



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **95119** (13) **C2**  
(51) **МПК (2011.01)**  
**A61K 31/505** (2006.01)  
**A61K 31/517** (2006.01)  
**A61K 39/395** (2006.01)  
**A61P 35/00**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

### (54) КОМБІНАЦІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАКУ

1

2

(21) a200904517  
(22) 05.10.2007  
(24) 11.07.2011  
(86) PCT/JP2007/070026, 05.10.2007  
(31) 2006-275841  
(32) 06.10.2006  
(33) JP  
(31) 2007-057902  
(32) 07.03.2007  
(33) JP  
(46) 11.07.2011, Бюл.№ 13, 2011 р.  
(72) ОХТА ЙОШІКАЗУ, JP, ТАМУРА ТОШІЯ, JP, ТАКАГІ ШІНДЖІ, JP  
(73) ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТІКАЛ КОМПАНІ ЛІМІТЕД, JP  
(56) WO 2006/027346 A2, 16.03.2006  
WO 2004/022062 A1, 18.03.2004  
S. GILBERT ET AL: "abstract 199:Functional characterisation of novel epidermal growth factor receptor (EGFR) and HER2 inhibitors based on pyrrolo[2,3-d]pyrimidine structure" EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, vol. 38, no. suppl.7, 2002, pages S62-S63, XP002495958  
R. HOEKSTRA, H. DUMÉZ ET AL: "Phase I and Pharmacologic Study of PKI166, an Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients with Advanced Solid Malignancies" CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 11, no. 19, 1 October 2005 (2005-10-01), pages 6908-6915, XP002495959  
WO 2005/118588 A1, 15.12.2005  
(57) 1. Фармацевтична композиція, що містить (1) N-{2-[4-({3-хлор-4-[3-

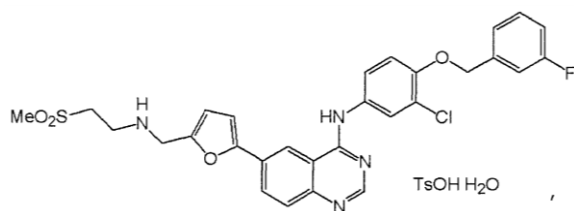
(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}-3-гідрокси-3-метилбутанамід та (2) протираковий агент, де протираковим агентом є трастузумаб, цетуксимаб або ерлотиніб.  
2. Фармацевтична композиція за п. 1, де протираковим агентом є трастузумаб.  
3. Фармацевтична композиція за п. 1, де протираковим агентом є цетуксимаб.  
4. Фармацевтична композиція за п. 1, де протираковим агентом є ерлотиніб.  
5. Фармацевтична композиція за п. 1, де протираковим агентом є трастузумаб, і яка є композицією для профілактики або лікування раку молочної залози.  
6. Фармацевтична композиція за п. 1, де протираковим агентом є трастузумаб, цетуксимаб або ерлотиніб, і яка є композицією для профілактики або лікування раку шлунка.  
7. Застосування (1) N-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}-3-гідрокси-3-метилбутанаміду та (2) протиракового агента, де протираковим агентом є трастузумаб, для одержання композиції для профілактики або лікування рака молочної залози.  
8. Застосування (1) N-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}-3-гідрокси-3-метилбутанаміду та (2) протиракового агента, де протираковим агентом є трастузумаб, цетуксимаб або ерлотиніб, для одержання композиції для профілактики або лікування раку шлунка.

Даний винахід стосується фармацевтичного агенту, який включає комбінацію (1) інгібітору HER2, який має скелет піролопіримідину або піразолопіримідину, та (2) гормонального терапевтичного агенту або протиракового агенту.

Міжнародна публікація WO2005/010451 описує інгібітор HER2, який має скелет піролопіримідину або піразолопіримідину.

Міжнародна публікація WO2005/120512 описує терапевтичне застосування комбінації сполуки, представленої формулою

(19) **UA** (11) **95119** (13) **C2**



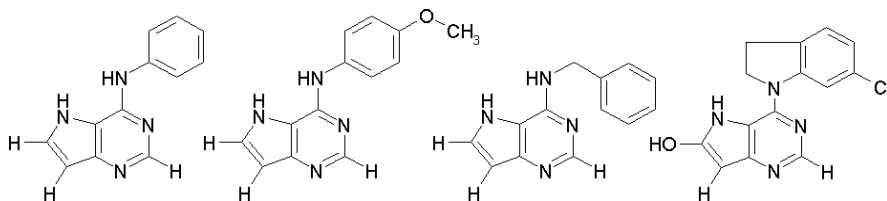
яка представляє інгібітор HER2, та трастузу-мабу тощо проти раку молочної залози.

Метою даного винаходу є забезпечення фар-мацевтичним агентом, який включає комбінацію (1) інгібітору HER2, який має скелет піролопіримідину або піразолопіримідину, та (2) гормонального терапевтичного агенту або протиракового агенту (у цьому документі іноді скорочують до комбінації ліків даного винаходу), який є придатним як агент для профілактики або лікування раку.

Дані винахідники здійснили значні досліджен-ня для того, щоб виявити, що застосування комбі-нації (1) інгібітору HER2, який має скелет піролопіримідину або піразолопіримідину та (2) гормонального терапевтичного агенту або проти-ракового агенту проявляє значну протиракову дію у порівнянні із застосуванням тільки одного агенту та застосуванням комбінації інших фармацевтич-них агентів, та подальше дослідження призвело до завершення даного винаходу. Відповідно, даний винахід стосується

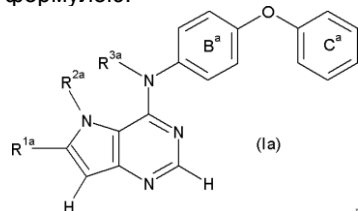
[1] фармацевтичного агенту, який включає комбінацію (1) інгібітору HER2, який має скелет піролопіримідину або піразолопіримідину, та (2) гормонального терапевтичного агенту або проти-ракового агенту;

[2] фармацевтичного агенту за [1], де інгібітор HER2, який має скелет піролопіримідину або піра-



або їх сіль, або проліки виключені;

[3] фармацевтичного агенту за [1], де інгібітор HER2, який має скелет піролопіримідину або піра-золопіримідину, є сполукою, яка представлена формулою:

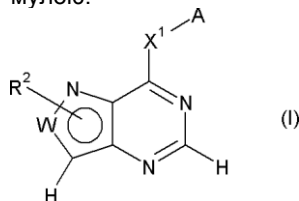


де R<sup>1a</sup> є атомом водню або необов'язково за-міщеною групою, приєднаною через атом вуглецю, атом азоту або атом кисню,

R<sup>2a</sup> є необов'язково заміщеною групою, приєд-наною через атом вуглецю або атом сірки, або

R<sup>1a</sup> та R<sup>2a</sup>, або R<sup>2a</sup> та R<sup>3a</sup> є необов'язково при-єднаними для утворення необов'язково заміщеної кільцевої структури,

золопіримідину, є сполукою представленою фор-мулою:



де W означає C(R<sup>1</sup>) або N,

A є необов'язково заміщеною арильною груп-пою або необов'язково заміщеною гетероариль-ною групою,

X<sup>1</sup> означає -NR<sup>3</sup>-Y<sup>1</sup>-, -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>- або -CHR<sup>3</sup>-

де R<sup>3</sup> є атомом водню або необов'язково за-міщеною аліфатичною вуглеводневою групою, або R<sup>3</sup> є необов'язково приєднаним до атому вуглецю або до гетероатому на арильній групі, або гетеро-арильною групою, представленою A для форму-вання необов'язково заміщеної кільцевої структу-ри, та

Y<sup>1</sup> є одинарним зв'язком або необов'язково заміщеним C<sub>1-4</sub>-алкіленом або необов'язково за-міщеним -O-(C<sub>1-4</sub>-алкіленом)-,

R<sup>1</sup> є атомом водню або необов'язково заміще-ною групою, приєднаною через атом вуглецю, атом азоту або атом кисню, та R<sup>2</sup> є атомом водню або необов'язково заміщеною групою, приєднаною через атом вуглецю або атом сірки, або

R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup>, або R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> є необов'язково приєд-наними для утворення необов'язково заміщеної кільцевої структури, (іноді у даному описі посила-ються як на сполуку (I)), при умові, що сполуки представлені формулами:

R<sup>3a</sup> є атомом водню або необов'язково замі-щеною аліфатичною вуглеводневою групою, або

R<sup>3a</sup> є необов'язково приєднаною до атому вуг-лецю сусідньої фенільної групи для утворення необов'язково заміщеної кільцевої структури,

B<sup>a</sup> є необов'язково заміщеним бензольним кі-льцем, та

C<sup>a</sup> є необов'язково заміщеною C<sub>6-18</sub>-арильною групою, (іноді у даному описі посилаються як на сполуку (Ia)) або її сілью або проліками;

[4] фармацевтичного агенту за [1], де інгібітор HER2, який має скелет піролопіримідину або піра-золопіримідину, пердставлено N-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фнокси]феніл}аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}-3-гідрокси-3-метилбутанамідом або його сілью або проліками;

[5] фармацевтичного агенту за [1], де протира-ковим агентом є атитіло HER2, антитіло до рецеп-тору епідермального фактору росту (EGFR), інгібі-тор EGFR, інгібітор рецептору судинного

ендотеліального фактору росту (VEGFR) або хіміотерапевтичний агент;

[6] фармацевтичного агенту за [1], де протираковим агентом є трастузумаб, цетуксімаб, ерлотиніб, гефітиніб або паклітаксел;

[7] фармацевтичного агенту за [1], де протираковим агентом є доксорубіцин гідрохлорид, іринотекан гідрохлорид, 5 ФУ (5 фторурацил), доцетаксел або метотрексат;

[8] фармацевтичного агенту за [1], де інгібітором HER2, який має скелет піролопіримідину або піразолопіримідину, є N-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}-3-гідрокси-3-метилбутанамід або його сіль або проліки, та протираковим агентом є HER2 антитіло, EGFR антитіло, інгібітор EGFR, інгібітор VEGFR або хіміотерапевтичний агент;

