галогенування (наприклад, для сполуки, в яких  $R^2$  представляє флуор, реакцію з трифлуоридом (діетиламіно)сульфуру);

(r) реакцію відповідної сполуки формули XVII,

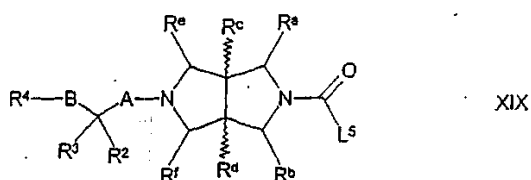


де  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  -  $R^9$ , A та B визначені вище, зі сполукою формули VIII,

$R^1-L^5$  XVIII

де  $L^5$  представляє відщеплювану групу, як-то галоген, ОН, алкансульфонат, перфлуоралкансульфонат, аренсульфонат, імідазол,  $R^{25}O$ - (де  $R^{25}$  представляє, наприклад,  $C_{1-10}$ алкіл або арил, ці групи, як варіант, заміщені одним або більше замісниками, вибраними з групи: атом галогену, або нітрогрупа)  $-OC(O)R^{5a}$ ,  $-OC(O)OR$  або  $-OS(O)_2R^9$ , а  $R^1$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^7$  та  $R^9$  визначені вище, наприклад, при температурі між  $-10^\circ C$  та температурою кипіння під зворотним холодильником, як варіант, у присутності придатного розчиннику (наприклад,  $CHCl_3$ ,  $CH_3CN$ , 2-пропанолу, діетилового етеру,  $CH_2Cl_2$ , ДМСО, ДМФ, ТГФ, толуолу, або їх сумішей) та/або прийнятої основи (наприклад,  $K_2CO_3$ , піридину або триетиламіну);

(s) для сполук формули I, в яких  $R^1$  представляє  $-C(O)XR^7$  або  $-C(O)N(R^8)R^{5d}$ , реакцію сполуки формули XIX,



де  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  -  $R^9$ , A, B та  $L^5$  визначені вище, зі сполукою формули XX,

$R^{26}-H$

XX

де  $R^{26}$  представляє  $-XR^7$  або  $-N(R^8)$ , а  $R^{5d}$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  та X визначені вище, наприклад, в умовах, описаних вище (етап (r) способу);

(t) для сполук формули i, в яких  $R^1$  представляє  $-C(O)N(H)R^8$ , реакцію відповідної сполуки формули XVII, що описано вище, зі сполукою формули XXI,

$R^8-N=C=O$

XXI

де  $R^8$  описано вище, наприклад, при температурі між  $0^\circ C$  та температурою кипіння під зворотним холодильником у присутності прийнятного органічного розчиннику (наприклад, дихлорметан), або твердофазним синтезом в умовах, відомих фа-

хівцям;

(u) для сполук формули I, в яких  $R^1$  представляє  $C_{1-12}$ алкіл, причому алкіл-група є заміщеною при C-2-атомі карбону (стосовно біспідинового атому нітрогену) групою ОН або  $N(H)R^6$ , а інакше, як варіант, заміщеною одним або більше подальшими замісниками, які визначено вище для  $R^1$ , реакцію відповідної сполуки формули XVII, що описано вище, зі сполукою формули XXII,



де  $Y^a$  представляє О або  $N(R^6)$ ,  $R^{1a}$  представляє  $C_{1-10}$ алкіл, як варіант, заміщений одним або більше замісниками, які описано вище для  $R^1$ , а  $R^6$  описано вище, наприклад, як описано вище для отримання сполук формули I (етап (c) способу);

(v) для сполуки формули I, в якій  $R^1$  представляє  $-C(O)OR^7$ , а  $R^a$  та/або  $R^b$  представляють  $C_{1-4}$ алкіл, реакцію відповідної сполуки формули I, в якій  $R^1$  представляє  $-C(O)OR^7$ , а  $R^a$  та  $R^b$  представляють Н, одним або більше еквівалентами сполуки формули XXIII,

$R^{27}-L^2$  XXIII

де  $R^{27}$  представляє  $C_{1-4}$ алкіл, а  $L^2$  описано вище, у присутності прийнятої сильної основи, (тобто основи, здатної депротонувати 3,7-діазадицикло[3.3.0]октанове кільце у позиції  $\alpha$ -стосовно атому нітрогену, що з'єднаний з групою  $-C(O)OR^7$  (наприклад, бутиллітій)), наприклад, при температурі між  $-80^\circ C$  та кімнатною температурою у присутності придатного розчиннику (наприклад, N,N,N',N'-тетраметилетилендіаміну, ТГФ або їх сумішей);

(w) для сполук формули I, які є N-оксидними похідними 3,7-діазадицикло[3.3.0]октану, окиснення відповідного 3,7-діаза-дицикло[3.3.0]октанового атому нітрогену відповідної сполуки формули I у присутності придатного окиснику (наприклад, мХПБК), наприклад, при  $0^\circ C$  5 у присутності придатного органічного розчиннику (наприклад, ДХМ);

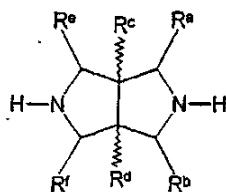
(x) для сполук формули I, які є похідними солі четвертинного  $C_{1-4}$ алкіламонію, в яких алкіл-групу приєднано до 3,7-діазадицикло[3.3.0]октанового атому нітрогену, реакцію на 3,7-діазадицикло[3.3.0]октановому атомі нітрогену відповідної сполуки формули I зі сполукою формули XXIII, яку описано вище, наприклад, при кімнатній температурі у присутності прийнятного органічного розчиннику (наприклад, ДМФ), а потім очисткою (використанням, наприклад, ВЕРХ) у присутності придатного поглиначу проти-іону (наприклад,  $NH_4OAc$ );

(y) перетворення одного замісника на  $R^4$  на інший використанням способів, добре відомих фахівцям;

(z) перетворення одної групи  $R^1$  іншу використанням способів, добре відомих фахівцям.

Сполуки формули II можна отримувати реакцією відповідної сполуки формули XXIV,



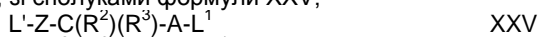


XXIV

де  $R^a - R^f$  визначені вище, зі сполукою формули XVIII, що описано вище, наприклад, описано вище для синтезу сполук формули I (етап (г) способу).

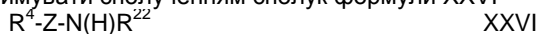
Сполуки формули III можна отримувати стандартними способами. Наприклад, сполуки формули III, в яких:

(1) В представляє  $-Z-O-$ , можна отримувати сполученням сполук формули VII, що описано вище, зі сполуками формули XXV,



де  $R^2, R^3, A, Z$  та  $L^1$  визначені вище, та дві групи  $L^1$  можуть бути однаковими або відмінними; або

(2) В представляє  $-N(R^{22})-Z-$  (де  $N(R^{22})$  приєднано до атому карбону, що приєднаний до  $R^2$  та  $R^3$ ), а  $R^2$  та  $R^3$  разом представляють  $=O$ , можна отримувати сполученням сполук формули XXVI



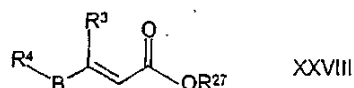
де  $R^4, R^{22}$  та  $Z$  визначені вище, зі сполуками формули XXVII,



де  $L^6$  представляє придатну відщеплювану групу (наприклад,  $-OH$  або галоген), а  $A$  та  $L^1$  визначено вище;

в обох випадках в умовах, які добре відомі фахівцям.

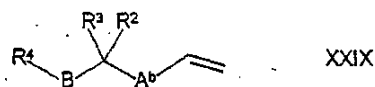
Сполуки формули III, в яких А представляє  $C_{2\text{алкілен}}$ , а  $R^2$  представляє  $-OR^{16}$ , де  $R^{16}$  представляє d-балкіл, -Е-арил або -Е-Нет<sup>8</sup>, можна альтернативно отримувати реакцією сполуки формули XIV, що описано вище, зі сполукою формули XXVIII,



XXVIII

де  $R^3, R^4, R^{27}$  та В визначені вище, наприклад, при температурі між зовнішньою температурою (наприклад,  $25^\circ\text{C}$ ) та температурою кипіння під зворотним холодильником у присутності придатної основи (наприклад, карбонату калію) та прийнятого органічного розчинника (наприклад, ацетонітрилу), а потім перетворенням естерної функціональної групи у групу  $-CH_2-L^1$  (в якій  $L^1$  описано вище), в умовах, що добре відомі фахівцям.

Сполуки формули III, в яких А представляє  $C_{2\text{алкілен}}$ , можна отримувати відновленням відповідної сполуки формули XXIX,

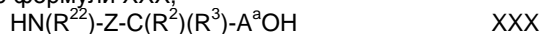


XXIX

де  $A^b$  представляє безпосередній зв'язок або  $C_{1-4\text{алкілен}}$ , а  $R^2, R^3, R^4$  та В визначені вище, з придатним бораном або комплексом боран-основа Льюїса (наприклад, боран-диметил сульфід) у

присутності прийнятого розчинника (наприклад, діетилового етеру, ТГФ, або їх суміші), а потім окисненням утвореного боранового адукту придатним окисником (наприклад, перборатом натрію), а далі перетворенням утвореної групи  $OH$  у групу  $L^1$  в умовах, відомих фахівцям.

Сполуки формули III, в яких А представляє  $C_{1\text{алкілен}}$  та В представляє  $-Z-N(R^{22})-$  (у останньому випадку Z приєднано до атому карбону, що з'єднаний з  $R^2$  та  $R^3$ ) можна отримувати сполученням сполук формули VIII, що описано вище, зі сполукою формули XXX,



де  $A^a, Z, R^2, R^3$  та  $R^{22}$  визначені вище, наприклад, при температурі між кімнатною та температурою кипіння під зворотним холодильником, як варіант, у присутності придатного розчинника та/або прийнятої основи, а потім перетворенням групи  $OH$  у групу  $L^1$  в умовах, відомих фахівцям.

Сполуки формули III, в яких В представляє  $-Z-S(O)-$  або  $-Z-S(O)_2-$ , можна отримувати окисненням відповідних сполук формули III, в яких В представляє  $-Z-S-$ , де Z описано вище, у присутності прийнятої кількості придатного окиснику (наприклад, мХПБК) та прийнятого органічного розчинника.

Сполуки формули V можна отримувати згідно з способами, що відомі фахівцям. Наприклад, сполуки формули V, в яких:

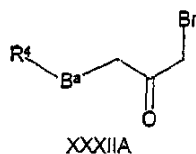
(1) В представляє  $-CH_2O-$ , а Y представляє O, можна отримувати реакцією сполуки формули VII, що описано вище, зі сполукою формули XXXI



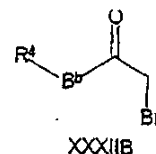
XXXI

де  $R^3$  та  $L^2$  визначені вище, наприклад, при підвищеній температурі (наприклад, між  $60^\circ\text{C}$  та температурою кипіння під зворотним холодильником) у присутності придатної основи (наприклад, карбонату калію або  $NaOH$ ) та прийнятого органічного розчинника (наприклад, ацетонітрилу або суміші толуол/вода), або інакше як описано у попередньому рівні техніки;

(2)  $R^3$  представляє H, В представляє безпосередній зв'язок,  $C_{1-4\text{алкілен}}$ ,  $-Z-N(R^{22})-$ ,  $-Z-S(O)_n-$  або  $-Z-O-$  (в яких у кожному випадку група Z представляє  $C_{1-4\text{алкілен}}$ , приєднаний до атому карбону, що з'єднаний з  $R^3$ ), а Y представляє O, можна отримувати відновленням сполук формули XXXIIA чи XXXIIB,



XXXIIA

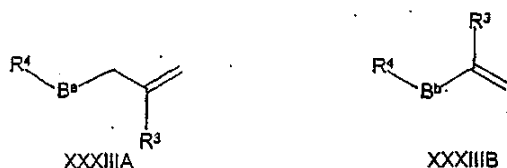


XXXIIB

де  $B^a$  представляє  $-Z^a-N(R^{22})-$ ,  $-Z^a-S(O)_n-$  або  $-Z^a-O-$  (в яких у кожному випадку, група  $Z^a$  представляє безпосередній зв'язок або  $C_{1-3\text{алкілен}}$ , приєднаний до атому карбону, що з'єднаний з  $R^3$ ),  $B^b$  представляє безпосередній зв'язок або  $C_{1-4\text{алкілен}}$ , а  $R^4, R^{22}$  та n визначені вище, наприклад, при температурі між  $-15^\circ\text{C}$  та кімнатною темпера-

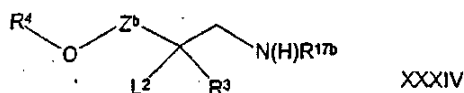
турою у присутності придатного відновнику (наприклад,  $\text{NaBH}_4$ ) та прийнятного органічного розчиннику (наприклад, ТГФ), а потім реакцією внутрішньомолекулярного перегрупування в утвореному інтермедіаті, наприклад, при кімнатній температурі у присутності придатної основи (наприклад, карбонату калію) та прийнятного органічного розчиннику (наприклад, ацетонітрилу);

(3) В представляє безпосередній зв'язок,  $\text{C}_{1-4}$ алкілен,  $-\text{Z}-\text{N}(\text{R}^{22})-$ ,  $-\text{Z}-\text{S}(\text{O})_2-$  або  $-\text{Z}-\text{O}-$  (в яких у кожному випадку, група Z представляє  $\text{C}_{1-4}$ алкілен, приєднаний до атому карбону, що з'єднаний з  $\text{R}^3$ ), а Y представляє O, можна отримувати окисненням сполук формули XXXIIIA або XXXIIIB,



де  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  та  $\text{B}^b$  визначені вище, а  $\text{B}^a$  описано вище, за винятком того, що n дорівнює 2, у присутності придатного окиснику (наприклад,  $\text{mXПБК}$ ), наприклад, кип'ятінням під зворотним холодильником у присутності придатного органічного розчиннику (наприклад, дихлорметану); або

(4) В представляє  $-\text{Z}-\text{O}-$ , в якому група Z представляє  $\text{C}_{1-4}$ алкілен, приєднаний до атому карбону, що з'єднаний з  $\text{R}^3$ , а Y представляє  $-\text{N}(\text{R}^{17})$ , де  $\text{R}^{17}$  представляє  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19b}$  або  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{19c}$ , можна отримувати циклізацією сполуки формули XXXIV,



де  $\text{R}^{17b}$  представляє  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19b}$  або  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{19c}$ ,  $\text{Z}^b$  представляє  $\text{C}_{1-4}$ алкілен, а  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^{19b}$ ,  $\text{R}^{19c}$  та  $\text{L}^2$  визначені вище, наприклад, при температурі між  $0^\circ\text{C}$  та температурою кипіння під зворотним холодильником у присутності придатної основи (наприклад, гідроксиду натрію), прийнятного розчиннику (наприклад, дихлорметану, води, або їх суміші) та, за необхідністю, каталізатору фазопереносу (як-то гідросульфату тетрабутиламонію).