[9] фармацевтичного агенту за [1], де інгібітором HER2, який має скелет піролопіримідину або піразолопіримідину, є N-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}-3-гідрокси-3-метилбутанамід або його сіль або проліки, протираковим агентом є трастузумаб, цетуксімаб, ерлотиніб, гефітиніб або паклітаксел;

[10] фармацевтичного агенту за [1], де інгібітором HER2, який має скелет піролопіримідину або піразолопіримідину, є N-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}-3-гідрокси-3-метилбутанамід або його сіль або проліки, та протираковим агентом є доксорубіцин гідрохлорид, іринотекан гідрохлорид, 5ФУ, доцетаксел або метотрексат;

[11] фармацевтичного агенту за [1], де гормональним терапевтичним агентом є ER даунрегулятор;

[12] фармацевтичного агенту за [1], де гормональним терапевтичним агентом є фульвестрант;

[13] фармацевтичного агенту за [1], де інгібітором HER2, який має скелет піролопіримідину або піразолопіримідину, є N-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}-3-гідрокси-3-метилбутанамід або його сіль або проліки та гормональним терапевтичним агентом є фульвестрант;

[14] фармацевтичного агенту за [1], який є агентом для профілактики та лікування раку;

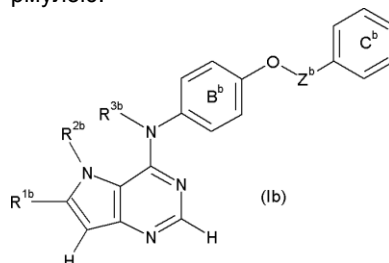
[15] фармацевтичного агенту за [14], де раком є рак молочної залози, рак яєчників, рак передміхурової залози, рак легенів, рак підшлункової залози, рак нирок, рак товстого кишечника, рак тонкого кишечника, рак стравоходу або рак шлунку;

[16] способу профілактики та лікування раку, який включає введення (1) ефективної кількості інгібітору HER2, який має скелет піролопіримідину або піразолопіримідину, та (2) ефективної кількості гормонального терапевтичного агенту або протиракового агенту ссавцям;

[17] застосування (1) інгібітору HER2, який має скелет піролопіримідину або піразолопіримідину, та (2) гормонального терапевтичного агенту або протиракового агенту для одержання агенту для профілактики або лікування раку тощо

Окрім цього даний винахід стосується:

[18] фармацевтичного агенту за [1], де інгібітором HER2, який має скелет піролопіримідину або піразолопіримідину, є сполука, представлена формулою:



де  $R^{1b}$  є атомом водню або необов'язково заміщеною групою, приєднаною через атом вуглецю, атом азоту або атом кисню,

$R^{2b}$  є необов'язково заміщеною групою, приєднаною через атом вуглецю або атом сірки, або

$R^{1b}$  та  $R^{2b}$ , або  $R^{2b}$  та  $R^{3b}$  є необов'язково приєднаними для формування необов'язково заміщеної кільцевої структури,

$R^{3b}$  є атомом водню або необов'язково заміщеною аліфатичною вуглеводневою групою, або

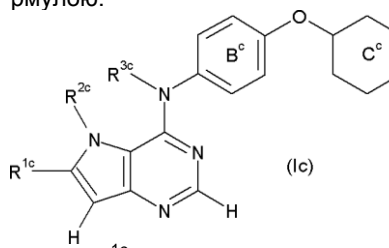
$R^{3b}$  є необов'язково приєднаним до атом вуглецю сусідньої фенільної групи для формування необов'язково заміщеної кільцевої структури,

$B^b$  є необов'язково заміщеним бензольним кільцем,

$C^b$  є необов'язково заміщеною  $C_{6-18}$ -арильною групою, та

$Z^b$  є необов'язково заміщеною  $C_{1-3}$ -алкіленовою групою (іноді у даному описі посиляються як на сполуку (Ib)) або її сіль або проліки;

[19] фармацевтичного агенту за [1], де інгібітором HER2, який має скелет піролопіримідину або піразолопіримідину, є сполука, представлена формулою:



де  $R^{1c}$  є атомом водню або необов'язково заміщеною групою, приєднаною через атом вуглецю, атом азоту або атом кисню,

$R^{2c}$  є необов'язково заміщеною групою, приєднаною через атом вуглецю або атом сірки, або

$R^{1c}$  та  $R^{2c}$ , або  $R^{2c}$  та  $R^{3c}$  є необов'язково приєднаними для формування необов'язково заміщеної кільцевої структури,

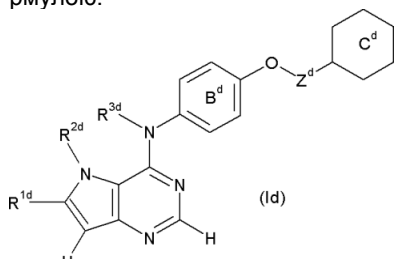
$R^{3c}$  є атомом водню або необов'язково заміщеною аліфатичною вуглеводневою групою, або

$R^{3c}$  є необов'язково приєднаним до атому вуглецю сусідньої фенільної групи для формування необов'язково заміщеної кільцевої структури,

$B^c$  є необов'язково заміщеним бензольним кільцем, та

$C^c$  є необов'язково заміщеною гетероциклічною групою (іноді у даному описі посиляються як на сполуку (Ic)) або її сіль або проліки;

[20] фармацевтичного агенту за [1], де інгібітором HER2, який має скелет піролопіримідину або піразолопіримідину, є сполука, пердставлена формулою:



де  $R^{1d}$  є атомом водню або необов'язково заміщеною групою, приєднаною через атом вуглецю, атом азоту або атом кисню,

$R^{2d}$  є необов'язково заміщеною групою, приєднаною через атом вуглецю або атом сірки, або

$R^{1d}$  та  $R^{2d}$ , або  $R^{2d}$  та  $R^{3d}$  є необов'язково приєднаними для формування необов'язково заміщеної кільцевої структури,

$R^{3d}$  є атомом водню або необов'язково заміщеною аліфатичною вуглеводневою групою, або

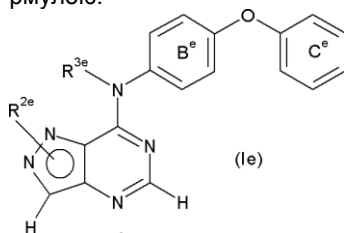
$R^{3d}$  є необов'язково приєднаним до атому вуглецю сусідньої фенільної групи для формування необов'язково заміщеної кільцевої структури,

$B^d$  є необов'язково заміщеним бензольним кільцем,

$C^d$  є необов'язково заміщеною гетероциклічною групою, та

$Z^d$  є необов'язково заміщеною  $C_{1-3}$ -алкіленовою групою, (іноді у даному описі посиляються як на сполуку (Id)) або її сіль або проліки;

[21] фармацевтичного агенту за [1], де інгібітором HER2, який має скелет піролопіримідину або піразолопіримідину, є сполука, пердставлена формулою:



де  $R^{2e}$  є необов'язково заміщеною групою, приєднаною атомом вуглецю або атомом сірки, або

$R^{2e}$  та  $R^{3e}$  є необов'язково приєднаними для формування необов'язково заміщеної кільцевої структури,

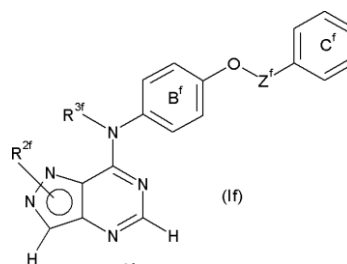
$R^{3e}$  є атомом водню або необов'язково заміщеною аліфатичною вуглеводневою групою, або

$R^{3e}$  є необов'язково приєднаним до атому вуглецю сусідньої фенільної групи для формування необов'язково заміщеної кільцевої структури,

$B^e$  є необов'язково заміщеним бензольним кільцем, та

$C^e$  є необов'язково заміщеною  $C_{6-18}$ -арильною групою (іноді у даному описі посиляються як на сполуку (Ie)) або її сіль або проліки;

[22] фармацевтичного агенту за [1], де інгібітором HER2, який має скелет піролопіримідину або піразолопіримідину, є сполука, пердставлена формулою:



де  $R^{2f}$  є необов'язково заміщеною групою, приєднаною через атом вуглецю або атом сірки, або

$R^{2f}$  та  $R^{3f}$  є необов'язково приєднаними для формування необов'язково заміщеної кільцевої структури,

$R^{3f}$  є атомом водню або необов'язково заміщеною аліфатичною вуглеводневою групою, або

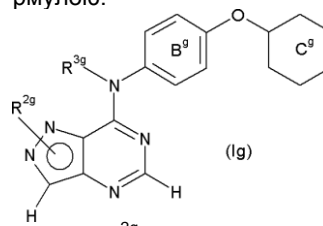
$R^{3f}$  є необов'язково приєднаним до атому вуглецю сусідньої фенільної групи для формування необов'язково заміщеної кільцевої структури,

$B^f$  є необов'язково заміщеним бензольним кільцем,

$C^f$  є необов'язково заміщеною  $C_{6-18}$ -арильною групою, та

$Z^f$  є необов'язково заміщеною  $C_{1-3}$ -алкіленовою групою, (іноді у даному описі посиляються як на сполуку (If)) або її сіль або проліки;

[23] фармацевтичного агенту за [1], де інгібітором HER2, який має скелет піролопіримідину або піразолопіримідину, є сполука, пердставлена формулою:



де  $R^{2g}$  є необов'язково заміщеною групою, приєднаною через атом вуглецю або атом сірки, або

$R^{2g}$  та  $R^{3g}$  є необов'язково приєднаними, для формування необов'язково заміщеної кільцевої структури,

$R^{3g}$  є атомом водню або необов'язково заміщеною аліфатичною вуглеводневою групою, або

$R^{3g}$  є необов'язково приєднаним до атому вуглецю сусідньої фенільної групи для формування необов'язково заміщеної кільцевої структури,

$B^g$  є необов'язково заміщеним бензольним кільцем, та

$C^g$  є необов'язково заміщеною гетероциклічною групою, (іноді у даному описі посиляються як на сполуку (Ig)) або її сіль або проліки тощо.

Далі надано детальний опис даного винаходу.

Фармацевтичний агент, який включає комбінацію (1) інгібітору HER2, який має скелет піролопіримідину або піразолопіримідину, та (2) гормонального терапевтичного агенту або протиракового агенту, використовують як безпечний агент для профілактики та лікування раку, завдяки тому, що він проявляє значну протиракову дію у порівнянні із застосуванням одного агенту та застосуванням інших комбінацій фармацевтичних агентів.

Гормональний терапевтичний агент збільшує кількість молекул родини HER та покращує проліферацію молекул родини HER, тиким чином обмежуючи вплив. На відміну від цього, інгібітор HER2, який має скелет піролопіримідину або піразолопіримідину, блокує сигнали HER. Відповідно, фармацевтичний агент, який в значній мірі складається з комбінації (1) інгібітору HER2, який має скелет піролопіримідину або піразолопіримідину, та (2) гормонального терапевтичного агента, поєднує збільшення молекул родини HER, у порівнянні із застосуванням тільки гормонального терапевтичного агента, та дає можливість застосовувати фармацевтичний агент з комбінацією компонентів різного механізму дії.

Фіг. 1 описує вплив сумісного застосування сполуки А та трастузумабу на ріст лінії клітин раку молочної залози людини, яка активно експресує HER2, де по вертикалі вказано індекс комбінації та на горизонталі вказано фракцію, яка піддається впливу; Fa. Вплив сумісного застосування, коли індекс (CI) дорівнює 1 є допоміжним впливом, коли він є меншим ніж 1, то це вказує на синергічний вплив, коли індекс має значення не менше 1, то вплив є антагоністичним.

Фіг. 2 описує вплив сумісного застосування сполуки А та трастузумабу на ріст пухлини, яка утворена лінією клітин раку молочної залози людини, яка активно експресує HER2, де на вертикальній осі вказано об'єм пухлини та на горизонтальній осі вказано кількість днів після трансплантації. Вплив сумісного застосування проаналізовано за допомогою двофакторного дисперсійного аналізу (●; контрольна група, ○; сполука А, Δ; трастузумаб, □; сполука А+трастузумаб)

Фіг. 3 описує вплив сумісного застосування сполуки А та трастузумабу на ріст пухлини раку шлунку 4-1ST, яка активно експресує HER2, де на вертикальній осі вказано об'єм пухлини та на горизонтальній осі вказано кількість днів після трансплантації. Вплив сумісного застосування проаналізовано за допомогою двофакторного дисперсійного аналізу (●; контрольна група, ○; сполука А, Δ; трастузумаб, □; сполука А+трастузумаб)

Фіг. 4 описує вплив сумісного застосування сполуки А та цетуксімабу на ріст пухлини раку шлунку 4-1ST, яка активно експресує HER2, де на вертикальній осі вказано об'єм пухлини та на горизонтальній осі вказано кількість днів після трансплантації. Вплив сумісного застосування проаналізовано за допомогою двофакторного дисперсійного аналізу (●; контрольна група, ○; сполука А, Δ; цетуксімаб, □; сполука А+цетуксімаб)

Фіг. 5 описує вплив сумісного застосування сполуки А та ерлотинібу на ріст пухлини раку шлунку 4-1ST, яка активно експресує HER2, де на вертикальній осі вказано об'єм пухлини та на горизонтальній осі вказано кількість днів після трансплантації. Вплив сумісного застосування проаналізовано за допомогою двофакторного дисперсійного аналізу (●; контрольна група, ○; сполука А, Δ; ерлотиніб, □; сполука А+ерлотиніб)

Фіг. 6 описує вплив сумісного застосування сполуки А та паклітакселу на ріст пухлини, яка утворена лінією клітин раку молочної залози людини, яка активно експресує HER2, де на вертикальній осі вказано об'єм пухлини та на горизонтальній осі вказано кількість днів після трансплантації. Вплив сумісного застосування проаналізовано за допомогою двофакторного дисперсійного аналізу (●; контрольна група, ○; сполука А, Δ; паклітаксел, □; сполука А+паклітаксел)

Фіг. 7 описує інгібування росту клітин BT-474 при сімусному застосуванні сполуки А та фульвестранту, у порівнянні із застосуванням кожної з цих сполук окремо. Використовуючи спосіб забарвлення SRB (сульфорадомін В), здійснювали аналіз інгібування росту клітин. На горизонтальній осі вказано концентрацію кожного фармацевтичного агента та на вертикальній осі вказано кількість клітин (%), за 100% приймали групу, де недодавали фармацевтичний агент (●; тільки сполука А, Δ; тільки фульвестрант, □; сполука А+фульвестрант)

Фіг. 8 описує інгібування росту клітин MCF-7 при сімусному застосуванні сполуки А та фульвестранту, у порівнянні із застосуванням кожної з цих сполук окремо. Використовуючи спосіб забарвлення SRB, здійснювали аналіз інгібування росту клітин. На горизонтальній осі вказано концентрацію кожного фармацевтичного агента та на вертикальній осі вказано кількість клітин (%), за 100% приймали групу, де недодавали фармацевтичний агент (●; тільки сполука А, Δ; тільки фульвестрант, □; сполука А+фульвестрант)

Фіг. 9 описує збільшення експресії генів родини HER при обробці фульвестрантом, де на вертикальній осі вказано рівень експресії кожного гену та рівень експресії кожного гену контрольної групи дорівнює одиниці. На Фігурі чотири колонки у кожній графі для груп Контроль, сполука А, фульвестрант та сполука А+фульвестрант, показують рівень експресії EGFR, HER2, HER3 та HER4 зліва. (пуста: EGFR, поністю забарвлена: HER2, заштрихована: HER3, заповнена точками: HER4)

У даному описі, доки не вказано протилежне, «арил» у «арильній групі» та замісники включають моноциклічну арильну групу та конденсовану поліциклічну арильну групу. «Арильною групою», наприклад, є C<sub>6-18</sub>-арильна група. «C<sub>6-18</sub>-арильна група» означає, наприклад, феніл, біфеніл, нафтіл, антріл, фенантріл та аценафтиленіл.

У даному описі, доки не вказано протилежне, «гетероцикліч-» у «гетероциклічній групі» та замісник включає гетероарильну групу та насичену або ненасичену аліфатичну гетероциклічну групу. У даному описі «гетероциклічною групою» (та «гетероцикліч-» у замісників) є, наприклад, 3-х - 12-членна (переважно 5-ти - 8-членна) гетероциклічна група (наприклад, гетероарильна група або насичена або ненасичена аліфатична гетероциклічна група) яка містить, як атом (кільцевий атом) який входить в кільцеву систему, один або кілька (переважно від 1 до 4, більш бажано від 1 до 3, ще більш бажано 1 або 2) гетероатомів, вибраних з атому кисню, необов'язково окисненого атому сірки та атому азоту тощо (бажано, атому кисню, атому сірки та атому азоту т. і.).

У даному описі, доки не вказано протилежне, "аліфатичною вуглеводневою групою" є лінійна або розгалужена аліфатична вуглеводнева група, яка містить від 1 до 15 атомів вуглецю (бажано, від 1 до 8 атомів вуглецю). Тобто "аліфатичною вуглеводневою групою" може бути, наприклад,  $C_{1-8}$ -алкільна група,  $C_{2-8}$ -алкенільна група,  $C_{2-8}$ -алкінільна група,  $C_{3-8}$ -циклоалкільна група тощо.

У даному описі, доки не вказано протилежне, "гетероарильною групою" є ароматична моноциклічна гетероциклічна група (наприклад, 5- або 6-членна ароматична моноциклічна гетероциклічна група, така як фурильна, тієнільна, піроліїльна, оксазоліїльна, ізоксазоліїльна, тіазоліїльна, ізотіазоліїльна, імідазоліїльна, піразоліїльна, 1,2,3-оксадіазоліїльна, 1,2,4-оксадіазоліїльна, 1,3,4-оксадіазоліїльна, фуразаніїльна, 1,2,3-тіадіазоліїльна, 1,2,4-тіадіазоліїльна, 1,3,4-тіадіазоліїльна, 1,2,3-тріазоліїльна, 1,2,4-тріазоліїльна, тетразоліїльна, піпіридиніїльна, піридазиніїльна, піримідиніїльна, піразиніїльна, тріазиніїльна тощо) та ароматичну конденсовану гетероциклічну групу (наприклад, 8-ми - 12-членна ароматична конденсована гетероциклічна група, така як бензофураніїльна, ізобензофураніїльна, бензотієніїльна, індоїїльна, ізоіндоїїльна, 1Н-індазоліїльна, бензіндазоліїльна, бензоксазоліїльна, 1,2-бензізоксазоліїльна, бензотіазоліїльна, бензопіраніїльна, 1,2-бензісотіазоліїльна, 1Н-бензотріазоліїльна, хіноліїльна, ізохіноліїльна, цинноліїльна, хіназоліїльна, хіноксалініїльна, фталазинеїїльна, нафтридиніїльна, пуриніїльна, птеридиніїльна, карбазоліїльна,  $\alpha$ -карболініїльна,  $\beta$ -карболініїльна,  $\gamma$ -карболініїльна, акридиніїльна, феноксазиніїльна, фенотіазиніїльна, феназиніїльна, феноксатініїльна, тіантреніїльна, фенатридиніїльна, фенатролініїльна, індолізиніїльна, піроло[1,2-*b*]піридазиніїльна, піразоло[1,5-*a*]піридиніїльна, імідазо[1,2-*a*]піридиніїльна, імідазо[1,5-*a*]піридиніїльна, імідазо[1,2-*b*]піридазиніїльна, імідазо[1,2-*a*]піримідиніїльна, 1,2,4-тріазоло[4,3-*a*]піридиніїльна, 1,2,4-тріазоло[4,3-*b*]піридазиніїльна тощо) тощо. Ароматичною конденсованою гетероциклічною групою переважно є гетероцикл, де вищевказана 5- або 6-членна ароматична моноциклічна гетероциклічна група є конденсованою з бензольним кільцем, та гетероцикл, де конденсовані ті ж або інші два гетероцикли вищевказаної 5- або 6-членної ароматичної моноциклічної гетероциклічної групи.