Сполуки формули VI, IX, XI та XV можна отримувати подібно сполукам формули I (дивися, наприклад, етапи (а) - (с) способу).

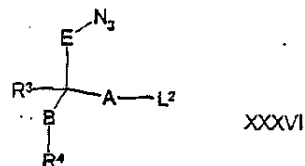
Сполуки формули XI можна альтернативно отримувати реакцією відповідної сполуки формули I, в якій  $\text{R}^2$  представляє  $-\text{E}-\text{OH}$ , зі сполукою формули XXXV,



де  $\text{R}^{28}$  представляє  $\text{C}_{1-4}$ алкіл або арил (ці дві групи, як варіант, заміщені одним або більше замісниками, вибраними з групи:  $\text{C}_{1-4}$ алкіл, атом галогену та нітрогрупа), наприклад, при температурі між  $-10$  та  $25^\circ\text{C}$  у присутності придатного розчиннику (наприклад, дихлорметану), а потім реакцією з придатним джерелом іону азиду (наприклад, азидом натрію), наприклад, при температурі між зовнішньою та температурою кипіння під зворотним холодильником у присутності прийнятного розчиннику (наприклад, N,N-диметилформаміду)

та придатної основи (наприклад, гідрокарбонату натрію).

Сполуки формули XI можна також отримувати реакцією сполуки формули II, що описано вище, зі сполукою формули XXXVI



де  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ , A, B, E та  $\text{L}^2$  визначені вище, наприклад, в умовах, аналогічним описаним вище для синтезу сполук формули I (етап (а) способу).

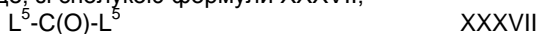
Сполуки формули XV можна альтернативно отримувати заміщенням групи  $-\text{OH}$  відповідної сполуки формули I, в якій  $\text{R}^2$  представляє  $-\text{E}-\text{OH}$  групою  $\text{L}^2$  групою в умовах, що відомі фахівцям.

Сполуки формули XVII можна отримувати реакцією відповідної сполуки і формули XXIV, що описано вище, зі сполукою формули III, що описано вище, наприклад, в умовах, аналогічним описаним вище для синтезу сполук формули I (етап (а) способу).

Сполуки формули XVII, в яких A представляє  $\text{C}_2$ алкілен, а  $\text{R}^2$  та  $\text{R}^3$  разом представляють  $=\text{O}$  можна отримувати реакцією відповідної сполуки формули XXIV, що описано вище, зі сполукою формули IV, що описано вище, наприклад, як описано вище для синтезу сполук формули I (етап (b) способу).

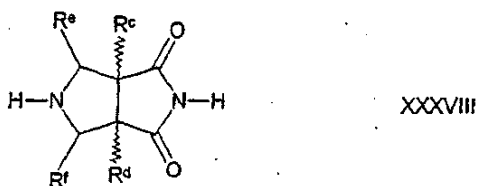
Сполуки формули XVII, в яких A представляє , а  $\text{R}^2$  представляє  $-\text{OH}$  або  $-\text{N}(\text{H})\text{R}^{17}$ , можна отримувати реакцією відповідних сполук формули XXIV, що описано вище, зі сполукою формули V, що описано вище, наприклад, як описано вище для синтезу сполук формули I (етап (с) способу).

Сполуки формули XIX можна отримувати реакцією відповідної сполуки формули II, що описано вище, зі сполукою формули XXXVII,



де  $\text{L}^5$  описано вище, та, в яких дві групи  $\text{L}^5$  можуть бути однаковими або відмінними, і наприклад, при температурі між  $0^\circ\text{C}$  та температурою кипіння під зворотним холодильником у присутності придатної основи (наприклад, триетиламіну або карбонату калію) та прийнятного органічного розчиннику (наприклад, толуолу або дихлорметану).

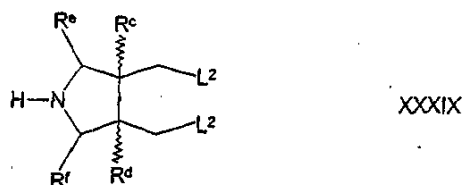
Сполуки формули XXIV, в яких  $\text{R}^a$  та  $\text{R}^b$  представляють H, можна отримувати відновленням відповідних сполук формули XXXVIII,



або їх N-захищених похідних, де  $\text{R}^c$  -  $\text{R}^f$  визначені вище, наприклад, при температурі між кімнатною температурою та температурою кипіння під зворотним холодильником у присутності придатно-

го відновнику (наприклад,  $\text{LiAlH}_4$ ) та прийнятного органічного розчиннику (наприклад, ТГФ).

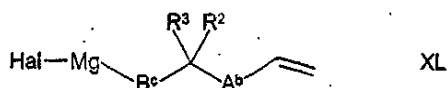
Сполуки формули XXIV, в яких  $\text{R}^a$  та  $\text{R}^b$  представляють Н можна альтернативно отримувати реакцією відповідних сполук формули XXXIX,



або їх N-захищених похідних, де  $\text{R}^c - \text{R}^f$  та  $\text{L}^2$  визначені вище, з аміаком або його захищеними похідними (наприклад, бензиламіном), наприклад, в умовах, що описано у міжнародній патентній заявці WO 96/07656, розкриття цього документу тут уведено як посилання, (наприклад, при температурі між кімнатною температурою та температурою кипіння під зворотним холодильником у присутності придатного розчиннику (наприклад, нижчого алкілового спирту (як-то метанол) або ДМФ)).

Сполуки формули XXIV, в яких  $\text{R}^c$  та  $\text{R}^d$  представляють метил, а  $\text{R}^a$ ,  $\text{R}^b$ ,  $\text{R}^e$  та  $\text{R}^f$  усі представляють Н можна альтернативно отримувати згідно зі способом, описаним у [J. Org. Chem. 61, 8897 (1996)], розкриття цього документу тут уведено як посилання.

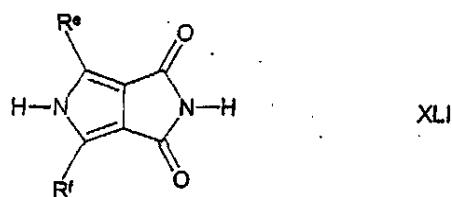
Сполуки формули XXIX, в як В представляє  $\text{C}_{1-4}$ алкілен, можна отримувати сполученням сполук формули XL,



де  $\text{B}^c$  представляє  $\text{C}_{1-4}$ алкілен, Hal представляє хлор, бром або йод, та  $\text{A}^b$ ,  $\text{R}^2$  та  $\text{R}^3$  визначені вище, зі сполукою формули VIII, що описано вище, наприклад, при температурі між  $-25^\circ\text{C}$  та кімнатною температурою у присутності придатної солі цинку(II) (наприклад, безводного  $\text{ZnBr}_2$ ), прийнятного каталізатору (наприклад,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  або  $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$ ) та реакційно-інертного органічного розчиннику (наприклад, ТГФ, толуолу або діетилового етеру).

Сполуки формули XXXVI можна отримувати аналогічно сполукам формули XI (тобто з відповідного спирту).

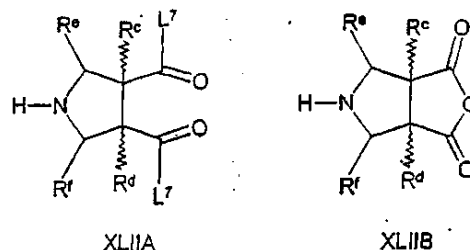
Сполуки формули XXXVIII, в як  $\text{R}^c$  та  $\text{R}^d$  представляють Н, можна отримувати відновленням відповідних сполук формули XLI,



або їх N-захищених чи N,N-захищених похідних, наприклад, як описано у [J. Heterocyclic Chem.

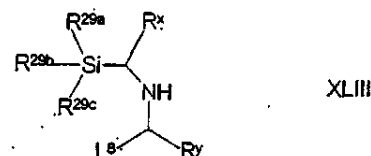
20, 321 (1983)], розкриття цього документу тут уведено як посилання (наприклад, гідруванням при підвищеному тиску (наприклад, 25-35кПа) у присутності придатного каталізатору (наприклад, паладію на вугіллі) та придатного розчиннику (наприклад, льодяної оцтової кислоти)).

Сполуки формули XXXVIII можна альтернативно отримувати сполученням сполук формули XLIIA або XLIIIB,

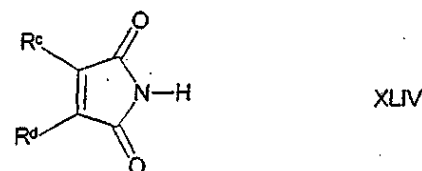


або їх N-захищених похідних, де  $\text{L}^7$  представляє відщеплювану групу (як-то галоген або  $-\text{OH}$ ), а  $\text{R}^a - \text{R}^f$  визначені вище, з аміаком або його захищеними похідними (наприклад, бензиламіном), наприклад, в умовах, що добре відомі фахівцям (наприклад, де реагент є сполукою формули XLIIIB, реакцію можна проводити при температурі між кімнатною температурою та температурою кипіння під зворотним холодильником у присутності придатного розчиннику (як-то ТГФ)), а потім циклізацією утвореного амідного інтермедиату в умовах, що добре відомі фахівцям (наприклад, реакцією з дегідрувальним засобом, як-то  $\text{SOCl}_2$ ).

Сполуки формули XXXVIII можна також отримувати реакцією сполуки формули XLIII,



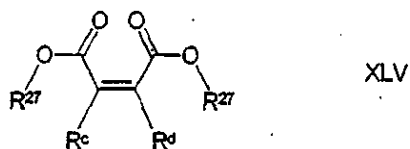
або її N-захищеного (наприклад, N-бензильного) похідного, де  $\text{L}^8$  представляє придатну відщеплювану групу (як-то нижчий алкоксил (наприклад, метоксил) або ціаногрупу),  $\text{R}^{29a} - \text{R}^{29c}$  незалежно представляють  $\text{C}_{1-6}$ алкіл або феніл,  $\text{R}^x$  представляє  $\text{R}^e$  або  $\text{R}^f$ ,  $\text{R}^y$  представляє  $\text{R}^f$  або  $\text{R}^e$  (за прийнятністю), а  $\text{R}^e$  та  $\text{R}^f$  визначені вище, зі сполукою формули XLIV,



або її N-захищеного (наприклад, N-бензильного) похідного, де  $\text{R}^c$  та  $\text{R}^d$  визначені вище, наприклад, в умовах, ідентичних або аналогічних умовам, описаним у міжнародній патентній заявці WO 97/11945 та Tempahedron 41(17), 3529 (1985), розкриття цих документів тут уведено як посилання (наприклад, при температурі між кімнатною

тною температурою та температурою кипіння під зворотним холодильником у присутності придатного розчинника (наприклад, дихлорметану) та прийнятного каталізатору (наприклад, кислоти, як-то трифлуороцтової кислоти або джерела флуорид-іону, як-то флуорид тетрабутиламонію або флуорид аргентуму)).

Сполуки формули XXXDC можна отримувати реакцією діестеру малеїнової кислоти, як-то сполуки формули XLV,



де  $R^{27}$ ,  $R^c$  та  $R^d$  визначені вище, зі сполукою формули XLVI,

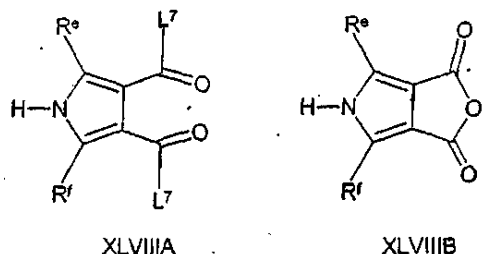


де  $R^x$  описано вище, у присутності сполуки формули XLVII,



де  $R^y$  описано вище, наприклад, в умовах, ідентичних або аналогічних умовам, описаним у міжнародних патентних заявках WO 96/07656 та WO 95/15327, розкриття цих документів тут уведено як посилання, а потім перетворенням двох груп  $-C(O)OR^{27}$  в утвореному інтермедіаті у групи  $-CH_2-L^2$  в умовах, що добре відомі фахівцям.

Сполуки формули XLI можна отримувати сполученням сполук формули XLVIIIА чи XLVIIIВ,



або її N-захищених (наприклад, N-бензильних) похідних, де  $R^e$ ,  $R^f$  та  $L^7$  визначені вище, з аміаком або його захищеними похідними (наприклад, бензиламіном), наприклад, в умовах, що описано тут з огляду на отримання сполук формули XXXVIII, а потім циклізацією утвореного амідного інтермедіату в умовах, відомих фахівцям.

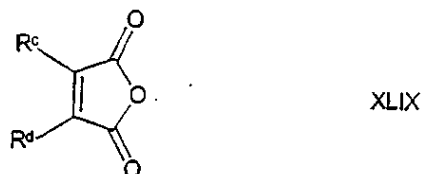
Сполуки формули XLIIA можна отримувати реакцією відповідних сполук формули XLV зі:

(1) сполукою формули XLIII, що описано вище, або її N-захищеним (наприклад, N-бензильним) похідним, наприклад, в умовах, що описано вище з огляду на отримання сполук формули XXXVIII, а потім перетворенням двох груп  $-C(O)OR^{27}$  в утвореному інтермедіаті у групи  $-C(O)L^7$  в умовах, добре відомих фахівцям (наприклад, для сполук формули XLIIA, в яких  $L^7$  представляє OH, гідролізом у присутності основи лужного металу (як-то KOH) та придатного розчинника (наприклад, етанолу, води або їх сумішей)); або

(2) сполукою формули XLVI, що описано вище, у присутності сполуки формули XLVII, що описано

вище, наприклад, в умовах, що описано вище з огляду на отримання сполук формули XXXIX, а потім перетворенням двох груп  $-C(O)OR^{27}$  в утвореному інтермедіаті у групи  $-C(O)L^7$  в умовах, добре відомих фахівцям.