У даному описі, доки не вказано протилежне, "аліфатичною гетероциклічною групою" є, наприклад, 3-х - 8-членна (бажано 5- або 6-членна) насичена або ненасичена (бажано насичена) аліфатична гетероциклічна група, така як оксираніл, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, піролідиніл, тетрагідрофурил, тіоланіл, піперидил, тетрагідропіраніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, дигідро-1,2,4-оксадіазоліл тощо.

У даному описі, доки не вказано протилежне, " $C_{1-8}$ -алкільною групою" є, наприклад, метил, етил, н-пропіл, і-пропіл, н-бутил, і-бутил, s-бутил, t-butyl, н-пентил, і-пентил, t-пентил, неопентил, н-гексил, і-гексил, н-гептил та н-октил тощо, з посиланням на  $C_{1-6}$ -алкільну групу. У даному описі, окрім цього, доки не вказано протилежне, " $C_{1-4}$ -алкільною гру-

пою" є, наприклад, метил, етил, н-пропіл, і-пропіл, н-бутил та і-бутил.

У даному описі, доки не вказано протилежне, " $C_{2-8}$ -алкенільною групою" є, наприклад, вініл, (1- або 2-)пропеніл, (1-, 2- або 3-)бутеніл, пентеніл, октеніл та (1, 3-)бутадієніл, з посиланням на  $C_{2-4}$ -алкенільну групу.

У даному описі, доки не вказано протилежне, " $C_{2-8}$ -алкінільною групою" є, наприклад, етиніл, (1- або 2-)пропініл, (1-, 2- або 3-)бутиніл, пентиніл та октиніл, з посиланням на  $C_{2-4}$ -алкінільну групу.

У даному описі, доки не вказано протилежне, " $C_{3-8}$ -циклоалкільною групою" є, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил та циклооктил, з посиланням на  $C_{3-6}$ -циклоалкільну групу.

У даному описі, доки не вказано протилежне, " $C_{1-4}$ -алкіленом" є, наприклад, метилен, етилен, триметилен, тетраметилен та пропілен тощо.

У даному описі, доки не вказано протилежне, " $-O-(C_{1-4}$ -алкіленом)-" є, наприклад,  $-OCH_2-$ ,  $-OCH_2CH_2-$ ,  $-O(CH_2)_3-$ ,  $-O(CH_2)_4-$ ,  $-OCH(CH_3)-$ ,  $-OC(CH_3)_2-$ ,  $-OCH(CH_3)CH_2-$ ,  $-OCH_2CH(CH_3)-$ ,  $-OC(CH_3)_2CH_2-$  та  $-OCH_2C(CH_3)_2-$  тощо.

У даному описі, доки не вказано протилежне, " $C_{6-18}$ -арил-карбонільною групою" є, наприклад, бензоїл, нафтоїл, антрилкарбоніл, фенантрилкарбоніл та аценафтиленілкарбоніл тощо.

У даному описі, доки не вказано протилежне, " $C_{6-18}$ -арил- $C_{1-4}$ -алкіл-карбонільною групою" є, наприклад, бензилкарбоніл, 3-фенілпропіоніл, 2-фенілпропаноніл, 4-фенілбутирил та 5-фенілпентаноніл тощо.

У даному описі, доки не вказано протилежне, "галогеном" є фтор, хлор, бром та йод.

"5-ти - 8-членною гетероциклічною карбонільною групою, яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та атому сірки" є "5-ти - 8-членна циклічна аміно-карбонільна група, яка необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з атому азоту, атому кисню та атому сірки", бажано, наприклад, піролідин-1-ілкарбоніл, піперидин-1-ілкарбоніл, піперазин-1-ілкарбоніл, морфолін-4-ілкарбоніл, тіоморфолін-4-ілкарбоніл тощо.

У вищевказаній формулі "арильною групою" для А бажано є  $C_{6-18}$ -арильна група та більш бажано фенільна група.

"Арильна група" та "гетероарильна група" для А є необов'язково заміщеними групою, яка пердставлена формулою  $-Y^2-B$ , де  $Y^2$  є одинарним зв'язком,  $-O-$ ,  $-O-(C_{1-3}$  алкілен)- (бажано  $-OCH_2-$ ),  $-NH-$  або  $-S-$ , та В є арильною групою, гетероциклічною групою,  $C_{3-8}$ -циклоалкільною групою, карбамільною групою, уреїдо групою,  $C_{6-18}$ -арилкарбонільною групою або  $C_{6-18}$ -арил- $C_{1-4}$ -алкіл-карбонільною групою, кожна з яких є необов'язково заміщеною.

$Y^2$  це переважно одинарний зв'язок,  $-O-$  або  $-OCH_2-$ , та більш бажаними є  $-O-$  або  $-OCH_2-$ , ще більш бажаними є  $-O-$ .

"Арильною групою" для В переважно є  $C_{6-18}$ -арильна група та більш бажано фенольна група.

"Гетероциклічною групою" для В є переважно вищевказана "5- або 6-членна ароматична моно-

циклічна гетероциклічна група" та більш бажаною є піридинна група.

"Арильна група", "гетероциклічна група", "C<sub>6-18</sub>-арил-карбонільна група" або "C<sub>6-18</sub>-арил-C<sub>1-4</sub>-алкіл-карбонільна група" для В можуть містити, наприклад, від 1 до 5 однакових або різних замісників, вибраних з групи галогену, необов'язково галогенованого C<sub>1-4</sub>-алкілу, гідрокси, необов'язково гілогенованого C<sub>1-4</sub>-алкокси, C<sub>1-4</sub>-алкоксиметилу, гідроксил-C<sub>1-4</sub>-алкілу, C<sub>1-4</sub>-алкіл-карбонілу, карбокси, C<sub>1-4</sub>-алкокси-карбонілу, ціано, карбамоїлу, сульфамойлу, нітро, аміно, C<sub>1-4</sub>-алкіл-карбоніламіно, C<sub>1-4</sub>-алкокси-карбоніламіно та C<sub>1-4</sub>-алкіл-сульфоніламіно, у будь-якій(их) позиції(ях) для заміщення. Переважно замісником "арильної групи" для В є галоген, необов'язково галогенований C<sub>1-4</sub>-алкіл, необов'язково галогенований C<sub>1-4</sub>-алкокси тощо, та, наприклад, фтор, хлор, трифторметил, трифторметокси тощо. Серед цих сполук бажаними є галогенований C<sub>1-4</sub>-алкіл (наприклад, трифторметил) тощо.

"Арильна група" та "гетероарильна група" для А може додатково містити окрім вищезгаданої групи, представленої формулою -Y<sup>2</sup>-В, від 1 до 5 однакових або різних замісників у необов'язкових позиціях для заміщення. Таким замісником, замісниками є подібні до описаних для «арильної групи» або «гетероциклічної групи» для В. Таким замісником бажано є галоген, необов'язково галогенований C<sub>1-4</sub>-алкіл тощо, такі як хлор, метил тощо. Серед вказаних сполук бажаною є галоген (наприклад, хлор).

А означає, наприклад, 3-хлор-4-[3-(трифторметил)феноксифеніл], 3-хлор-4-[(3-фторбензил)оксифеніл], 3-метил-4-[3-(трифторметокси)феноксифеніл], 3-хлор-4-(3-хлорфеноксифеніл), 3-хлор-4-[3-(трифторметокси)феноксифеніл] тощо. Серед цих сполук бажаною є 3-хлор-4-[3-(трифторметил)феноксифеніл] тощо.

"Аліфатична вуглеводнева група" для R<sup>3</sup> бажано включає C<sub>1-8</sub>-алкілну групу, C<sub>2-8</sub>-алкенільну групу, C<sub>2-8</sub>-алкінілну групу та C<sub>3-8</sub>-циклоалкілну групу.

"Аліфатична вуглеводнева група" для R<sup>3</sup> є необов'язково заміщеною від 1 до 3 замісниками, вибраними з галогену, гідрокси, C<sub>1-4</sub>-алкокси, C<sub>1-4</sub>-алкіл-карбонілу, карбокси, C<sub>1-4</sub>-алкокси-карбонілу, ціано, карбамоїлу, сульфамойлу, нітро, аміно, C<sub>1-4</sub>-алкіл-карбоніламіно, C<sub>1-4</sub>-алкокси-карбоніламіно та C<sub>1-4</sub>-алкіл-сульфоніламіно.

"C<sub>1-4</sub>-алкілен" та "-O-(C<sub>1-4</sub>-алкілен)-" для Y<sup>1</sup> є необов'язково заміщеними від 1 до 3 замісників, вибраних з галогену, гідрокси, C<sub>1-4</sub>-алкокси, C<sub>1-4</sub>-алкіл-карбонілу, карбокси, C<sub>1-4</sub>-алкокси-карбонілу, ціано, карбамоїлу, сульфамойлу, нітро, аміно, C<sub>1-4</sub>-алкіл-карбоніламіно, C<sub>1-4</sub>-алкокси-карбоніламіно та C<sub>1-4</sub>-алкіл-сульфоніламіно.

X<sup>1</sup> бажано представлено -NR<sup>3</sup>-, де R<sup>3</sup> є таким, як зазначено вище.

R<sup>3</sup> бажано є атомом водню.

W бажано є C(R<sup>1</sup>).

R<sup>1</sup> бажано є атомом водню.

"Необов'язково заміщеною групою, приєднаною атомом вуглецю, атомом азоту або атомом

кисню" для R<sup>1</sup> є група, представлена формулою -X<sup>2</sup>-R<sup>4</sup>, де X<sup>2</sup> означає простий зв'язок, -NH- або -O-, та R<sup>4</sup> є атомом водню, ціано групою або C<sub>1-8</sub>-алкільною групою, C<sub>2-8</sub>-алкенільною групою, C<sub>2-8</sub>-алкінільною групою, карбамоїльною групою, C<sub>1-8</sub>-алкіл-карбонільною групою, C<sub>3-8</sub>-циклоалкільною групою, C<sub>6-18</sub>-арильною групою, C<sub>6-18</sub>-арил-C<sub>1-4</sub>-алкільною групою, C<sub>6-18</sub>-арил-карбонільною групою, C<sub>6-18</sub>-арил-C<sub>1-4</sub>-алкіл-карбонільною групою, гетероциклічною групою, гетероцикліл-C<sub>1-4</sub>-алкільною групою, гетероцикліл-карбонільною групою або гетероцикліл-C<sub>1-4</sub>-алкіл-карбонільною групою, кожна з яких є необов'язково заміщеною.

"C<sub>1-8</sub>-алкільна група", "C<sub>2-8</sub>-алкенільна група", "C<sub>2-8</sub>-алкінільна група", "C<sub>1-8</sub>-алкіл-карбонільна група", "C<sub>3-8</sub>-циклоалкільна група", "C<sub>6-18</sub>-арильна група", "C<sub>6-18</sub>-арил-C<sub>1-4</sub>-алкільна група", "C<sub>6-18</sub>-арил-карбонільна група", "C<sub>6-18</sub>-арил-C<sub>1-4</sub>-алкіл-карбонільна група", "гетероциклічна група", "гетероцикліл-C<sub>1-4</sub>-алкільна група", "гетероцикліл-карбонільна група" та "гетероцикліл-C<sub>1-4</sub>-алкіл-карбонільна група" є, наприклад, необов'язково заміщеними одним або кількома (бажано 1 - 5, більш бажано 1 - 3) замісниками, вибраними з групи, яка складається з

(a) галогену,

(b) оксо,

(c) необов'язково галогенованого C<sub>1-4</sub>-алкілу,

(d) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Q,

(e) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Z<sup>1</sup>-(необов'язково галогенованого C<sub>1-4</sub>-алкілу),

(f) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Z<sup>1</sup>-C<sub>3-8</sub>-циклоалкілу,

(g) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Z<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Q,

(h) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Z<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Z<sup>1</sup>-(необов'язково галогенованого C<sub>1-4</sub>-алкілу),

(i) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Z<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Z<sup>1</sup>-C<sub>3-8</sub>-циклоалкілу,

(j) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Z<sup>1</sup>-(необов'язково заміщеної гетероциклічної групи) (бажано, вказана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та необов'язково окисленого атому сірки)

(k) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Z<sup>2</sup>-C<sub>1-4</sub>-алкокси, та

(l) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Z<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Z<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Z<sup>1</sup>-C<sub>1-4</sub>-алкілу (тут та надалі посилаються як на замісник групи T).

У цих формулах m дорівнює цілому числу від 0 до 4, n дорівнює цілому числу від 1 до 4,

Q означає гідрокси, карбокси, ціано, нітро, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -OCONH<sub>2</sub> або -SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-,

Z<sup>1</sup> означає -O-, -CO-, -C(OH)R<sup>8</sup>-, -C(=N-OR<sup>8</sup>)-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(COR<sup>8</sup>)-, -N(CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>)-, -N(SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>)-, -CO-O-, -O-CO-, -CO-NR<sup>8</sup>-, -NR<sup>8</sup>-CO-, -NR<sup>8</sup>-CO<sub>2</sub>-, -NR<sup>8</sup>-CO-NH-, -NR<sup>8</sup>-SO<sub>2</sub>- або -NR<sup>8</sup>-C(=NH)-NH-, та

Z<sup>2</sup> означає -O-, -CO-, -C(OH)R<sup>8</sup>-, -C(=N-OR<sup>8</sup>)-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -NR<sup>8</sup>-, -N(COR<sup>8</sup>)-, -N(CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>)-, -N(SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>)-, -CO-O-, -O-CO-, -CO-NR<sup>8</sup>-, -NR<sup>8</sup>-CO-, -NR<sup>8</sup>-CO<sub>2</sub>-, -NR<sup>8</sup>-CO-NH-, -NR<sup>8</sup>-C(=NH)-NH-, -NR<sup>8</sup>-SO<sub>2</sub>- або -SO<sub>2</sub>-NR<sup>8</sup>-. У цих формулах, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> та (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> необов'язково заміщені одним або кількома

бажано від 1 до 5, більш бажано від 1 до 3) замісниками, вибраними з, наприклад, галогену, необов'язково галогенованого C<sub>1-4</sub>-алкілу та гідрокси, та коли m або n мають значення не менше 2, піш-група -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- з (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> та (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> є необов'язково заміщеною -CH=CH- або -C≡C-.

У цих формулах  $R^6$  та  $R^7$  є однаковими або різними та кожен з них є атомом водню або  $C_{1-4}$ -алкілом, або  $R^6$  та  $R^7$  разом з атомом азоту утворюють кільце. Більш того у цих формулах  $R^8$  є атомом водню або  $C_{1-4}$ -алкілом, та  $R^9$  є  $C_{1-4}$ -алкілом. Коли  $R^6$  та  $R^7$  утворюють кільце разом із атомом азоту, азот-вмісна гетероциклічна група представлена, наприклад, 3-8-членною (бажано 5- або 6-членною) насиченою або ненасиченою (бажано насиченою) аліфатичною гетероциклічною групою, такою як азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл, гомопіперидиніл, гептаметиленіміно, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, гомопіперазиніл тощо.

$X^2$  бажано є простим зв'язком.

$R^4$  є атомом водню або  $C_{1-8}$ -алкільною групою,  $C_{2-8}$ -алкенільною групою,  $C_{6-18}$ -арильною групою або гетероциклічною групою, кожна з яких є неонов'язково заміщеною. " $C_{6-18}$ -арильна група" для  $R^4$  бажано представлена фенілом. "Гетероциклічна група" для  $R^4$  бажано є вищевказаною "5- або 6-членною ароматичною моноциклічною гетероциклічною групою", та більш бажано є фурилом.

"Неонов'язково заміщеною групою, приєднаною через атом вуглецю або атом сірки" для  $R^2$  є  $C_{1-8}$ -алкільна група,  $C_{2-8}$ -алкенільна група,  $C_{2-8}$ -алкінільна група, карбамоїльна група,  $C_{1-8}$ -алкіл-карбонільна група,  $C_{1-8}$ -алкіл-сульфонільна група,  $C_{3-8}$ -циклоалкільна група,  $C_{6-18}$ -арильна група,  $C_{6-18}$ -арил- $C_{1-4}$ -алкільна група,  $C_{6-18}$ -арил-карбонільна група,  $C_{6-18}$ -арил- $C_{1-4}$ -алкіл-карбонільна група,  $C_{6-18}$ -арил-сульфонільна група, гетероциклічна група, гетероцикліл- $C_{1-4}$ -алкільна група, гетероцикліл-карбонільна група або гетероцикліл- $C_{1-4}$ -алкіл-карбонільна група, кожна з яких є неонов'язково заміщеною.

" $C_{1-8}$ -алкільна група", " $C_{2-8}$ -алкенільна група", " $C_{2-8}$ -алкінільна група", " $C_{1-8}$ -алкіл-карбонільна група", " $C_{1-8}$ -алкіл-сульфонільна група", " $C_{3-8}$ -циклоалкільна група", " $C_{6-18}$ -арильна група", " $C_{6-18}$ -арил- $C_{1-4}$ -алкільна група", " $C_{6-18}$ -арил-карбонільна група", " $C_{6-18}$ -арил- $C_{1-4}$ -алкіл-карбонільна група", " $C_{6-18}$ -арил-сульфонільна група", "гетероциклічна група", "гетероцикліл- $C_{1-4}$ -алкільна група", "гетероцикліл-карбонільна група" та "гетероцикліл- $C_{1-4}$ -алкіл-карбонільна група" є неонов'язково заміщеними, наприклад, одним або кількома (бажано від 1 до 5, більш бажано від 1 до 3) замісниками, вибраними з вищевказаної групи Т.

$R^2$  бажано є атомом водню або  $C_{1-8}$ -алкільною групою,  $C_{6-18}$ -арильною групою,  $C_{6-18}$ -арил- $C_{1-4}$ -алкільною групою,  $C_{6-18}$ -арил-карбонільною групою,  $C_{6-18}$ -арил-сульфонільною групою або гетероцикліл- $C_{1-4}$ -алкільною групою, кожна з яких є неонов'язково заміщеною. Зокрема, бажаними є неонов'язково заміщена  $C_{1-8}$ -алкільна група тощо та, наприклад, етил, заміщений по другій позиції тощо. Замісником неонов'язково заміщеної  $C_{1-8}$ -алкільної групи бажано є (g)  $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Q$  вищевказаної групи Т тощо, особливо коли m дорівнює 0,  $Z^2$  є  $-NR^8-CO-$  або  $-O-$ , та Q означає гідрокси, тобто,  $-O-(CH_2)_n-OH$  або  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$  ( $(CH_2)_n$  є неонов'язково заміщеним  $C_{1-4}$ -алкілом (наприклад, метилом)) тощо. Зокрема бажаним є  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$  ( $(CH_2)_n$  є неонов'язково заміщеним  $C_{1-4}$ -алкілом (наприклад, метилом)). У цих

формулах  $R^8$  бажано є атомом водню та n бажано дорівнює 2. Залишок  $(CH_2)_n$  включає  $-CH_2-C(CH_3)_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-$  тощо та бажано  $-CH_2-C(CH_3)_2-$  тощо.