Сполуки формули XLIIВ можна отримувати реакцією відповідних сполук формули XLIX,



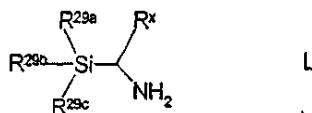
де  $R^c$  та  $R^d$  визначені вище, зі:

(1) сполукою формули XLIII, що описано вище, або її N-захищеним (наприклад, N-бензильним) похідним, наприклад, в умовах, що описано вище з огляду на отримання сполук формули XXXVIII; або

(2) сполукою формули XLVI, що описано вище, у присутності сполуки формули XLVII, що описано вище, наприклад, в умовах, що описано вище з огляду на отримання сполук формули XXXIX.

Сполуки формули XLIIВ можна альтернативно отримувати циклізацією відповідних сполук формули XLIIA, в яких  $L$  представляє OH, наприклад, в умовах, що добре відомі фахівцям (наприклад, реакцією з дегідратувальним засобом (як-то  $N,N'$ -дициклогексилкарбодіімід) у присутності придатного розчинника (як-то ТГФ)).

Сполуки формули XLIII можна отримувати реакцією відповідної сполуки формули L



або її N-захищеного (наприклад, N-бензильного) похідного, де  $R^x$  та  $R^{29a} - R^{29c}$  визначені вище, зі сполукою формули XLVII, яку визначено вище, у присутності нижчого алкілового спирту, як-то метанол (для отримання сполук формули XLIII, в яких  $L^s$  представляє нижчий алкоксил; наприклад, в умовах, ідентичних або аналогічних умовам, описаним у міжнародній патентній заявці WO 97/11945 (наприклад, при температурі між  $0^\circ\text{C}$  та кімнатною температурою у присутності води)) або джерела ціанід-іону, як-то ціаніду калію (для отримання сполук формули XLIII, в як  $L^8$  представляє ціаногрупу, наприклад, в умовах, ідентичних або аналогічних умовам, описаним у Tetrahedron 41(17), 3529 (1985)).

Сполуки формул XLVIII A та XLVIII B можна отримувати відомими способами, наприклад, згідно зі способами, описаними у [J. Heterocyclic Chem. 20, 321 (1983)].

Сполуки формули L можна отримувати відомими способами, наприклад, згідно зі способами, описаними у міжнародній патентній заявці WO 97/11945.

Сполуки формул IV, VII, VIII, X, XII, XIII, XIV, XVI, XVIII, XX, XXI, XXII, XXIII, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXX, XXXI, XXXIIA, XXXIIB, XXXIIIA, XXXII-IB, XXXIV, XXXV, XXXVII, XL, XLIV, XLV, XLVI,

XLVII, XLIX та їх похідні є комерційно доступними, відомі з літератури, або їх можна отримувати аналогічно способом, описаним тут, або звичайними способами синтезу, згідно зі стандартними способами, з легко доступних вихідних матеріалів, використовуючи прийнятні реагенти та умови реакції. Наприклад, перетворення для отримання сполук формули I (наприклад, етапи (d), (e), (f), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), (v), (y) та (z) способу) можна, де прийнятно, проводити на інтермедіатних сполуках, розкритих тут (наприклад, сполуках формул II, VI, IX, XI, XV, XVII та XIX) для отримання інших інтермедіатів, що є корисними у синтезі сполук формули I.

Замісники на арильних (наприклад, фенілі), та (за прийнятністю) гетероциклічних, групах у сполуках, описаних тут, можна перетворити в інші заявлені замісники використанням способів, що добре відомі фахівцям. Наприклад, гідроксигрупу можна перетворити в алкоксил, феніл можна галогенувати для отримання галогенфенілу, нітрогрупу можна відновити для отримання аміногрупи, галоген можна замінити ціаногрупою, тощо.

Фахівцю також слід розуміти що різноманітні стандартні перегрупування та перетворення замісників або функціональних груп у деяких сполуках формули I даватимуть інші сполуки формули I. Наприклад, карбоніл можна відновити до гідроксилу або алкілену, а гідроксигрупу можна перетворити у атом галогену.

Сполуки винаходу можна виділяти з їх реакційних сумішей використанням звичайних способів.

Фахівцям треба розуміти що у описаному вище способі функціональн групи інтермедіатної сполуки можуть бути захисними групами або можуть потребувати захисту ними.

Функціональн групи, які бажано захищати, включають гідроксил, аміногрупи та карбонові кислоти. Придатні захисні групи для гідроксигрупи включають триапілсиліл та діарилалкілсиліл (наприклад, трет-бутилдиметилсиліл, трет-бутилдифенілсиліл або триметилсиліл), тетрагідропіраніл та алкілкарбоніл (наприклад, метил- та етил карбоніл). Придатні захисні групи для аміногрупи включають бензил, сульфонамідогрупу (наприклад, бензолсульфонамідогрупу), трет-бутилоксикарбоніл, 9-флуоренілметоксикарбоніл або бензилоксикарбоніл. Придатні захисні групи для амідиногрупи та гуанідиногрупи включають бензилоксикарбоніл. Придатні захисні групи для карбонових кислот включають  $C_{1-6}$ алкільні або бензилові естери.

Захист та зняття захисту з функціональн групи можуть мати місце перед або після будь-яких описаних вище етапів реакції.

Захисні групи можна видалити згідно з зі способами, якц добре відомі фахівцям та описано далі:

Застосування захисних груп повністю описано у ["Protective Groups in Organic Chemistry", видавн. J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973), та "Protective Groups in Organic Synthesis", 3<sup>rd</sup> вид., T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999)].

Фахівцям зрозуміло, що для отримання сполук винаходу альтернативним, а, у деяких випадках

більш зручним способом, індивідуальні етапи згаданого тут способу можна проводити у відмінному порядку, та/або індивідуальні реакції можна проводити на відмінних етапах загального шляху (тобто замісники можна додавати до відмінних інтермедіатів та/або проводити хімічні перетворення на відмінних інтермедіатах, у порівнянні з асоційованими вище з певною реакцією). Це залежатиме серед іншого від таких факторів, як природа інших функціональних груп, представлених в певних субстратах, наявності ключових інтермедіатів та стратегії захисних груп (якщо це має місце), що треба пристосувати. Ясно, що тип залученої хімії впливатиме на вибір реагенту що використовують у вказаних етапах синтезу, потребу у захисних групах, що застосовують, та їх тип, та послідовність завершення синтезу.

Фахівцям треба також розуміти що, хоча деякі захищені похідні сполук формули I, які можна отримувати до кінцевого етапу зняття захисту, можуть не виявляти фармакологічну активність як такі, їх можна застосовувати парентерально або перорально та після цього вони метаболізують у тілі з утворенням сполуки винаходу, яка є фармакологічно активною. Такі похідні можуть тому бути описаними як "проліки". Більш того, деякі сполуки формули I можуть діяти як проліки інших сполук формули I.

Усі проліки сполук формули I включені у рамки винаходу.

Фахівцям також слід розуміти що деякі сполуки формули I можуть бути корисними як інтермедіати у синтезі деяких інших сполук формули I.

Деякі вищенаведені інтермедіати є новими. Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано тому: (a) сполуку формули II, що описано вище (за умови, що коли  $R^a - R^f$  усі представляють H, то  $R^f$  не представляє (i)  $C_{1-12}$ алкілу, як варіант, заміщеного арилом або Het<sup>1</sup>, (ii) -C(O)- (як варіант, заміщеного арилу), або (iii) трет-бутилоксикарбонілу), або її захищене похідне; (b) сполуку формули VI, що описано вище, або її захищене похідне; (c) сполуку формули IX, що описано вище, або її захищене похідне; (d) сполуку формули XI, що описано вище, або її захищене похідне; (e) сполуку формули XV, що описано вище, або її захищене похідне; (f) сполуку формули XVIII, що описано вище (за умови, що коли B представляє Z, то  $R^2$  представляє -E-O- (як варіант, заміщений арил)), або її захищене похідне; та (g) сполуку формули XIX, що описано вище, або її захищене похідне.

Сполуки формули II, що можна згадати, включають сполуки, в яких:

(a) коли  $R^f$  представляє -C(O)XR<sup>7</sup>, то:

$R^7$  не представляє незаміщений  $C_{1-12}$ алкіл;

$R^7$  представляє арил;

X представляє S;

(b) коли  $R^a - R^f$  усі представляють H, то  $R^f$  не представляє:

(i) -C(O)XR<sup>7</sup>;

(ii) незаміщений, лінійний або розгалужений  $C_{1-4}$ алкіл

(iii) незаміщений, лінійний або розгалужений  $C_{1-6}$ алкіл

(iv) лінійний або розгалужений  $C_{1-4}$ алкіл, замі-

щений фенілом (ця остання група є моно- або ди-заміщеною одним замісником, вибраним з групи: флуор, хлор, бром, метил або метоксил);

(v) лінійний або розгалужений  $C_{1-4}$ алкіл, заміщений одним замісником, вибраним з групи: флуор, хлор, бром, метил або феніл (ця остання група є заміщеною одною або двома , метоксигрупами);

(vi) лінійний або розгалужений  $C_{1-4}$ алкіл, заміщений одним замісником, вибраним з групи: флуор, хлор, бром, метил або феніл;

(vii) лінійний або розгалужений  $C_{1-4}$ алкіл, заміщений замісником, вибраним з групи: атом галогену, метил, метоксил або арил;

(c)  $R^1$  представляє:

(i)  $Het^2$ ,  $-C(O)R^{5a}$ ,  $-C(O)XR^7$ ,  $-C(O)N(R^8)R^{5d}$ ,  $-S(O)_2R^9$ , незаміщений, циклічний або частково циклічний/ациклічний  $C_{4-12}$ алкіл, або  $C_{1-4}$ алкіл заміщений або закінчений, або  $C_{5-12}$ алкіл, як варіант, заміщений та/або закінчений, одним або більше замісниками, вибраними з групи:

атом галогену,

ціаногрупа,

нітрогрупа,

феніл (останню групу, як варіант, заміщено групою -ОН, ціаногрупою, нітрогрупою,  $C_{2-6}$ алкілом (як варіант, закінченим групою  $-N(H)C(O)OR^{23a}$ ),  $C_{2-6}$ алкоксил,  $Het^1$ , арилом (ця арил-група може не бути заміщеною будь-якими наступними арил-групами),  $-N(R^{24a})R^{24b}$ ,  $-C(O)R^{24c}$ ,  $-C(O)OR^{24d}$ ,  $-C(O)N(R^{24e})R^{24f}$ ,  $-N(R^{24g})C(O)R^{24h}$ ,  $-N(R^{24i})C(O)N(R^{24j})R^{24k}$ ,  $-N(R^{24l})S(O)_2R^{23b}$ ,  $-S(O)_nR^{23c}$ ,  $-OS(O)_2R^{23d}$  та  $-S(O)_2N(R^{24n})R^{24p}$ ),

нафтил (останню групу, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, вибраними з групи: -ОН, ціаногрупа, атом галогену, нітрогрупа,  $C_{1-6}$ алкіл (як варіант, закінчений групою  $-N(H)C(O)OR^{23a}$ ),  $C_{1-6}$ алкоксил,  $Het^1$ , арил (ця арил-група може не бути заміщеною будь-якими наступними арил-групами),  $-N(R^{24a})R^{24b}$ ,  $-C(O)R^{24c}$ ,  $-C(O)OR^{24d}$ ,  $-C(O)N(R^{24e})R^{24f}$ ,  $-N(R^{24g})C(O)R^{24h}$ ,  $-N(R^{24i})C(O)N(R^{24j})R^{24k}$ ,  $-N(R^{24l})S(O)_2R^{23b}$ ,  $-S(O)_nR^{23c}$ ,  $-OS(O)_2R^{23d}$  та  $-S(O)_2N(R^{24n})R^{24p}$ ),

$Het^1$ ,

$-C(O)R^{5a}$ ,

$-OR^{5b}$ ,

$-N(R^6)R^{5c}$ ,

$-C(O)XR^7$ ,

$-C(O)N(R^8)R^{5d}$  та

$-S(O)_2R^9$ ;

(ii)  $Het^2$ ,  $-C(O)R^{5a}$ ,  $-C(O)XR^7$ ,  $-C(O)N(R^8)R^{5d}$ ,  $-S(O)_2R^9$ , незаміщений, циклічний або частково циклічний/ациклічний  $C_{4-12}$ алкіл, або  $C_{1-5}$ алкіл заміщений або закінчений, або  $C_{6-12}$ алкіл, як варіант, заміщений та/або закінчений, одним або більше замісниками, вибраними з групи:

ціаногрупа,

нітрогрупа,

феніл (останню групу, як варіант, заміщено групою -ОН, атомом галогену, ціаногрупою, нітрогрупою,  $C_{1-6}$ алкілом (як варіант, закінченим групою  $-N(H)C(O)OR^{23a}$ ),  $C_{2-6}$ алкоксил,  $Het^1$ , арилом (ця арил-група може не бути заміщеною будь-якими наступними арил-групами),  $-N(R^{24a})R^{24b}$ ,  $-C(O)R^{24c}$ ,  $-C(O)OR^{24d}$ ,  $-C(O)N(R^{24e})R^{24f}$ ,  $-N(R^{24g})C(O)R^{24h}$ ,  $-N(R^{24i})C(O)N(R^{24j})R^{24k}$ ,  $-N(R^{24l})S(O)_2R^{23b}$ ,  $-S(O)_nR^{23c}$ ,  $-OS(O)_2R^{23d}$  та  $-S(O)_2N(R^{24n})R^{24p}$ ),