Замісником неонов'язково заміщеної  $C_{1-8}$ -алкільної групи для  $R^2$  бажано є (h)  $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1$ -(неонов'язково галогенований  $C_{1-4}$ -алкіл) вищевказаної замісничкової групи Т тощо, зокрема коли m дорівнює 0,  $Z_2$  є  $-NR^8-CO-$  або  $-O-$ , та  $Z_1$  є  $-SO_2-$ , тобто  $-O-(CH_2)_n-SO_2-$ -(неонов'язково галогенований  $C_{1-4}$ -алкіл) або  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$ -(неонов'язково галогенований  $C_{1-4}$ -алкіл) ( $(CH_2)_n$  є неонов'язково заміщеним  $C_{1-4}$ -алкілом (наприклад, метил)) тощо. У цих формулах,  $R^8$  бажано є атомом водню, та n бажано дорівнює 1 або 2. Залишок  $(CH_2)_n$  включає  $-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-C(CH_3)_2-$  тощо. Неонов'язково галогенований  $C_{1-4}$ -алкільний залишок включає, наприклад, метил, трет-бутил тощо.

Замісником неонов'язково заміщеної  $C_{1-8}$ -алкільної групи для  $R^2$ , бажано є наприклад,  $-NH-CO-CH_2-C(CH_3)_2-OH$ ,  $-O-CH_2-CH_2-OH$ ,  $-NH-CO-CH_2-SO_2-CH_3$ ,  $-NH-CO-C(CH_3)_2-SO_2-CH_3$ ,  $-O-CH_2-CH_2-SO_2-C(CH_3)_3$  тощо, та бажано є  $-NH-CO-CH_2-C(CH_3)_2-OH$  тощо.

" $C_{6-18}$ -арильна група" для  $R^2$  бажано є фенілом. " $C_{6-18}$ -арил- $C_{1-4}$ -алкільна група" для  $R^2$  бажано є бензилом. " $C_{6-18}$ -арил-карбонільна група" для  $R^2$  бажано є бензоїлом. " $C_{6-18}$ -арил-сульфонільна група" для  $R^2$  бажано є фенілсульфонілом. "Гетероциклічною групою" або "гетероциклілом-" "гетероцикліл- $C_{1-4}$ -алкільної групи", "гетероцикліл-карбонільної групи" та "гетероцикліл- $C_{1-4}$ -алкіл-карбонільної групи" для  $R^2$  бажано є вищевказана "5- або 6-членною ароматичною моноциклічною гетероциклічною групою", більш бажаними є фурил або тетрагідрофурил.

У замісниках групи, представленої  $R^2$ , коли  $R^6$  та  $R^7$  утворюють кільце разом із атомом азоту, "кільце" неонов'язково додатково містить від 1 до 5 (бажано від 1 до 3) однакових або різних замісників. Такими замісниками є замісники подібні до тих, що вказані для "арильної групи" або "гетероциклічної групи" для В.

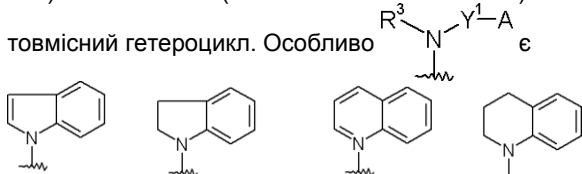
Вищевказана "карбамоїльна група" та "уріно група" неонов'язково містять 1 або 2 неонов'язково заміщені  $C_{1-8}$ -алкільні групи. Окрім цього "карбамоїльна група" та "уріно група" можуть мати два замісники та вони можуть утворювати неонов'язково заміщене кільце разом із сусіднім атомом азоту. "Кільце" "неонов'язково заміщеного кільця" включає кільця подібні до тих, що сформовані  $R^6$  та  $R^7$  разом із атомом азоту як зазначено вище. "Замісник" "неонов'язково заміщеної  $C_{1-8}$ -алкільної групи" та «замісник» "неонов'язково заміщеного кільця" включають групи подібні до замісників вищевказаної замісничкової групи Т.

"Неонов'язково заміщеною карбамоїльною групою" є карбамоїл,  $C_{1-8}$ -алкілкарбамоїл, ді( $C_{1-8}$ -алкіл)карбамоїл,  $C_{6-18}$ -арил- $C_{1-4}$ -алкілкарбамоїл, азетидин-1-ілкарбоніл, піролідин-1-ілкарбоніл, піперидин-1-ілкарбоніл, піперазин-1-ілкарбоніл, морфолін-4-ілкарбоніл, тіоморфолін-4-ілкарбоніл, ( $C_{1-4}$ -алкіл)піперидин-1-ілкарбоніл, ( $C_{6-18}$ -арил- $C_{1-4}$ -алкіл)піперидин-1-ілкарбоніл тощо.



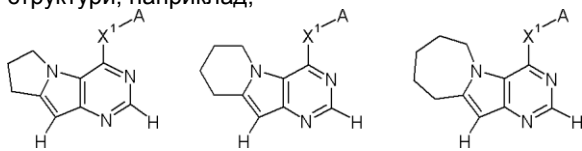
“Необов'язково заміщеною уреїдо групою” є уреїдо, 3-(C<sub>1-8</sub>-алкіл)уреїдо, 3,3-ді(C<sub>1-8</sub>-алкіл)уреїдо, 3-(C<sub>6-18</sub>-арил-C<sub>1-4</sub>-алкіл)уреїдо, азутидин-1-ілкарбоніламіно, піролідин-1-ілкарбоніламіно, піперидин-1-ілкарбоніламіно, піперазин-1-ілкарбоніламіно, морфолін-4-ілкарбоніламіно, тіоморфолін-4-ілкарбоніламіно, (C<sub>1-4</sub>-алкіл)піперидин-1-ілкарбоніламіно, (C<sub>6-18</sub>-арил-C<sub>1-4</sub>-алкіл)піперидин-1-ілкарбоніламіно тощо.

“Кільцевою структурою” необов'язково заміщеної кільцевої структури, сформованої R<sup>3</sup> приєднанням до атому вуглецю або гетероатому арильної групи або гетероарильної групи, представленої A, є насичений або ненасичений (бажано насичений) 4- 8-членний (бажано 5- або 6-членний) азотвмісний гетероцикл. Особливо



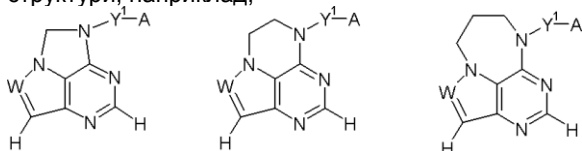
“Кільцева структура” може містити від 1 до 5 (бажано від 1 до 3, більш бажано 1 або 2) однакових або різних замісників у будь-якій(их) позиції(ях) для заміщення. Такими замісниками є замісники подібні до замісників “арильної групи” або “гетероциклічної групи” для B.

“Кільцевою структурою” необов'язково заміщеної кільцевої структури, яка сформована R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> приєднаними один до одного, є насичений або ненасичений (бажано насичений) 4- 8-членний (бажано 5- або 6-членний) гетероцикл. Також включеними є структури, де R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> приєднані для формування необов'язково заміщеної кільцевої структури, наприклад,



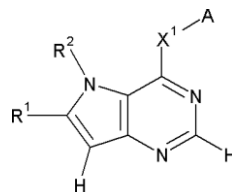
де кожен символ є таким, як зазначено вище тощо.

“Кільцевою структурою” необов'язково заміщеної кільцевої структури сформованої R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> приєднаними один до одного, є насичений або ненасичений (бажано насичений) 4- 8-членний (бажано 5- або 7-членний) гетероцикл. Також включеними є структури, де R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> приєднані для формування необов'язково заміщеної кільцевої структури, наприклад,



де кожен символ є таким, як зазначено вище тощо. “Кільцева структура” сформована R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup>, або R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> приєднаними один до одного, може містити від 1 до 5 (бажано від 1 до 3, більш бажано 1 або 2) однакових або різних замісників, вибраних з вищезгаданої замісничкової групи T по будь-якому положенню заміщення.

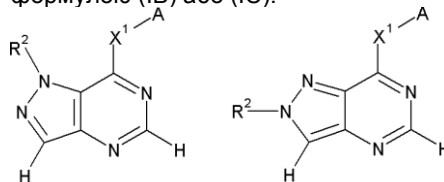
Коли W означає C(R<sup>1</sup>), сполука (I) представлена формулою (IA):



(IA)

де кожен символ є таким, як зазначено вище.

Коли W означає N, сполука (I) представлена формулою (IB) або (IC):



(IB)

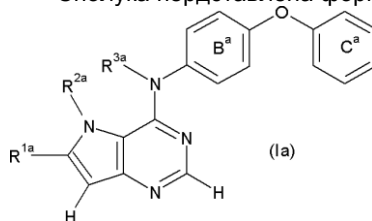
(IC)

де кожен символ є таким, як зазначено вище.

Зокрема як сполуку (I) або її солі або проліки бажано використовують наступні сполуки (Ia) - (Ik) або їх солі або проліки тощо.

[Сполука (Ia)]

Сполука представлена формулою:



(Ia)

де R<sup>1a</sup> є атомом водню або необов'язково заміщеною групою приєднаною через атом вуглецю, атом азоту або атом кисню,

R<sup>2a</sup> є необов'язково заміщеною групою приєднаною через атом вуглецю або атом сірки, або

R<sup>1a</sup> та R<sup>2a</sup>, або R<sup>2a</sup> та R<sup>3a</sup> є необов'язково приєднаними для формування необов'язково заміщеної кільцевої структури,

R<sup>3a</sup> є атомом водню або необов'язково заміщеною аліфатичною вуглеводневою групою, або

R<sup>3a</sup> є необов'язково приєднаним до атому вуглецю сусідньої фенільної групи для формування необов'язково заміщеної кільцевої структури,

B<sup>a</sup> є необов'язково заміщеним бензольним кільцем, та

C<sup>a</sup> є необов'язково заміщеною C<sub>6-18</sub>-арильною групою.

“Необов'язково заміщеною групою, приєднаною через атом вуглецю атом азоту або атом кисню” для R<sup>1a</sup>, є подібна до “необов'язково заміщеної групи, приєднаної через атом вуглецю, атом азоту або атом кисню” для R<sup>1</sup>.

R<sup>1a</sup> бажано є атомом водню.

“Необов'язково заміщеною групою, приєднаною через атом вуглецю або атом сірки” для R<sup>2a</sup>, є групи подібні до “необов'язково заміщеної групи, приєднаної через атом вуглецю або атом сірки” для R<sup>2</sup>.

“Необов'язково заміщеною кільцевою структурою”, сформованою R<sup>1a</sup> та R<sup>2a</sup>, або R<sup>2a</sup> та R<sup>3a</sup>, приєднаними один до одного, є структури подібні до “необов'язково заміщеної кільцевої структури”,

сформованої  $R^1$  та  $R^2$ , або  $R^2$  та  $R^3$ , приєднаними один до одного.

“Необов'язково заміщеною аліфатичною вуглеводневою групою” для  $R^{3a}$  є групи, подібні до “необов'язково заміщеної аліфатичної вуглеводневої групи” для  $R^3$ .

“Необов'язково заміщеною кільцевою структурою”, сформованою  $R^{3a}$ , приєднаним до атому вуглецю сусідньої фенільної групи, є “необов'язково заміщена кільцева структура” сформована  $R^3$ , приєднаним до атому вуглецю сусідньої фенільної групи.

$R^{3a}$  бажано є атомом водню.

Замісником “необов'язково заміщеного бензольного кільця” для  $V^a$  є, наприклад, від 1 до 5 однакових або різних замісників, вибраних з галогену, необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу, гідрокси, необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкокси,  $C_{1-4}$ -алкоксиметилу, гідроксил- $C_{1-4}$ -алкілу,  $C_{1-4}$ -алкіл-карбонілу, карбокси,  $C_{1-4}$ -алкокси-карбонілу, ціано, карбамоїлу, сульфамойлу, нітро, аміно,  $C_{1-4}$ -алкіл-карбоніламіно,  $C_{1-4}$ -алкокси-карбоніламіно та  $C_{1-4}$ -алкіл-сульфоніламіно.

Замісником “необов'язково заміщеного бензольного кільця” для  $V^a$  бажано є галоген, необов'язково галогенований  $C_{1-4}$ -алкіл тощо та, наприклад, хлор, метил тощо. Серед вказаних замісників бажаним є галоген (наприклад, хлор).  $V^a$  означає бензольне кільце, де у положенні 1 кільця знаходиться атом вуглецю, приєднаний до N, та у 3-положенні він заміщений хлором або метилом (бажано хлором) тощо.

“ $C_{6-18}$ -арильною групою” “необов'язково заміщеної  $C_{6-18}$ -арильної групи” для  $S^a$  є, наприклад, фенільна, біфенілільна, нафтильна, антрильна, фенантрильна, аценафтиленільна тощо. Серед цих груп бажаною є фенільна.

“Замісником” “необов'язково заміщеної  $C_{6-18}$ -арильної групи” для  $S^a$  є замісники, подібні до замісників “необов'язково заміщеного бензольного кільця” для  $V^a$ .

“Замісником” “необов'язково заміщеної  $C_{6-18}$ -арильної групи” для  $S^a$  бажано є галоген, необов'язково галогенований  $C_{1-4}$ -алкіл, необов'язково галогенований  $C_{1-4}$ -алкокси тощо, та, наприклад, хлор, трифторметил, трифторметокси тощо. Серед вказаних замісників бажаним є необов'язково галогенований  $C_{1-4}$ -алкіл (наприклад, трифторметил).

$S^a$  означає, наприклад, 3-(трифторметил)феніл, 3-(трифторметокси)феніл, 3-хлорфеніл тощо. Серед вказаних сполук бажаними є 3-(трифторметил)феніл тощо.

$R^{2a}$  означає  $C_{1-8}$ -алкільну групу,  $C_{2-8}$ -алкенільну групу,  $C_{2-8}$ -алкінільну групу, карбамоїльну групу,  $C_{1-8}$ -алкіл-карбонільну групу,  $C_{1-8}$ -алкіл-сульфонільну групу,  $C_{3-8}$ -циклоалкільну групу,  $C_{6-18}$ -арильну групу,  $C_{6-18}$ -арил- $C_{1-4}$ -алкільну групу,  $C_{6-18}$ -арил-карбонільну групу,  $C_{6-18}$ -арил- $C_{1-4}$ -алкіл-карбонільну групу,  $C_{6-18}$ -арил-сульфонільну групу, гетероциклічну групу, гетероцикліл- $C_{1-4}$ -алкільну групу, гетероцикліл-карбонільну групу або гетероцикліл- $C_{1-4}$ -алкіл-карбонільну групу, кожна з яких є необов'язково заміщеною від 1 до 5 замісниками, вибраними з групи, яка складається з

- (a) галогену,
  - (b) оксо,
  - (c) необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу,
  - (d)  $-(CH_2)_m-Q$ ,
  - (e)  $-(CH_2)_m-Z^1$ -(необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),
  - (f)  $-(CH_2)_m-Z^1-C_{3-8}$ -циклоалкілу,
  - (g)  $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Q$ ,
  - (h)  $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1$ -(необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),
  - (i)  $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-C_{3-8}$ -циклоалкілу,
  - (j)  $-(CH_2)_m-Z^1$ -(необов'язково заміщеної гетероциклічної групи) (бажано, 5-8-членної гетероциклічної групи, яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та необов'язково окисленого атому сірки),
  - (k)  $-(CH_2)_m-Z^2-C_{1-4}$ -алкокси, та
  - (l)  $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-(CH_2)_n-Z^1-C_{1-4}$ -алкілу
- де  $m$  дорівнює середньому числу від 0 до 4,  $n$  дорівнює середньому числу від 1 до 4,
- $Q$  означає гідрокси, карбокси, ціано, нітро,  $-NR^6R^7$ ,  $-CONR^6R^7$ ,  $-OCONH_2$  або  $-SO_2NR^6R^7$ ,  $Z^1$  означає  $-O-$ ,  $-CO-$ ,  $-C(OH)R^8$ ,  $-C(=N-OR^8)-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-N(COR^8)-$ ,  $-N(CO_2R^9)-$ ,  $-N(SO_2R^9)-$ ,  $-CO-O-$ ,  $-O-CO-$ ,  $-CO-NR^8-$ ,  $-NR^8-CO-$ ,  $-NR^8-CO_2-$ ,  $-NR^8-CO-NH-$ ,  $-NR^8-SO_2-$  або  $-NR^8-C(=NH)-NH-$ ,  $Z^2$  означає  $-O-$ ,  $-CO-$ ,  $-C(OH)R^8$ ,  $-C(=N-OR^8)-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-NR^8$ ,  $-N(COR^8)-$ ,  $-N(CO_2R^9)-$ ,  $-N(SO_2R^9)-$ ,  $-CO-O-$ ,  $-O-CO-$ ,  $-CO-NR^8-$ ,  $-NR^8-CO-$ ,  $-NR^8-CO_2-$ ,  $-NR^8-CO-NH-$ ,  $-NR^8-C(=NH)-NH-$ ,  $-NR^8-SO_2-$  або  $-SO_2-NR^8$ ,

$(CH_2)_m$  та  $(CH_2)_n$  є необов'язково заміщеними від 1 до 5 замісників, вибраних з галогену, необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу та гідрокси, де  $m$  або  $n$  дорівнюють не менше 2, підгрупа  $-CH_2CH_2-$  з  $(CH_2)_m$  та  $(CH_2)_n$  може бути заміненою  $-CH=CH-$  або  $-C\equiv C-$ ,

$R^6$  та  $R^7$  є однаковими або різними, та кожен є атомом водню або  $C_{1-4}$ -алкільною групою, або  $R^6$  та  $R^7$  приєднуються для формування разом із атомом азоту 3-8 членної насиченої або ненасиченої аліфатичної гетероциклічної групи,

$R^8$  бажано є атомом водню або  $C_{1-4}$ -алкілом та  $R^9$  є  $C_{1-4}$ -алкілом.

$R^{2a}$  бажано означає необов'язково заміщену  $C_{1-8}$ -алкільну групу тощо та, наприклад, етил, заміщений по 2 положенню тощо. Замісником необов'язково заміщеної  $C_{1-8}$ -алкільної групи бажано є (g)  $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Q$  вищезгаданої замісникової групи тощо, зокрема, бажано, коли  $m$  дорівнює 0,  $Z^2$  означає  $-NR^8-CO-$  або  $-O-$ , та  $Q$  означає гідрокси, тобто,  $-O-(CH_2)_n-OH$  або  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$  ( $(CH_2)_n$  є необов'язково заміщеним  $C_{1-4}$ -алкілом (наприклад, метилом)) тощо. Зокрема, бажаним є  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$  ( $(CH_2)_n$  є необов'язково заміщеною  $C_{1-4}$ -алкілом (наприклад, метилом)). У цих формулах,  $R^8$  бажано є атомом водню, та  $n$  бажано дорівнює 2. Залишком  $(CH_2)_n$  є  $-CH_2-C(CH_3)_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-$  тощо, та бажано  $-CH_2-C(CH_3)_2-$  тощо.

Замісником необов'язково заміщеної  $C_{1-8}$ -алкільної групи для  $R^{2a}$  бажано є (h)  $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1$ -(необов'язково галогенований  $C_{1-4}$ -алкіл) вищезгаданої замісникової групи тощо, зокрема, бажаним є, коли  $m$  дорівнює 0,  $Z_2$  означає  $-NR^8-CO-$  або  $-O-$ , та  $Z_1$  означає  $-SO_2-$ , тобто,  $-O-(CH_2)_n-$

SO<sub>2</sub>- (необов'язково галогенований С<sub>1-4</sub>-алкіл) або -NR<sup>8</sup>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>- (необов'язково галогенований С<sub>1-4</sub>-алкіл) ((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> є необов'язково заміщеною С<sub>1-4</sub>-алкілом (наприклад, метилом)) тощо. У цих формулах, R<sup>8</sup> бажано є атомом водню, та n бажано дорівнює 1 або 2. Залишком (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> є -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>- тощо. Необов'язково галогенованим С<sub>1-4</sub>-алкільним залишком є, наприклад, метил, трет-бутил тощо.