нафтил (останню групу, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, вибраними з групи: -ОН, ціаногрупа, атом галогену, нітрогрупа,  $C_{1-6}$ алкіл (як варіант, закінчений групою  $-N(H)C(O)OR^{23a}$ ),  $C_{1-6}$ алкоксил,  $Het^1$ , арил (ця арил-група може не бути заміщеною будь-якими наступними арил-групами),  $-N(R^{24a})R^{24b}$ ,  $-C(O)R^{24c}$ ,  $-C(O)OR^{24d}$ ,  $-C(O)N(R^{24e})R^{24f}$ ,  $-N(R^{24g})C(O)R^{24h}$ ,  $-N(R^{24i})C(O)N(R^{24j})R^{24k}$ ,  $-N(R^{24l})S(O)_2R^{23b}$ ,  $-S(O)_nR^{23c}$ ,  $-OS(O)_2R^{23d}$  та  $-S(O)_2N(R^{24n})R^{24p}$ ),

$Het^1$ ,

$-C(O)R^{5a}$ ,

$-OR^{5b}$ ,

$-N(R^6)R^{5c}$ ,

$-C(O)XR^7$ ,

$-C(O)N(R^8)R^{5d}$  та

$-S(O)_2R^9$ ;

(iii)  $Het^2$ ,  $-C(O)R^{5a}$ ,  $-C(O)XR^7$ ,  $-C(O)N(R^8)R^{5d}$ ,  $-S(O)_2R^9$ , незаміщений, циклічний або частково циклічний/ациклічний  $C_{4-12}$ алкіл, або  $C_{1-4}$ алкіл заміщений або закінчений, або  $C_{5-12}$ алкіл, як варіант, заміщений та/або закінчений, одним або більше замісниками, вибраними з групи: атом галогену, ціаногрупа, нітрогрупа,  $Het^1$ ,  $-C(O)R^{5a}$ ,  $-OR^{5b}$ ,  $-N(R^6)R^{5c}$ ,  $-C(O)XR^7$ ,  $-C(O)N(R^8)R^{5d}$  та  $-S(O)_2R^9$ ;

(iv)  $Het^2$ ,  $-C(O)R^{5a}$ ,  $-C(O)XR^7$ ,  $-C(O)N(R^8)R^{5d}$ ,  $-S(O)_2R^9$ , незаміщений, циклічний або частково циклічний/ациклічний  $C_{4-12}$ алкіл, або  $C_{1-5}$ алкіл заміщений або закінчений, або  $C_{6-12}$ алкіл, як варіант, заміщений та/або закінчений, одним або більше замісниками, вибраними з групи: ціаногрупа, нітрогрупа,  $Het^1$ ,  $-C(O)R^{5a}$ ,  $-N(R^6)R^{5c}$ ,  $-C(O)XR^7$ ,  $-O(O)N(R^8)R^{5d}$ ,  $-S(O)_2R^9$  та  $-OR^{5b}$  (де  $R^{5b}$  представляє H,  $C_{2-6}$ алкіл (як варіант, заміщений та/або закінчений одним або більше замісниками, вибраними з групи: -ОН,  $C_{1-6}$ алкоксил, атом галогену, ціаногрупа, нітрогрупа, арил,  $Het^3$  та  $-NHC(O)R^{10}$ ), арил або  $Het^4$ ).

Сполуки формули XVII, що можна згадати, включають сполуки, в яких:

(a) коли  $R^a$  -  $R^f$  усі представляють H, а група -  $A-C(R^2)(R^3)-B$ - представляє  $C_{1-4}$ алкілен, то  $R^4$  не представляє феніл, що є моно- або ди-заміщеним одним замісником, вибраним з групи: флуор, хлор, бром, метил або метоксил;

(b) коли  $R^a$  -  $R^f$  усі представляють H, а група -  $A-C(R^2)(R^3)-B$ - представляє  $C_{1-5}$ алкілен,  $C_{1-4}$ алкілен, заміщений атомом галогену, то  $R^4$  не представляє феніл, що є моно- або ди-заміщеним метоксилом;

(c)  $R^4$  представляє нафтил або  $Het^{13}$ , обидві ці групи, як варіант, заміщені одним або більше замісниками, вибраними з групи: -ОН, ціаногрупа, галоген, нітрогрупа,  $C_{1-6}$ алкіл (як варіант, закінчений групою  $-N(H)C(O)OR^{23a}$ ),  $C_{1-6}$ алкоксил,  $Het^1$ , арил,  $-N(R^{24a})R^{24b}$ ,  $-C(O)R^{24c}$ ,  $-C(O)OR^{24d}$ ,  $-C(O)N(R^{24e})R^{24f}$ ,  $-N(R^{24g})C(O)R^{24h}$ ,  $-N(R^{24i})C(O)N(R^{24j})R^{24k}$ ,  $-N(R^{24l})S(O)_2R^{23b}$ ,  $-S(O)_nR^{23c}$ ,  $-OS(O)_2R^{23d}$ ,  $-S(O)_2N(R^{24n})R^{24p}$  та (у випадку тільки  $Het^{13}$ ) оксогрупа, або  $R^4$  представляє феніл заміщений [] або більше замісниками, вибраними з групи: -ОН, ціаногрупа, нітрогрупа,  $C_{2-6}$ алкіл (як варіант, закінчений групою  $-N(H)C(O)OR^{23a}$ ),  $C_{2-6}$ алкоксил,  $Het^1$ , арил,  $-N(R^{24a})R^{24b}$ ,  $-C(O)R^{24c}$ ,  $-C(O)OR^{24d}$ ,  $-C(O)N(R^{24e})R^{24f}$ ,  $-N(R^{24g})C(O)R^{24h}$ ,  $-N(R^{24i})C(O)N(R^{24j})R^{24k}$ ,  $-N(R^{24l})S(O)_2R^{23b}$ ,

$S(O)_nR^{23c}$ ,  $-OS(O)_2R^{23d}$ ,  $-S(O)_2N(R^{24n})R^{24p}$ ).

Медичне та фармацевтичне застосування

Сполуки винаходу є корисними, оскільки вони виявляють фармакологічну активність. Вони тому показані як фармацевтичні засоби.

Отже, згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуки винаходу для застосування як фармацевтичні засоби.

Зокрема, сполуки винаходу виявляють міокардіальну електрофізіологічну активність, як продемонстровано, наприклад, у описаних нижче тестах.

Сполуки винаходу, можна тому чекати, будуть корисними при профілактиці та лікуванні аритмій, а зокрема атріальних та вентрикулярних аритмій.

Сполуки винаходу отже, показані при профілактиці або лікуванні серцевих хвороб, або при визначенні пов'язаних з серцем хвороб, в яких аритмії, можна вважати, грають головну роль, включаючи ішемічну хворобу серця, несподіваний серцевий напад, інфаркт міокарду, серцеву недостатність, серцеву хірургію та тромбоемболічні випадки.

При лікуванні аритмій, сполуки винаходу, як виявлено, селективно затримують серцеву реполяризацію, подовжуючи тим інтервал QT, а зокрема, виявляють активність класу III. Хоча сполуки винаходу, як виявлено, виявляють активність класу III, зокрема при лікуванні аритмій, різновиди їх активності необов'язково обмежені цим класом.

Згідно з наступним аспектом винаходу, запропоновано спосіб лікування аритмій, спосіб включає застосування терапевтично ефективної кількості сполуки винаходу до особи, що потерпає від такого стану або схильна до нього.

Фармацевтичні препарати

Сполуки винаходу звичайно застосовують перорально, підшкірно, внутрішньовенно, інтраартеріально, трансдермально, інтраназально, інгаляцією, або будь-яким іншим парентеральним шляхом, у формі фармацевтичних препаратів, що містять активний інгредієнт як вільну основу, фармацевтично прийнятний іонообмінник або нетоксичну органічну або неорганічну кислотну-адитивну сіль, у фармацевтично прийнятній дозованій формі. Залежно від розладу та пацієнта, якого лікують, а також шляху застосування композиції можна застосовувати в різних дозах.

Сполуки винаходу можна також поєднувати з будь-якими іншими ліками, корисними у лікуванні аритмій та/або інших серцево-судинних розладів.

Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано тому фармацевтичну композицію, що включає сполуку винаходу у суміші з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм.

Придатні добові дози сполуки при терапевтичному лікуванні людини складають приблизно 0,005-25,0мг/кг маси тіла при пероральному застосуванні та приблизно 0,005-10,0мг/кг маси тіла при парентеральному застосуванні. Переважні межі добових доз сполук винаходу при терапевтичному лікуванні людини складають приблизно 0,005-10,0мг/кг маси тіла при пероральному застосуванні та приблизно 0,005-5,0мг/кг маси тіла при парентеральному застосуванні.

Сполуки винаходу мають перевагу в тому, що є ефективними проти серцевих аритмій.

Сполуки винаходу також мати перевагу в тому, що можуть бути більш ефективними, менш токсичними, мати ширші межі активності (включаючи виявлення будь-якої комбінації активності класу I, класу II, класу III та/або класу IV (особливо активності класу I та/або класу IV на додаток до активності класу III)), бути більш потужними, бути більш довгодіючими, продукувати меншу побічну дію (включаючи нижчий випадок проаритмії, як-то тріпотіння-мерехтіння), більш легко поглинатися, або мати інші корисні фармакологічні властивості, ніж сполуки, відомі у попередньому рівні техніки.

Біологічні Тести

Тест А

Первісна електрофізіологічна дія на анестезованих морських свинках

Використовували морських свинок масою між 660 та 1100г. Тварин розміщали щонайменше за один тиждень перед початком експерименту з вільним доступом до їжі та води протягом цього періоду.

Анестезію здійснювали інтраперитонеально ін'єкцією пентобарбіталу (40-50мг/кг) та вводили катетери в одну сонну артерію (для реєстрування тиску крові та відбору зразків крові) та в одну яремну вену (для вливання ліків). Голчасті електроди розміщали на кінцівках для реєстрування ЕКГ (ввід II). Термометр розміщали у ректальному отворі та розміщали тварин на нагрівальній підкладці, підтримуючи ректальну температуру в межах між 37,5 та 38,5°C.

Проводили трахеотомію та тварин штучно вентильовали кімнатним повітрям за використанням невеликого вентилятору для тварин, підтримуючи у крові рівень газів в нормальних для виду межах. Для зменшення автономних впливів обидва блукаючих нерви були розрізані на шиї та внутрішньовенно вводили 0,5мг/кг пропанололу за 15 хвилин перед початком експерименту.

Лівий вентрикулярний епікардій відкривали лівосторонньою трахеотомією та звичайний електрод-присоску для реєстрування монофазного діючого потенціалу (MAP) кріпили до лівої вентрикулярної вільної стінки. Електрод тримали у позиції так довго, як можна було б реєструвати прийнятний сигнал, в іншому випадку його перенесли у нову позицію. Біполярний електрод для кардіостимуляції кріпили до лівого шлуночка. Кардіостимуляцію (тривалість 2мс, двічі діастолічний поріг) проводили виконанням на замовлення стимулятором постійного струму. Серце електростимулювали з частотою дещо вище нормальної синусної частоти протягом 1 хвилини кожні п'ять хвилин протягом усього дослідження.

Кров'яний тиск, сигнал MAP та ввід II ЕКГ реєстрували самописом Mingograph ink-jet (Siemens-Elma, Sweden). Усі сигнали збирали (частота вибірки 1000Гц) на персональному комп'ютері протягом останніх 10с кожної кардіостимуляційної послідовності та останніх 10с наступної хвилини синусного ритму. Сигнали обробляли, використовуючи спеціальну програму, розроблену для отримання та аналізу фізіологічних сигналів, вимірюваних у експериментальних тварин [дивися Axenborg та Hirsch, Comput. Methods Programs Biomed. 41, 55 (1993)].

Тест-процедура складалася з отримання двох базових контрольних реєструвань, 5 хвилин порізно, протягом кардіостимуляційного та синусного ритмів. Після другого контрольного реєстрування, першу дозу тест-речовини вводили у об'ємі 0,2мл у катетер яремної вени протягом 30с. Через 3 хвилини починали кардіостимуляцію і робили нове реєстрування. Через 5 хвилин після попередньої дози застосовували наступну дозу тест-речовини. Протягом кожного експерименту давали 6-10 послідовних доз.

#### Аналіз результатів

З ряду змінних, виміряних у цьому аналізі, три вибирали як найважливіші для порівняння та вибору активних сполук. Трьома вибраними змінними були тривалість MAP при 75 процентній реполяризації протягом кардіостимуляції, час атріо-вентрикулярної (AV) провідності (визначений як інтервал між атріальним кроком серцевого ритму та початком вентрикулярного MAP) протягом кардіостимуляції, та серцеву частоту (визначену як інтервал RR протягом синусного ритму). Систолічний та діастолічний тиск крові вимірювали, для судження про гемодинамічний статус анестезованих тварин. Далі, ЕКГ досліджували стосовно аритмії та/або морфологічних змін.

Середні значення двох контрольних реєструвань приймали за нуль та реєстровані ефекти після послідовних доз тест-речовини виражали як процент змін від цієї величини. Побудовою графіку цього проценту величини проти застосованої дози перед кожним реєструванням створювали криві доза-реакція. Таким чином, кожний експеримент давав три криві доза-реакція, одну для тривалості MAP, одну для часу AV-провідності та одну для синусної частоти (інтервал RR). Середню криву для усіх експериментів, проведених з тест-речовиною, розраховували та величини потужності виводили з середньої кривої. Усі криві доза-реакція у цих експериментах будували за лінійним зв'язком отриманих результатів визначення. Кумулятивну дозу, що подовжувала тривалість MAP на 10% від базових даних, використовували як індекс для оцінки електрофізіологічної потужності класу III засобу при дослідженні ( $D_{10}$ ).

#### Тест В

Оброблені глюкокортикоїдом фібробласти мишей як модель для визначення блокераторів затриманого ректифікованого К-струму

$IK_{50}$  для блокади калієвого каналу визначали, використовуючи мікротитрувальний планшет, на базі способу скринування на основі змін мембранного потенціалу оброблених глюкокортикоїдом фібробластів мишей. Мембранний потенціал оброблених глюкокортикоїдом фібробластів мишей вимірювали, використовуючи флуоресценцію бізоксоного барвника DiBac<sub>4</sub>(3), який можна легко визначати, використовуючи флуоресцентний лазерний зчитувач відтворення відображення з планшету (FLIPR). Експресію затриманого ректифікованого калієвого каналу викликали у фібробластах мишей 24-годинною експозицією глюкокортикоїдом дексаметазоном (5мкМ). Блокада цього калієвого каналу деполаризувала фібробласти, призводячи до збільшеної флуоресценції DiBac<sub>4</sub>(3).

Фібробласти мишей Itk (1-клітини) отримували з Американської колекції типових культур (ATCC, Manass'sa, VA) та культивували у модифікованому Дубекко середовищі Ігла, доповненому сироваткою зародка теляти (5% за об'ємом), пеніциліном (500од./мл), стрептомицином (500од./мл) та L-аланін-L-глутаміном (0,862мг/мл). Клітини пересівали кожні 3-4 доби, використовуючи трипсин (0,5мг/мл у позбавленому кальцію буферованому фосфатом фізіологічному розчині, Gibco BRL). За три доби перед експерименти, суспензію клітин переносили піпеткою у чорні пластмасові, 96-коміркові планшети з прозорим дном, (Costar) при 2500клітин/комірку.

Флуоресцентний зонд DiBac<sub>4</sub>(3) (DiBac Molecular probes) використовували для виміру мембранного потенціалу. DiBac<sub>4</sub>(3) максимально поглинає при 488нм та випромінює при 513нм. DiBac<sub>4</sub>(3) є бізоксономом, а отже є негативною зарядженим при pH 7. Внаслідок свого негативного заряду розподіл DiBac<sub>4</sub>(3) на мембрані є залежним від трансмембранного потенціалу: якщо клітина деполаризована (тобто внутрішня частина клітини стає менш негативною відносно зовнішньої частини клітини), концентрація DiBac<sub>4</sub>(3) у внутрішній частині клітини збільшується внаслідок електростатичних сил. Входячи у внутрішню частину клітини, молекули DiBac<sub>4</sub>(3) можуть приєднуватися до ліпідів та білків, що викликає збільшення флуоресцентного випромінювання. Отже, деполаризація призводитиме до збільшення флуоресценції у DiBac<sub>4</sub>(3). Зміну флуоресценції DiBac<sub>4</sub>(3) визначали за допомогою FLIPR.

Перед кожним експериментом клітини промивали 4 рази у буферованому фосфатом фізіологічному розчині (PBS) для видалення усього культивувального середовища. Клітини, обробляли 5мкМ DiBac<sub>4</sub>(3) (у 180мкл PBS) при 35°C. При досягненні стабільної флуоресценції (звичайно через 10 хвилин) додавали 20мкл тест-речовини, використовуючи FLIPR's внутрішню 96-коміркову систему переносу піпеткою. Флуоресценційні виміри далі робили кожні 20 с протягом ще 10 хвилин. Усі експерименти проводили при 35°C, внаслідок високої температурної чутливості провідності затриманого ректифікованого калієвого каналу та флуоресценції DiBac<sub>4</sub>(3). Тест-речовини готували у другому 96-комірковому планшеті у PBS з вмістом 5мкМ DiBac<sub>4</sub>(3). Концентрація речовини була у 10 разів більшою від потрібної концентрації у експерименті, оскільки здійснювали додаткове розбавлення 1:10 при додаванні речовини протягом експерименту. Дофетилід (10мкМ) використовували як позитивний контроль, тобто для визначення максимально-го збільшення флуоресценції.

Підгонку кривих, використовували для визначення величин  $IK_{50}$ , проводили за допомогою програми Graphpad Prism (Graphpad Software Inc, San Diego, CA).

#### Тест С

Метаболічна стабільність тест-сполук

Скринінг in vitro проводили для визначення метаболічної стабільності сполуки А винаходу.

Використовували печінкову фракцію S-9 від собак, людини, кролів та щурів з NADPH як кофактором. Дослідження проводили в таких умовах: S-



9 (3мг/мл), NADPH (0,83мМ), буфер Трис-НСІ (50мМ) при рН 7,4 та 10мкМ тест-сполуки.

Реакцію починали додаванням тест-сполуки та закінчували через 0,1, 5, 15 та 30 хвилин підвищенням величини рН у зразку вище 10 (NaOH; 1мМ). Після екстракції розчиннику концентрацію тест-сполуки вимірювали проти внутрішнього стандарту за допомогою рідинної хроматографії (детектування флуоресценція/УФ).

Процент тест-сполуки, що залишився через 30 хвилин (а тим  $t_{1/2}$ ) розраховували та використовували як вимір метаболічної стабільності.

Винахід ілюстровано наступними прикладами.

Приклади

Загальні експериментальні способи

Мас-спектри реєстрували на одному з наступних приладів: спектрометр Perkin-Elmer SciX API 150ex; VG Quattro II; одиничний квадрупольний мас-спектрометр VG Platform II; або одиничний квадрупольний мас-спектрометр MiKromass Platform LCZ (останні три прилади опоряджені пневматичним напівавтоматичним інтерфейсом електророзпилення (ПІ-МС)). Виміри  $^1\text{H}$  ЯМР та  $^{13}\text{C}$  ЯМР проводили на спектрометрах BRUKER ACP 300 та Varian 300, 400 та 500, що працюють при частотах  $^1\text{H}$  300, 400 та 500МГц відповідно та при частотах  $^{13}\text{C}$  75,5, 100,6 та 125,7МГц відповідно. Альтернативно, виміри  $^{13}\text{C}$  ЯМР проводили на спектрометрі BRUKER ACE 200 при частоті 50,3МГц.

Ротамери можуть бути позначеними у спектрах залежно від легкості інтерпретації спектрів. Якщо не визначене інше, хімічні зсуви наведені у млн. $^{-1}$  з розчинником як внутрішнім стандартом.

Синтез інтермедіатів

Наступні інтермедіати не були комерційно доступними та були тому отримані описаними нижче способами.

Отримання А

Трет-бутилгексагідропіроло[3,4-е]пірол-2(1Н)-карбоксилат

(а) 3,7-Дибензил-цис-3,7-діазадицикло[3.3.0]октан-2,4-діон

Трифлуороцтову кислоту (1-3мл) додавали краплями до розчину N-(метоксиметил)-N-триметилсилілметилбензиламіну (137,0г, 580ммоль) та N-бензилмалеїніміду (95,0г, 500ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1л), доки відбувалася енергійна екзотермічна реакція. Після закінчення екзотермічної реакції (приблизно 10 хвилин) суміш гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували, а далі гасили 1Н NaOH (200мл). Органічний шар відділяли, промивали розсоллом, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували у вакуумі, отримуючи 170,0г сирого продукту. Кристалізація з ізопропілового етеру дала 109,0г (67%) потрібної сполуки.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,4-7,0 (m, 10H), 4,65 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,30 (d, 2H, J=12Гц), 3,15 (d, 2H, J=6Гц), 2,35 (m, 2H).

(b) Гідрохлорид 3-бензил-цис-3,7-діазадицикло[3.3.0]октан-2,4-діону

Концентровану гідрохлоридну кислоту (28,4мл, 341ммоль) додавали до суспензії 3,7-дибензил-3,7-діазадицикло[3.3.0]октан-2,4-діону (109,0г,

341ммоль; з етапу (а) вище) у  $\text{CH}_3\text{OH}$  в атмосфері азоту. До утвореного розчину додавали 10% Pd/C (за масою; 5г). Атмосферу азоту заміняли на  $\text{H}_2$  (1атм. тиску) та реакційну суміш перемішували протягом 12 годин. Реакційну суміш розбавляли водою (160мл), фільтрували через шар целюлози для видалення каталізатору та фільтрат концентрували у вакуумі, отримуючи твердий продукт. Розтирання з абсолютним EtOH дало 74,6г (82%) потрібної сполуки як білуватого твердого продукту після сушки у вакуумній шафі при 50°C/66,5ГПа (0,5мм Hg).  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5 7,4-7,2 (m, 5H), 4,6 (s, 2H), 3,5 (d, 2H, J=12,5Гц), 3,25 (d, 2H, J=7,5Гц), 3,0 (dd, 2H, J=7,5, 12,5).

(с) 3-бензил-цис-3,7-діазадицикло[3.3.0]октан Гідрохлорид 3-бензил-3,7-діазадицикло[3.3.0]октан-2,4-діону (73,8г, 275ммоль; з етапу (b) вище) додавали порціями до суспензії  $\text{LiAlH}_4$  (83,5г, 2,26ммоль) у ТГФ при 0°C.

Реакційну суміш повільно гріли до кипіння під зворотним холодильником. Після кип'ятіння під зворотним холодильником протягом 16 годин реакційну суміш охолоджували до 0°C. До холодної реакційної суміші додавали краплями послідовно  $\text{H}_2\text{O}$  (84мл), 3М NaOH (84мл) та воду (250мл). Реакційну суміш далі перемішували протягом додаткових 15 хвилин та фільтрували через шар броунміпериту (Celite®) для видалення неорганічної солі. Фільтрат концентрували у вакуумі, отримуючи сирий продукт. Перегонка Кугельрохра (95-115°C/66,5ГПа (0,5мм Hg)) дала 46,8г (84%) потрібної сполуки як безбарвне масло.

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,3-7,2 (m, 5H), - 3,51 (s, 2H), 2,9 (dd, 2H, J=6,6, 12Гц), 2,75 (d, 12Гц), 2,7-2,5 (m, 4H), 2,3 (d, 2H, J=7,5Гц), 2,0 (bs, 2H).

(d) Гідрохлорид 3-бензил-7-(трет-бутоксикарбоніл)-цис-37-діазадицикло[3.3.0]октану

Розчин ди-трет-бутил-дикарбонату (65,3г, 299ммоль) у ТГФ (100мл) додавали краплями до перемішаного розчину 3-бензил-3,7-діазадицикло[3.3.0]октану (55г, 272ммоль; з етапу (с) вище) у ТГФ (650мл) при 0°C. Після завершення додавання реакційну суміш перемішували протягом 12 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (300мл) та розсоллом (300мл). Органічний шар відділяли та відставляли убік, водний шар екстрагували етилацетатом (5x200мл). Поєднані органічні фази сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували у вакуумі, отримуючи безбарвне масло. Масло розчиняли у EtOAc (750мл), охолоджували до 0°C та повільно додавали 1М розчин HCl у  $\text{Et}_2\text{O}$  (275мл). Осаджену сіль HCl збирали та сушили у вакуумній шафі, отримуючи 91,1г (99%) потрібної сполуки як білуватого твердого продукту.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,6-7,4 (m, 5H), 4,4 (s, 2H), 3,8-3,6 (bs, 2H), 3,5-3,3 (bs, 4H), 3,3-3,0 (bs, 2H), 1,45 (s, 9H).

(e) Гідрохлорид трет-бутил гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-карбоксилату

До розчину гідрохлориду 3-бензил-7-(трет-бутоксикарбоніл)-3,7-діазадицикло[3.3.0]октану (91,1г, 269ммоль; з етапу (d) вище) у метанолі (250мл) в атмосфері азоту додавали 10% Pd/C (за масою; 9,8г). Атмосферу азоту заміняли на  $\text{H}_2$

(1атм. тиску) та реакційну суміш перемішували протягом 18 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар целюлози для видалення каталізатору. Фільтрат концентрували у вакуумі, отримуючи білуватий твердий продукт. Твердий продукт суспендували у EtOAc та збирали. Після сушки у вакуумній шафі протягом 18 годин при 60°C/66,5Па (0,5мм Hg) отримували 58,0г (87%) потрібної сполуки як білуватого твердого продукту. Темп. плавл.: 175-178°C.  $R_f=0,45$  (50:40:9:1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{конц. NH}_4\text{OH}$ ).

МС (ХІ):  $m/z=213(\text{M}+\text{H})$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3,6 (m, 4H), 3,35 (dd, 2H), 3,14 (m, 4H), 1,48(s,9H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  156, 81,5, 50,5, 51,2, 43,0, 28,5.

Відповідну вільну основу отримували так: гідрохлорид розчиняли у  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Чотири еквіваленти  $\text{K}_2\text{CO}_3$  додавали разом з невеликою кількістю води. Суміш перемішували протягом 2 годин, а далі фільтрування та випарювання дали основу з кількісним виходом.

Отримання В

Трет-бутилу (1S)-2-(4-ціаноФенокси)-1-(гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-ілметил)етилкарбамат

(а) 4-(2-оксиранілметокси)бензонітрил

Потрібну сполуку отримували з 75% виходом згідно зі способом, описаним у міжнародній патентній заявці WO 99/31100 (тобто реакцією між 4-ціанофенолом та епіхлоргідринном).

(b) 4-[(3-Аміно-2-гідроксипропіл)окси]бензонітрил

4-(2-оксиранілметокси)бензонітрил (100г, 0,57моль; дивися етап (а) вище) додавали у суміш концентрованого водного розчину гідроксиду амонію (500мл) та ізо-пропанол (300мл). Утворену кашку перемішували при кімнатній температурі протягом 3 діб. Реакційну суміш фільтрували для видалення нерозчинного побічного продукту, а фільтрат концентрували у вакуумі для отримання сирого продукту, який кристалізували з ацетонітрилу з отриманням 50г (46%) потрібної сполуки.

(с) трет-бутил 3-(4-ціанофенокси)-2-гідроксипропілкарбамат

Охолоджений (0°C) розчин 4-[(3-аміно-2-гідроксипропіл)окси]бензонітрилу (з етапу (b) вище; 44,6г, 0,23моль) у суміші ТГФ: $\text{H}_2\text{O}$  (1,5л 1:1) обробляли ди-трет-бутил-дикарбонатом (53г, 0,24моль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, після чого додавали NaCl та утворен органічний шар відділяли. Водний шар екстрагували ефіром та поєднані органічні фази сушили та концентрували у вакуумі. Утворене масло (70г) фільтрували через шар оксиду силіцію, а далі кристалізували з суміші діетиловий етер:ді-ізопропіловий етер з отриманням 50г потрібної сполуки.

(d) 2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-[(4-ціанофенокси)метил]етилметансульфонат

Метансульфонілхлорид (22,3г 0,195моль) додавали протягом 1,5 годин до охолодженого (0°C) розчину трет-бутил 3-(4-ціанофенокси)-2-гідроксипропілкарбамату (з етапу (с) вище; 51,2г, 0,177моль) та 4-(диметиламіно)піридину (1,3г, 10,6ммоль) у піридині (250мл) в інертній атмосфе-

рі. Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі перед додаванням води та ДХМ. Органічний шар відділяли, промивали водою, сушили сульфатом магнію та концентрували у вакуумі з отриманням 68,1г (100%) потрібної сполуки.

(е) Трет-бутилу 2-[(4-ціанофенокси)метил]-1-азиридинкарбоксилат

Охолоджений (0°C) розчин 2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-[(4-ціанофенокси)метил]етилметансульфонату (з етапу (d) вище; 30,6г, 82,6ммоль) та гідросульфат тетрабутиламонію (3г, 8,8ммоль) у ДХМ (100мл) обробляли 50мас.% водним NaOH (60мл) в інертній атмосфері. Утворену суміш перемішували та давали повільно досягти кімнатної температури протягом 4 годин, а далі екстрагували ефіром. Органічний шар промивали водою та концентрували у вакуумі для отримання залишку, який очищали хроматографією на колонці(дихлорметан елюент). Кристалізація з суміші діетиловий етер:ді-ізопропіловий етер дала потрібну сполук з кількісним виходом.

(f) трет-бутил (2S)-2-[(4-ціанофенокси)метил]-1-азиридинкарбоксилат

Потрібну сполуку отримували згідно зі способами, описаними на етапах (а)-(е) вище для синтезу трет-бутилу 2-[(4-ціанофенокси)метил]-1-азиридинкарбоксилату, але з використанням (S)-(+)-епіхлоргідрину замість епіхлоргідрину на етапі (а).

(g) Бензилу трет-бутилу тетрагідропіроло[3,4-с]пірол-2,5(1H,3H)-дикарбоксилат

Гідрохлорид трет-бутилу гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилату (10г, 0,04моль; дивися отримання вище) та триетиламін (14мл, 0,1моль) змішували у  $\text{CHCl}_3$  (100мл). N-бензилокси-карбонілоксисукцинімід (11г, 0,044моль), розчинений у  $\text{CDCl}_3$  (100мл), додавали при 0-5°C. Суміші давали повільно досягти кімнатної температури та перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Реакційну суміш промивали водою, сушили сульфатом натрію та випарювали, отримуючи потрібну сполуку з кількісним виходом

$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{Cl}_3$ )  $\delta$  155,01, 155,64, 136,99, 128,71, 128,22, 128,13, 79,80, 67,12, 50,30, 49,88, 41,76, 28,71.

(h) Бензилу гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилат

Бензилу трет-бутилу тетрагідропіроло[3,4-с]пірол-2,5(1H,3H)-дикарбоксилат (40ммоль; з етапу (а) вище) розчиняли у етилацетаті. Етилацетат, насичений HCl (г) (500мл) додавали при 0°C та перемішували, даючи досягти кімнатної температури. Розчинник випарювали та продукт розчиняли у  $\text{CH}_3\text{CN}$ .  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4eq.) та воду (2мл) додавали. Суміш перемішували протягом 2 годин, перед фільтруванням та випарюванням з отриманням 8г (82%) потрібної сполуки, яку використовували без наступної очистки у наступному етапі.

(i) Бензилу 5-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-(4-ціанофенокси)-пропіл]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилат

Трет-бутилу (2S)-2-[(4-ціанофенокси)метил]азиридин-1-карбоксилат (2,5г, 9,1ммоль; дивися етап (f) вище) та бензилу гекса-

гідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилат (2,24г, 9,1ммоль; дивися етап (h) вище) розчиняли в ізопропанолі (30іріL) та перемішували при 56°C протягом 24 годин. Розчинник далі випарювали. Продукт очищали хроматографією на оксиді силіцію (етилацетат, 0-5% MeOH елюент), отримуючи 3,8г (80%) потрібної сполуки. МС (ЕР):  $m/z=521$  (M+H)<sup>+</sup>.

(i) Трет-бутилу (1S)-2-(4-ціанофенокси)-1-(гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-ілметил)етилкарбамат

Бензилу 5-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-(4-ціанофенокси)-пропіл]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилат (3,6г, 6,9ммоль; з етапу (i) вище) розчиняли в етанолі (300мл 95%) та гідрували над 5% Pd/C (за масою). Реакцію зупиняли, коли було поглинуто теоретичну кількість водню (173мл). Суміш фільтрували (через броунмілерит (Celite®)), а далі випарювали. Очистка хроматографією на оксиді силіцію (ДХМ, 5% MeOH елюент) дала 1,7г (63,6%) потрібної сполуки. <sup>13</sup>C ЯМР (CD<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub>) δ 161,86, 155,48, 154,42, 136,81, 133,91, 128,36, 127,84, 127,73, 118,99, 115,21, 104,22, 79,69, 68,14, 66,64, 60,28, 55,20, 51,72, 48,72, 42,04, 41,06, 28,41. МС (ЕР):  $m/z=387$ (M+H)<sup>+</sup>.

Отримання С

4-[1-(3,4-Диметоксифенокси)-4-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-ілбутил]бензонітрил

(а) 4-[1-(3,4-Диметоксифенокси)-3-бутеніл]бензонітрил

Охолоджену (0°C) суміш 4-(1-гідрокси-3-бутеніл)бензонітрил (14,6г, 84,3ммоль) та 3,4-диметоксифенол (19,5г, 125,4ммоль) у толуолі (500мл) обробляли трибутилфосфіном (32,14мл чистота 97%, 25,6г, 126,4ммоль), а потім 1,1'-(азодикарбоніл)дипіперидином (31,8г, 126,4ммоль). Після завершення додавання реакційна суміш густіла та температура збільшувалася до 15°C. Додатковий толуол додавали (500мл) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Осад трибутилфосфіноксиду далі видаляли фільтруванням та фільтрат концентрували у вакуумі для отримання 65,8г сирого продукту, який очищали хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю толуол:метанол (98:2), з отриманням 17,9г потрібної сполуки.

(b) 4-[1-(3,4-Диметоксифенокси)-4-гідроксибутил]бензонітрил

Боран-метил-сульфідний комплекс (2М у ефірі, 11мл, 22ммоль) додавали краплями до охолодженого (-5°C) розчину 4-[1-(3,4-диметоксифенокси)-3-бутеніл]бензонітрилу (з етапу (а) вище; 17,6г, 56,8ммоль) у сухому ТГФ (15мл) протягом періоду 15 хвилин (при цьому температура реакційної суміші зростала до 0°C). Утворену суміш перемішували при температурі між 0 та 10°C протягом 1,5 годин, перед тим, як давали нагрітисся до кімнатної температури. Перемішування продовжували протягом ще 3,5 годин при цій температурі перед додаванням води (22мл) та тетрагідрату перборату натрію (11г, 66ммоль). Двофазну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі перед відділенням водного шару та екстрагуванням ефіром. Поєднані органічні шари промивали розсолон, сушили та концентрували у

вакуумі. Утворений залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю ІПС:етилацетат:гептан (5:25:70) з отриманням 14,5г (77%) потрібної сполуки.

(с) 4-(4-Ціанофеніл)-4-(3,4-диметоксифенокси)бутилметансульфонат

Розчин метансульфонілхлориду (3,4мл, 5,0г, 44ммоль) у ДХМ (15мл) повільно додавали до охолодженої (-5°C) суміші 4-[1-(3,4-диметоксифенокси)-4-гідроксибутил]бензонітрилу (з етапу (b) вище; 11г, 34ммоль) та триетиламіну (7мл, 5,2г, 50,6ммоль) у ДХМ (50мл), протягом додавання температура не зростала вище 2°C. Перемішування продовжували при температурі між 0 та 5°C протягом ще 2 годин перед додаванням води. Утворений органічний шар відділяли та промивали водою, відділяли знов, а далі сушили отримуючи потрібну сполуку зі 100% виходом.

(d) Трет-бутилу 5-[4-(4-ціанофеніл)-4-(3,4-диметоксифенокси)бутил]-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилат

4-(4-Ціанофеніл)-4-(3,4-диметоксифенокси)бутилметансульфонат (1,12г, 2,8ммоль; дивися етап (с) вище), трет-бутил гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилат (0,59г, 2,8ммоль; дивися отримання вище) та Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> змішували у CH<sub>3</sub>CN (30мл) та перемішували при кімнатній температурі протягом 3 діб. Суміш далі фільтрували та випарювали. Очистка на оксиді силіцію (етилацетат: MeOH (9:1) елюент) дала 0,9г (60%) потрібної сполуки. МС (ЕР):  $m/z=522$  (M+H)<sup>+</sup>

(е) 4-[1-(3,4-Диметоксифенокси)-4-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-ілбутил]бензонітрил

Трет-бутилу 5-[4-(4-ціанофеніл)-4-(3,4-диметоксифенокси)бутил]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилат (0,9г, 1,7ммоль; з етапу (d) вище) розчиняли в етилацетаті (25мл). Розчин охолоджували до 0°C. Етилацетат (25мл), насичений газуватим HCl, додавали та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Суміш - випарювали, а далі розчиняли у CH<sub>3</sub>CN. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1г) та воду (0,05мл) додавали та суміш перемішували протягом 2 годин. Солі відфільтровували та розчинник випарювали, отримуючи 0,71г (100%) потрібної сполуки. МС (ЕР):  $m/z=421$  (M+H)<sup>+</sup>.

Отримання D

4-[(2S)-3-Гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл-2-гідроксипропіл]-оксибензонітрил

(а) трет-бутилу 5-[(2S)-3-(4-ціанофенокси)-2-гідроксипропіл]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилат

4-[(2,S)-оксиранілметокси]бензонітрил (4,36г, 0,025ммоль; отриманий, як описано у міжнародній патентній заявці WO 99/31100) та трет-бутил гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилат (6,2г, 0,025ммоль; дивися отримання вище) змішували в ізопропанолі та перемішували при 60°C протягом ночі. Розчинник випарювали та продукт очищали флеш-хроматографією на оксиді силіцію, елюючи етилацетатом з 10% MeOH. Це дало 1,2г (88%) потрібної сполуки.

(b) 4-[(2S)-3-Гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл-2-гідроксипропіл]-оксибензонітрил

Потрібну сполуку отримували у 90% виходом

згідно зі способами, описаними в отриманні С, етап (е) вище, використанням трет-бутилу 5-[(2S)-3-(4-ціанофенокси)-2-гідроксипропіл]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилату (0,9г, 2,3ммоль; дивися етап (а) вище) замість трет-бутилу 5-[4-(4-ціанофеніл)-4-(3,4-диметоксифенокси)бутил]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)карбоксилату.

Отримання Е

4-[(3-Гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-ілпропіл)аміно]бензонітрил

(а) 4-[(3-Гідроксипропіл)аміно]бензонітрил

Суміш 4-флуорбензонітрилу (12,0г, 99,1ммоль) та 3-аміно-1-пропанолу (59,6г, 793ммоль) перемішували при 80°C в інертній атмосфері протягом 3 годин перед тим, як додавали воду (150мл). Суміші давали охолонути до кімнатної температури, а далі екстрагували діетиловим етером. Органічний шар відділяли, сушили сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням 17г (97%) потрібної сполуки як масла, що кристалізувалося при стоянні.

(b) 3-(4-Ціаноаніліно)пропіл 4-метилбензолсульфонат

Охолоджений (0°C) розчин 4-[(3-гідроксипропіл)аміно]бензонітрилу (з етапу (а) вище; 17г, 96,5ммоль) у сух MeCN (195мл) обробляли з триетиламін (9,8г, 96,5ммоль), а далі р-толуолсульфонілхлорид (20,2г, 106ммоль). Суміш перемішували при 0°C протягом 90 хвилин перед концентруванням у вакуумі. Воду (200мл) додавали до залишку, та водний розчин екстрагували ДХМ. Органічну фазу сушили сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Утворений залишок очищали кристалізацією з ізопропанолу з отриманням 24,6г (77%) потрібної сполуки.

(c) трет-бутил у 5-{3-[(4-ціанофеніл)аміно]пропіл}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилат

3-(4-Ціаноаніліно)пропіл 4-метилбензолсульфонат (1,98г, 6 ммоль; дивися етап (b) вище), та трет-бутилу гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилату (1,49г, 6ммоль; дивися отримання вище) змішували з K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,93г, 14ммоль) та CH<sub>3</sub>CN (100мл), а далі перемішували при 50°C протягом ночі. Розчинник випарювали та продукт очищали хроматографією на оксиді силіцію (ДХМ:MeOH (20:1)) для отримання 1,83г (82%) потрібної сполуки.

(d) 4-[(3-Гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-ілпропіл)аміно]бензонітрил

Потрібну сполуку отримували з кількісним виходом способом, описаним в отриманні С, етап (е) вище, використанням трет-бутилу 5-{3-[(4-ціанофеніл)аміно]пропіл}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилату (дивися етап (c) вище) замість трет-бутилу 5-[4-(4-ціанофеніл)-4-(3,4-диметоксифенокси)бутил]-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилату.

Отримання F

4-(2-Гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-ілетокси)бензонітрил

(а) 4-(2-брометокси)бензонітрил

Суміш 4-ціанофенолу (35,7г, 0,3моль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (41,4г, 0,3моль) та 1,2-диброметану (561г,

3,0моль) у MeCN (450 л) перемішували при кипінні під зворотним холодильником протягом ночі. Суміш фільтрували та випарювали для отримання 30,2г (45%) потрібної сполуки, яку використовували без подальшої очистки.

(b) трет-бутил 5-[2-(4-ціанофенокси)етил]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилат

Потрібну сполуку отримували з 91% виходом згідно зі способом, описаним в отриманні Е, етап (c) вище, використанням 4-(2-брометокси)-бензонітрилу (дивися етап (а) вище) замість 3-(4-ціаноаніліно)пропіл 4-метилбензолсульфонату.

(c) 4-(2-Гексагідропіроло[3,4-с]пірол-1-2(1H)-ілетокси)бензонітрил

Потрібну сполуку отримували з 100% виходом згідно зі способом, описаним в отриманні С, етап (е) вище, використанням трет-бутилу 5-[2-(4-ціанофенокси)етил]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилату (дивися етап (b) вище) замість трет-бутилу 5-[4-(4-ціанофеніл)-4-(3,4-диметоксифенокси)бутил]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилату.

Отримання G

4-[(3-Гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-ілпропіл)сульфоніл]бензонітрил

(а) 4-[(3-бромпропіл)сульфаніл]бензонітрил

Суміш 4-ціанотіофенолу (20,8г, 154ммоль), 1,3-дибромпропану (155г, 0,77моль) та K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (21,3г, 154ммоль) у MeCN (300мл) кип'ятили під зворотним холодильником протягом ночі. Фільтрування та випарювання розчинника дало коричневе масло, що кристалізувалося, коли його обробляли EtOH. Кристали були виділені фільтруванням для отримання потрібної сполуки (24,5г, 62%).

(b) 4-[(3-бромпропіл)сульфоніл]бензонітрил

3-Хлорпероксибензойну кислоту (44,9г 70%, 182ммоль) повільно додавали до охолодженого (0°C) розчину 4-[(3-бромпропіл)сульфаніл]бензонітрилу (з етапу (а) вище; 23,4г, 91ммоль) у ДХМ (250мл). Суміш далі перемішували при кімнатній температурі протягом ночі та утворений осад відфільтровували. Фільтрат концентрували у вакуумі для отримання залишку, який показав (за ЯМР-аналізом) вміст 25% сульфоксиду на додаток до потрібного продукту.

Залишок знов розчиняли у ДХМ (250мл), додатково 3-хлорпероксибензойну кислоту (5,6г 70%, 23ммоль) додавали, та суміш перемішували протягом 30 хвилин. Диметилсульфоксид (20ммоль) додавали для руйнування надлишку mCPBA перед тим, як розчин ДХМ промивали водним розчином NaHCO<sub>3</sub>, відділяли, сушили та концентрували у вакуумі. Це дало сполуку з 76% виходом.

(c) трет-бутил 5-{3-[(4-ціанофеніл)сульфоніл]пропіл}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилат

Потрібну сполуку отримували з 75% виходом згідно зі способом, описаним в отриманні Е, етап (c) вище, використанням 4-[(3-бромпропіл)сульфоніл]бензонітрилу (дивися етап (b) вище) замість 3-(4-ціаноаніліно)пропіл 4-метилбензолсульфонату.

(d) 4-[(3-Гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-ілпропіл)сульфоніл]бензонітрил

Потрібну сполуку отримували з 100% виходом

згідно зі способом, описаним в отриманні С, етап (е) вище, використанням трет-бутилу 5-{3-[(4-ціанофеніл)сульфоніл]пропіл}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-карбоксилату (дивися етап (с) вище) замість трет-бутилу 5-[4-(4-ціанофеніл)-4-(3,4-диметоксифеноксид)бутил]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-карбоксилату.

Отримання Н

4-(2-Гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-ілетокси)ізофталонітрил

(а) 4-(2-брометокси)ізофталонітрил

Потрібну сполуку отримували з 64% виходом згідно зі способом, описаним в отриманні F, етап (а) вище, використанням 4-гідроксиізофталонітрилу замість 4-ціанофенолу.

(b) трет-бутилу 5-[2-(2,4-диціанофеноксид)етил]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-карбоксилат

Потрібну сполуку отримували з 75% виходом згідно зі способом, описаним в отриманні E, етап (с) вище, використанням 4-(2-брометокси)-ізофталонітрилу (дивися етап (а) вище) замість 3-(4-ціаноаніліно)пропіл 4-метилбензолсульфонату.

(с) 4-(2-Гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-ілетокси)ізофталонітрил

Потрібну сполуку отримували з 80% виходом згідно зі способом, описаним в отриманні С, етап (е) вище, використанням трет-бутилу 5-[2-(2,4-диціанофеноксид)етил]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-карбоксилату; (дивися етап (b) вище) замість трет-бутилу 5-[4-(4-ціанофеніл)-4-(3,4-диметоксифеноксид)бутил]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-карбоксилату.

Отримання I

2-(Ацетилокси)-1,1-диметилетила 1Н-імідазол-1-карбоксилат

Суміш 2-гідрокси-2-метилпропілацетату (3,35г, 25,3ммоль) та 1,1'-карбонілдіімідазолу (4,11г, 25,3ммоль) у ДХМ перемішували протягом 8 годин при кімнатній температурі. Суміш далі переносили у закриту посудину та гріли до 100°C протягом ночі. Суміш концентрували у вакуумі перед тим, як додавали етер та воду. Органічну фазу відділяли, сушили та концентрували у вакуумі. Утворений залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю ТГФ:гептан (1:1), для отримання потрібної сполуки з 20% виходом.

Отримання J

1-Ціано-1-метилетил 1Н-імідазол-1-карбоксилат

Суміш 1,1'-карбонілдіімідазолу (5г, 31ммоль) та 2-гідрокси-2-метилпропаннітрилу (2,6г, 31ммоль) у ДХМ перемішували при кімнатній температурі протягом ночі.

Воду додавали та органічний шар відділяли, сушили сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Утворений залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи етилацетатом, для отримання 2,7г (50%) потрібної сполуки.

Отримання K

2-(4-Морфолініл)етила 1Н-імідазол-1-карбоксилат

Суміш 1,1'-карбонілдіімідазол (6,5г, 40ммоль) та 2-(4-морфолініл)-1-етанолу (5,0г, 38,1ммоль) у ДХМ (200мл) перемішували протягом 22 годин при кімнатній температурі. Етер (400мл) додавали та

суміш промивали водою. Водний шар далі екстрагували ДХМ. Поєднані органічні шари сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та випарювали для отримання 6,0г (70%) потрібної сполуки.

Отримання L

2-(4-Піридиніл)етила 1Н-імідазол-1-карбоксилат

Потрібну сполуку отримували зі 100% виходом згідно зі способом, описаним в отриманні K вище, використанням 2-(4-піридиніл)-1-етанолу замість 2-(4-морфолініл)-1-етанолу.

Отримання M

N-[2-(2-Метоксіетокси)етил]-1Н-імідазол-1-карбоксамід

Потрібну сполуку отримували з 40% виходом згідно зі способом, описаним в отриманні K вище, використанням 2-(2-метоксіетокси)етиламіну замість 2-(4-морфолініл)-1-етанолу.

Отримання N

2-(4-Ацетил-1-піперазиніл)етила 1Н-імідазол-1-карбоксилат

(i) 1-[4-(2-Гідроксіетил)-1-піперазиніл]-1-етанон Розчин 2-(1-піперазиніл)-1-етанолу (6,5г, 0,05моль) у ДХМ (5мл) обробляли краплями оцтовим ангідридом (5,1г, 0,05моль). Протягом додавання температура реакційної суміші зростала від 22 до 60°C. Реакційну суміш випарювали кілька разів з толуолом з отриманням 5,6г (65%) потрібної сполуки.

(ii) 2-(4-Ацетил-1-піперазиніл)етила 1Н-імідазол-1-карбоксилат

Розчин 1,1'-карбонілдіімідазолу (5г, 31ммоль) у ДХМ (200мл) обробляли розчином 1-[4-(2-гідроксіетил)-1-піперазиніл]-1-етанолу (дивися етап (i) вище; 5г, 29mmol) у ДХМ (50мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі перед тим, як додавали воду. Шари розділяли, та органічний шар промивали водою, сушили та концентрували у вакуумі з отриманням 7,4г (96%) потрібної сполуки.

Отримання O

1-[4-(3-бромпропіл)-1-піперазиніл]-1-етанон

Суміш 1-(1-піперазиніл)-1-етанолу (6,7г, 0,052моль), дибромпропану (330мл, надлишок) та  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (10,2г, 0,079моль) перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Суміш промивали 4x100мл води, та органічну фазу (розбавлену ДХМ) підкислювали водною гідробромідною кислотою (7мл 62% HBr розчинено у 150 л води). Органічний шар відділяли та промивали водою (2x50мл). Поєднані водні шари екстрагували ефіром, нейтралізували (до pH 7) з 13мл 10M NaOH, а далі екстрагували ДХМ. Поєднані органічні шари сушили та концентрували у вакуумі для отримання 4,1г (32%) потрібної сполуки.

Отримання P

3-(Етилсульфоніл)пропіла 4-метилбензолсульфонат

(i) 3-(Етилсульфоніл)-1-пропанол Розчин 3-(етилтіо)-1-пропанолу (13г, 0,11моль) у оцтовій кислоті (40мл) обробляли краплями  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30% у воді, 12,2г, 0,11моль). Суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, перед концентруванням у вакуумі. ЯМР-аналіз показав, що утворений залишок складався з 40% потрібного продукту та 60% відповідного О-ацетату. І Аце-

тат гідролізували розчиненням реакційної суміші у 200мл метанолу та додаванням 3г NaOH (розчиненого у невеликій кількості води). Цю суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, далі концентрували у вакуумі. Утворений сирий продукт розчиняли у ДХМ, та нерозчинний матеріал відфільтровували. ДХМ видаляли випарюванням для отримання 13,4г (88%) потрібної сполуки.

(ii) 3-(Етилсульфоніл)пропіл 4-метилбензолсульфонат

Суміш 3-(етилсульфоніл)-1-пропанолу (дивися етап (i) вище; 13,4г, 88ммоль) та п-толуолсульфонілхлориду (16,8г, 88ммоль) у ДХМ (150мл) обробляли краплями ТЕА (13,4г, 132ммоль). Утворену суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин перед тим, як промивали водним розчином хлориду амонію. Органічний шар далі відділяли, сушили та концентрували у вакуумі. Продукт кристалізували з ефіру, що містить невелику кількість ДХМ, з отриманням 17,9г (66%) потрібної сполуки.

Синтез сполук формули I

Приклад 1

Загальний опис отримання сполук у прикладі 2 нижче:

Один з продуктів з отримань від В до Н (0,25ммоль) розчиняли у  $\text{CHCl}_3$  (0,5мл). Прийнятий електрофіл (0,25ммоль), розчинений у  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2мл), додавали, а потім  $\text{K}_2\text{CO}_3$  або триетиламін (0,375ммоль) (такі основи не потрібні, коли електрофілом є ізоціанат).

Реакційну суміш перемішували при температурі між кімнатною температурою та 50°C протягом 2-5 діб. Реакції контролювали за допомогою EI-МС. Коли реакції було завершено, реакційну суміш фільтрували, розчинники випарювали, а далі залишки розчиняли у MeCN або  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2мл). Утворений розчин додавали до іонообмінного твердо-фазного екстракційного шару (2г СВА), який далі елювали сумішшю ДХМ:MeCN (4:1, фракція 1), а потім ДХМ:MeOH:ТЕА (8,1:1, 4x2мл). Фракції випарювали. ВЕРХ та МС-аналіз далі дали можливість ідентифікації фракцій, в яких був продукт.

Приклад 2

Наступні сполуки отримували з прийнятих інтермедіатів (які описано вище) згідно зі способами чи аналогічно способам, описаним тут (наприклад, способом, описаним вище) та/або стандартними способами хімії розчинних фаз (мас-спектри сполук, де їх визначено, є у дужках):

трет-бутилу 5-[3-(4-ціанофенокси)-2-гідроксипропіл]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-карбоксилат (m/z=388);

трет-бутилу 5-[2-(4-ціанофеніл)етил]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-карбоксилат (m/z=342);

трет-бутилу 5-[(2S)-3-(4-ціанофенокси)-2-гідроксипропіл]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-карбоксилат (m/z=388);

трет-бутилу 5-[3-[(4-ціанофеніл)аміно]пропіл]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-карбоксилат (m/z=371);

трет-бутилу 5-[2-(4-ціанофенокси)етил]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-карбоксилат (m/z=358);

5-[(2S)-3-(4-ціанофенокси)-2-гідроксипропіл]-N-етилгексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-карбоксамід (m/z=359);

4-[(2R)-3-[5-[2-(3,4-диметоксифеніл)етил]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл]-2-гідроксипропіл]оксибензонітрил (m/z=452);

4-[(3-[5-(бутилсульфоніл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл]пропіл]-аміно)бензонітрил (m/z=391);

4-[(3-[5-(3,3-диметил-2-оксобутил]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл]пропіл]аміно)бензонітрил (m/z=369);

4-[(3-[5-[2-(3,4-диметоксифеніл)етил]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл]пропіл]аміно)бензонітрил (m/z=435);

5-[2-(4-ціанофенокси)етил]-N-етилгексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-карбоксамід (m/z=329);

5-[4-(4-ціанофеніл)-4-(3,4-диметоксифенокси)бутил]-N-етилгексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-карбоксамід (m/z=493);

4-[2-[5-(бутилсульфоніл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл]етокси]бензонітрил (m/z=378);

4-[4-[5-(бутилсульфоніл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл]-1-(3,4-диметоксифенокси)-бутил]бензонітрил (m/z 542);

4-[2-[5-(3,3-диметил-2-оксобутил]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл]етокси]бензонітрил (m/z=356);

4-[1-(3,4-диметоксифенокси)-4-[5-(3,3-диметил-2-оксобутил]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл]бутил]бензонітрил (m/z=520);

4-[2-[5-[2-(3,4-диметоксифеніл)етил]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл]етокси]бензонітрил (m/z=422);

4-[1-(3,4-диметоксифенокси)-4-[5-[2-(3,4-диметоксифеніл)етил]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл]бутил]бензонітрил (m/z=586);

4-[(21S)-3-[5-(бутилсульфоніл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл]-2-гідроксипропіл]оксибензонітрил;

4-[(2S)-3-[5-(3,3-диметил-2-оксобутил]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-ілі-2-гідроксипропіл]оксибензонітрил (m/z=386);

5-[3-[(4-ціанофеніл)аміно]пропіл]-N-етилгексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-карбоксамід (m/z=342);

трет-бутилу 5-[4-(4-ціанофеніл)-4-(3,4-диметоксифенокси)бутил]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-карбоксилат (m/z=522);

трет-бутилу 5-[3-[(4-ціанофеніл)сульфоніл]пропіл]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-карбоксилат (m/z=420);

5-[(2S)-3-(4-ціанофенокси)-2-гідроксипропіл]-N-(3,5-диметилізохазол-4-іл)-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-карбоксамід;

N-[(5-[(2S)-3-(4-суамофенокси)-2-гідроксипропіл]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл]карбоніл]-4-метилбензолсульфонамід;

5-[(2S)-3-(4-ціанофенокси)-2-гідроксипропіл]-N-(4-метоксифеніл)-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-карбоксамід;

5-[(2S)-3-(4-ціанофенокси)-2-гідроксипропіл]-N-{4-[трифлуорметил]-тіо]феніл}-



ціанофеніл)аміно]пропіл}гексагідропіроло[3,4-с]-  
пірол-2(1Н)-карбоксилат ( $m/z=367$ );  
2-метоксіети́лу 5-{3-[(4-  
ціанофеніл)аміно]пропіл}гексагідропіроло[3,4-  
с]пірол-2(1Н)-карбоксилат ( $m/z=373$ );  
3-(метилсульфоні́л)пропі́лу 5-{3-[(4-  
ціанофеніл)аміно]пропіл}гексагідропіроло[3,4-  
с]пірол-2(1Н)-карбоксилат;  
2-морфолін-4-ілетилу 5-{3-[(4-  
ціанофеніл)аміно]пропіл}гексагідро-піроло[3,4-  
с]пірол-2(1Н)-карбоксилат;  
2-піридин-4-ілетилу 5-{3-[(4-  
ціанофеніл)аміно]пропіл}гексагідропіроло[3,4-  
с]пірол-2(1Н)-карбоксилат ( $m/z=420$ );  
2-(4-ацетилпіперазин-1-і́л)етилу 5-{3-[(4-  
ціанофеніл)аміно]пропіл}гекса-гідропіроло[3,4-  
с]пірол-2(1Н)-карбоксилат;  
5-(3-[(4-ціанофеніл)аміно]пропі́л)-N-[2-(2-  
метоксіетокси)етил]гекса-гідропіроло[3,4-с]пірол-  
2(1Н)-карбоксамі́д;  
етилу 5-[2-(4-  
ціанофенокси)етил]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-  
2(1Н)-карбоксилат ( $m/z=330$ );  
2-гідрокси-1,1-диметилетилу 5-[2-(4-  
ціанофенокси)етил]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-  
2(1Н)-карбоксилат ( $m/z=374$ );  
1-ціано-1-метилетилу 5-[2-(4-  
ціанофенокси)етил]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-  
2(1Н)-карбоксилат ( $m/z=369$ );  
бут-2-ині́л 5-[2-(4-  
ціанофенокси)етил]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-  
2(1Н)-карбоксилат ( $m/z=354$ );  
2-метоксіети́лу 5-[2-(4-  
ціанофенокси)етил]гексагідропіроло[3,4-с]-пірол-  
2(1Н)-карбоксилат ( $m/z=359$ );  
3-(метилсульфоні́л)пропі́лу 5-[2-(4-  
ціанофенокси)етил]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-  
2(1Н)-карбоксилат ( $m/z=422$ );  
2-морфолін-4-ілетилу 5-[2-(4-  
ціанофенокси)етил]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-  
2(1Н)-карбоксилат ( $m/z=415$ );  
2-піридин-4-ілетилу 5-[2-(4-  
ціанофенокси)етил]гексагідропіроло[3,4-с]-пірол-  
2(1Н)-карбоксилат ( $m/z=407$ );  
2-(4-ацетилпіперазин-1-і́л)етилу 5-[2-(4-  
ціанофенокси)етил]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-  
2(1Н)-карбоксилат ( $m/z=456$ );  
5-[2-(4-ціанофенокси)етил]-N-[2-(2-  
метоксіетокси)етил]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-  
2(1Н)-карбоксамі́д ( $m/z=403$ );  
етилу 5-{3-[(4-  
ціанофеніл)сульфоні́л]пропі́л}гексагідропіроло[3,4-  
с]-пірол-2(1Н)-карбоксилат ( $m/z=392$ );  
2-гідрокси-1,1-диметилетилу 5-{3-[(4-  
ціанофеніл)сульфоні́л]пропі́л}гексагідропіроло[3,4-  
с]пірол-2(1Н)-карбоксилат ( $m/z=436$ );  
1-ціано-1-метилетилу 5-{3-[(4-  
ціанофеніл)сульфоні́л]пропі́л}гексагідропіроло[3,4-  
с]пірол-2(1Н)-карбоксилат ( $m/z=431$ );  
бут-2-ині́лу 5-{3-[(4-  
ціанофеніл)сульфоні́л]пропі́л}гексагідропіроло[3,4-  
с]пірол-2(1Н)-карбоксилат ( $m/z=416$ );  
2-метоксіети́лу 5-{3-[(4-  
ціанофеніл)сульфоні́л]пропі́л}гексагідропіроло[3,4-  
с]пірол-2(1Н)-карбоксилат ( $m/z=422$ );  
3-(метилсульфоні́л)пропі́лу 5-{3-[(4-



ціанофеніл)сульфоніл]пропіл]гексагідро піроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилат ( $m/z=484$ );  
 2-морфолін-4-ілетилу 5-(3-[(4-ціанофеніл)сульфоніл]пропіл]гексагідро піроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилат ( $m/z=477$ );  
 2-піридин-4-ілетилу 5-(3-[(4-ціанофеніл)сульфоніл]пропіл]гексагідро піроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилат ( $m/z=469$ );  
 2-(4-ацетилпіперазин-1-іл)етилу 5-(3-[(4-ціанофеніл)сульфоніл]пропіл]-гексагідро піроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилат ( $m/z=518$ );  
 5-(3-[(4-ціанофеніл)сульфоніл]пропіл]-N-[2-(2-метоксіетокси)етил]-гексагідро піроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксамід ( $m/z=465$ );  
 4-(((2S)-3-[5-(циклопропілметил)гексагідро піроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-2-гідроксипропіл]окси)бензонітрил ( $m/z=342$ );  
 4-(((2S))-3-[5-(3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропіл]гексагідро піроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-2-гідроксипропіл]окси)бензонітрил ( $m/z=456$ );  
 2-[5-((2S)-3-(4-ціанофенокси)-2-гідроксипропіл]гексагідро піроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-N-ізопропілацетамід ( $m/z=387$ );  
 4-(((2S))-3-[5-(етилсульфоніл)пропіл]гексагідро піроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-2-гідроксипропіл]окси)бензонітрил ( $m/z=422$ );  
 4-(((2S))-2-гідрокси-3-[5-[2-(2-метоксіетокси)етил]гексагідро піроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]пропіл]окси)бензонітрил ( $m/z=390$ );  
 4-((3-[5-(циклопропілметил)гексагідро піроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-пропіл]аміно)бензонітрил ( $m/z=325$ );  
 4-((3-[5-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропіл]гексагідро піроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]пропіл]-аміно)бензонітрил ( $m/z=439$ );  
 2-[5-(3-[4-ціанофеніл]аміно)пропіл]гексагідро піроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-N-ізопропілацетамід ( $m/z=370$ );  
 4-((3-[5-(етилсульфоніл)пропіл]гексагідро піроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-пропіл]аміно)-бензонітрил ( $m/z=404$  (M-1));  
 4-((3-[5-[2-(2-метоксіетокси)етил]гексагідро піроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]пропіл]аміно)-бензонітрил ( $m/z=373$ );  
 4-[2-[5-[3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропіл]гексагідро піроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]етокси]-бензонітрил ( $m/z=426$ );  
 2-[5-[2-(4-ціанофенокси)етил]гексагідро піроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-N-ізопропілацетамід ( $m/z=357$ );  
 4-[2-[5-[3-(етилсульфоніл)пропіл]гексагідро піроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-етокси]бензонітрил ( $m/z=392$ );  
 4-[2-[5-[2-(2-метоксіетокси)етил]гексагідро піроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]етокси]бензонітрил ( $m/z=360$ );  
 4-[2-[5-(4-флуорбензил)гексагідро піроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]етокси]-бензонітрил ( $m/z=366$ );  
 4-((3-[5-(3,3-диметил-2-оксобутил)гексагідро піроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]пропіл]сульфоніл)-бензонітрил ( $m/z=418$ );

4-((3-[5-(циклопропілметил)гексагідро піроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-пропіл]сульфоніл)-бензонітрил ( $m/z=375$ );  
 4-((3-[5-[3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропіл]гексагідро піроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]пропіл]сульфоніл)бензонітрил ( $m/z=488$ );  
 2-[5-(3-[4-ціанофеніл)сульфоніл]пропіл]гексагідро піроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-N-ізопропілацетамід ( $m/z=419$ );  
 4-((3-[5-[3-(етилсульфоніл)пропіл]гексагідро піроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-пропіл]-сульфоніл)бензонітрил ( $m/z=454$ );  
 4-((3-[5-[2-(2-метоксіетокси)етил]гексагідро піроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]пропіл]сульфоніл)-бензонітрил ( $m/z=422$ );  
 4-((3-[5-[2-(4-метоксифеніл)-2-оксоетил]гексагідро піроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]пропіл]-сульфоніл)бензонітрил ( $m/z=468$ );  
 4-(((2S)-2-аміно-3-[5-(3,3-диметил-2-оксобутил)гексагідро піроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]пропіл]окси)бензонітрил ( $m/z=385$ );  
 4-(((2S)-2-аміно-3-[5-(циклопропілметил)гексагідро піроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]пропіл]окси)бензонітрил ( $m/z=341$ );  
 4-(((2S)-3-[5-[3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропіл]гексагідро піроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-2-амінопропіл]окси)бензонітрил ( $m/z=455$ );  
 2-[5-((2S)-2-аміно-3-(4-ціанофенокси)пропіл]гексагідро піроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-N-ізопропілацетамід ( $m/z=386$ );  
 4-(((2S)-2-аміно-3-[5-[3-(етилсульфоніл)пропіл]гексагідро піроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]пропіл]окси)бензонітрил ( $m/z=421$ );  
 4-(((2S)-2-аміно-3-[5-[2-(2-метоксіетокси)етил]гексагідро піроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]пропіл]окси)бензонітрил ( $m/z=389$ );  
 4-(((2S)-2-аміно-3-[5-(4-флуорбензил)гексагідро піроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]пропіл]окси)бензонітрил ( $m/z=395$ );  
 4-[2-[5-(3,3-диметил-2-оксобутил)гексагідро піроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]етокси]-ізофталонітрил ( $m/z=381$ );  
 4-[2-[5-(циклопропілметил)гексагідро піроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-етокси]ізофталонітрил ( $m/z=337$ );  
 4-[2-[5-[3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропіл]гексагідро піроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]етокси]ізофталонітрил ( $m/z=451$ );  
 2-[5-[2-(2,4-диціанофенокси)етил]гексагідро піроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-N-ізопропілацетамід ( $m/z=382$ );  
 4-[2-[5-[3-(етилсульфоніл)пропіл]гексагідро піроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-етокси]-ізофталонітрил ( $m/z=417$ );  
 4-[2-[5-[2-(2-метоксіетокси)етил]гексагідро піроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]етокси]ізофталонітрил ( $m/z=385$ );  
 4-[2-[5-(4-флуорбензил)гексагідро піроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]етокси]-ізофталонітрил ( $m/z=391$ );  
 4-[2-[5-[2-(4-метоксифеніл)-2-оксоетил]гексагідро піроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]етокси]ізофталонітрил ( $m/z=431$ );  
 трет-бутилу 5-[2-(2,4-диціанофенокси)етил]гексагідро піроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилат;

3,3-диметил-2-оксобутилу 5-[(2S)-3-(4-  
ціанофенокси)-2-гідроксипропіл]-гексагідропіроло-  
[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилат;

5-{3-[(4-ціанофеніл)аміно]пропіл}-N-  
метилгексагідропіроло[3,4-с]-пірол-2(1H)-  
карбоксамід;

5-{3-[(4-ціанофеніл)аміно]пропіл}-N-  
пропілгексагідропіроло[3,4-с]-пірол-2(1H)-  
карбоксамід;

N-аліл-5-{3-[(4-  
ціанофеніл)аміно]пропіл}гексагідропіроло[3,4-с]-  
пірол-2(1H)-карбоксамід; та

N-(трет-бутил)-5-{3-[(4-  
ціанофеніл)аміно]пропіл}гексагідропіроло[3,4-  
с]пірол-2(1H)-карбоксамід.

#### Приклад 3

Сполуки вищенаведених прикладів тестували  
у вищенаведеному тесті А та, як було виявлено,  
вони виявляють D<sub>10</sub> щонайменше 5,5

#### Приклад 4

Сполуки вищенаведених прикладів тестували  
у вищенаведеному тесті В, як було виявлено, вони  
мають величини рІК<sub>50</sub> щонайменше 4,5.

#### Скорочення

Ac	ацетил
IAT	іонізація при атмосферному тиску (стосовно МС)
dr	широкий (стосовно ЯМР)
Bt	бензотриазол
7-BuOH	трет-бутанол
XI	хімічна іонізація (стосовно МС)
мХПБК	мета-хлорпероксибензойна кислота
d	дублет (стосовно ЯМР)
ДЦУ	діазадицикло[5,4,0]ундец-7-ен
ДХМ	дихлорметан
dd	дублет дублетів (стосовно ЯМР)

ДМАП	4-диметиламінопіридин
ДМФ	N,N-диметилформамід
ДМСО	диметилсульфоксид
ЕДК	1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3- етилкарбодіімід
Et	етил
EtOAc	етилацетат
eq.	еквіваленти
ЕР	електро розпилення (стосовно МС)
БША	бомбардування швидкими атомами (стосовно МС)
HCl	гідрохлоридна кислота
ГЕПЕС	4-(2-гідроксіетил)-1- піперазинетансульфонова кислота
ВЕРХ	високоєфективна рідинна хромато- графія
ПМС	промисловий метилований спирт
ІПС	ізопропіловий спирт (пропан-2-ол)
m	мультиплет (стосовно ЯМР)
Me	метил
MeCN	ацетонітрил
MeOH	метанол
МС	мас-спектроскопія
NADPH	відновлена форма нікотинамід- аденін-динуклеотид-фосфату
Pd/C	паладій на вугіллі
q	квартет (стосовно ЯМР)
s	синглет (стосовно ЯМР)
t	триплет (стосовно ЯМР)
ТЕА	триетиламін
ТГФ	тетрагідрофуран
ТШХ	тонко-шарова хроматографія
Префікси н-, в-, і-, т- та трет- мають їх звичайні значення: нормальний, вторинний, ізо, та третин- ний.	