Замісником необов'язково заміщеної С<sub>1-8</sub>-алкільної групи для R<sup>2a</sup> є, наприклад, -NH-CO-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-OH, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, -NH-CO-CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -NH-CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> тощо, та бажано -NH-CO-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-OH тощо.

Сполукою (Ia) є сполука, де

B<sup>a</sup> означає бензольне кільце, необов'язково заміщене 1 - 4 замісниками, вибраними з галогену, С<sub>1-4</sub>-алкілу, гідрокси-С<sub>1-4</sub>-алкілу та С<sub>1-4</sub>-алкокси;

С<sup>a</sup> є фенільною групою, необов'язково заміщеною 1 - 5 замісниками, вибраними з (i) галогену, (ii) необов'язково галогенованого С<sub>1-4</sub>-алкілу, (iii) гідрокси-С<sub>1-4</sub>-алкілу, (iv) гетероцикліл-С<sub>1-4</sub>-алкілу (бажано, 5-8-членного гетероцикліл-С<sub>1-4</sub>-алкілу, де вказаний 5-8-членний гетероцикл містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та необов'язково окисненого атому сірки, такого як імідазоліл, триазоліл тощо), (v) необов'язково галогенованого С<sub>1-4</sub>-алкокси, (vi) С<sub>1-4</sub>-алкіл-карбонілу, (vii) ціано, (viii) карбамоїлу, який є необов'язково заміщеним С<sub>1-8</sub>-алкілом, та (ix) С<sub>1-4</sub>-алкокси-карбонілу;

R<sup>1a</sup> означає

(i) атом водню,

(ii) ціано групу, або

(iii) С<sub>1-4</sub>-алкільну групу або С<sub>2-4</sub>-алкенільну групу, кожна з яких є необов'язково заміщеною -NR<sup>8</sup>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>

де n дорівнює середньому числу від 1 до 4, R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup> є однаковими або різними, та кожен з них є атомом водню або С<sub>1-4</sub>-алкільною групою, R<sup>8</sup> є атомом водню або С<sub>1-4</sub>-алкільною групою, та де n дорівнює не менше ніж 2, підгрупа -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- з (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> є необов'язково заміщеною -CH=CH-;

R<sup>2a</sup> означає С<sub>1-8</sub>-алкільну групу, С<sub>2-8</sub>-алкенільну групу або С<sub>2-8</sub>-алкінільну групу, кожна з яких є необов'язково заміщеною замісниками, вибраними з

(a) гідрокси,

(b) карбокси,

(c) ціано,

(d) необов'язково галогенованого С<sub>1-4</sub>-алкокси,

(e) -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH,

(f) -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-CO-NH<sub>2</sub>,

(g) -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(необов'язково галогенованого С<sub>1-4</sub>-алкілу),

(h) -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-(необов'язково галогенованого С<sub>1-4</sub> алкілу),

(i) -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-C<sub>6-18</sub>-арилу,

(j) -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH,

(k) -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>8</sup>-CO-С<sub>1-4</sub>-алкілу,

(l) -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>8</sup>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-С<sub>1-4</sub> алкілу,

(m) -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>8</sup>-SO<sub>2</sub>-(необов'язково галогенованого С<sub>1-4</sub> алкілу),

(n) -CO-NR<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH,

(o) -CO-NR<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-(необов'язково галогенованого С<sub>1-4</sub> алкілу),

(p) -CO-NR<sup>8</sup>-O-С<sub>1-4</sub>-алкілу,

(q) -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

(r) -NR<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH,

(s) -NR<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-С<sub>1-4</sub>-алкілу,

(t) -NR<sup>8</sup>-CO-(необов'язково галогенованого С<sub>1-4</sub>-алкілу),

(u) -NR<sup>8</sup>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH,

(v) -NR<sup>8</sup>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CN,

(w) -NR<sup>8</sup>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

(x) -NR<sup>8</sup>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-С<sub>1-4</sub>-алкілу,

(y) -NR<sup>8</sup>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO-(необов'язково галогенованого С<sub>1-4</sub>-алкілу),

(z) -NR<sup>8</sup>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-(необов'язково галогенованого С<sub>1-4</sub>-алкілу),

(aa) -NR<sup>8</sup>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-C<sub>3-8</sub>-циклоалкілу,

(bb) -NR<sup>8</sup>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>8</sup>-SO<sub>2</sub>-С<sub>1-4</sub>-алкілу,

(cc) -NR<sup>8</sup>-CO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-С<sub>1-4</sub>-алкілу,

(dd) -NR<sup>8</sup>-CO-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-С<sub>1-4</sub>-алкілу,

(ee) -NR<sup>8</sup>-CO-NH-O-С<sub>1-4</sub>-алкілу,

(ff) -NR<sup>8</sup>-CO-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-С<sub>1-4</sub>-алкілу,

(gg) -NR<sup>8</sup>-C(=NH)-NH-С<sub>1-4</sub>-алкілу,

(hh) -NR<sup>8</sup>-SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-С<sub>1-4</sub>-алкілу,

(ii) -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH,

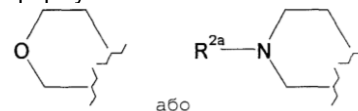
(jj) -SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH,

(kk) -SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, та

(ll) -NR<sup>8</sup>-CO-(необов'язково заміщену гетероциклічну групу) (бажано вказана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атом кисню та необов'язково окисненого атому сірки, який є необов'язково заміщеним замісниками, вибраними з гідрокси, С<sub>1-4</sub>-алкілу, необов'язково окисненого С<sub>1-4</sub>-алкілії, -CO-С<sub>1-4</sub>-алкілу, -CO-O-С<sub>1-4</sub>-алкілу, -CO-NH-С<sub>1-4</sub>-алкілу, -CONH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>-С<sub>1-4</sub>-алкілу, -SO<sub>2</sub>-NH-С<sub>1-4</sub>-алкілу, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> тощо), де n дорівнює середньому числу від 1 до 4, R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup> є однаковими або різними, та кожен з них є атомом водню або С<sub>1-4</sub>-алкільною групою, R<sup>8</sup> є атомом водню або С<sub>1-4</sub>-алкільною групою, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> є необов'язково заміщеною необов'язково галогенованим С<sub>1-4</sub>-алкілом або гідрокси, та де n дорівнює не менше 2, підгрупа -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- з (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> є необов'язково заміщеною -CH=CH-; та

R<sup>3a</sup> є атомом водню або С<sub>1-6</sub>-алкільною групою; або

R<sup>1a</sup> та R<sup>2a</sup> є необов'язково приєднаними для формування



R<sup>2a</sup> та R<sup>3a</sup> є необов'язково приєднаними для формування С<sub>2-4</sub>-алкілену, бажано необов'язково заміщеного іміно групою.

R<sup>8</sup> бажано є атомом водню, метилом, етилом тощо, та більш бажано атомом водню.

R<sup>2a</sup> є С<sub>1-8</sub>-алкільною групою, С<sub>2-8</sub>-алкенільною групою або С<sub>2-8</sub>-алкінільною групою, кожна з яких є необов'язково заміщеною замісниками, вибраними з

(a) гідрокси,

(b) карбокси,

(с) ціано,  
 (d) неонов'язково C<sub>1-4</sub>-алкокси,  
 (e) -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH (де (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> є неонов'язково заміщеним гідрокси),  
 (f) -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-CO-NH<sub>2</sub>,  
 (g) -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(неонов'язково галогенованого C<sub>1-4</sub>-алкілу),  
 (h) -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-(неонов'язково галогенованого C<sub>1-4</sub>-алкілу),  
 (i) -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-C<sub>6-18</sub>-арилу,  
 (j) -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH,  
 (k) -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>8</sup>-CO-C<sub>1-4</sub>-алкілу,  
 (l) -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>8</sup>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкілу,  
 (m) -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>8</sup>-SO<sub>2</sub>-(неонов'язково галогенованого C<sub>1-4</sub>-алкілу),  
 (n) -CO-NR<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH,  
 (o) -CO-NR<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-(неонов'язково галогенованого C<sub>1-4</sub>-алкілу),  
 (p) -CO-NR<sup>8</sup>-O-C<sub>1-4</sub>-алкілу,  
 (q) -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,  
 (r) -NR<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH,  
 (s) -NR<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкілу,  
 (t) -NR<sup>8</sup>-CO-(неонов'язково галогенованого C<sub>1-4</sub>-алкілу),  
 (u) -NR<sup>8</sup>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH (де (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> є неонов'язково заміщеним неонов'язково галогенованим C<sub>1-4</sub>-алкілом або гідрокси),  
 (v) -NR<sup>8</sup>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CN,  
 (w) -NR<sup>8</sup>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> (коли n дорівнює не менше ніж 2, підгрупа -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- з (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> є неонов'язково заміненою -CH=CH-),  
 (x) -NR<sup>8</sup>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-C<sub>1-4</sub>-алкілу,  
 (y) -NR<sup>8</sup>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO-(неонов'язково галогенованого C<sub>1-4</sub>-алкілу),  
 (z) -NR<sup>8</sup>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-(неонов'язково галогенованого C<sub>1-4</sub>-алкілу) (де (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> є неонов'язково заміщеним C<sub>1-4</sub>-алкілом),  
 (aa) -NR<sup>8</sup>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-C<sub>3-8</sub>-циклоалкілу,  
 (bb) -NR<sup>8</sup>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>8</sup>-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкілу,  
 (cc) -NR<sup>8</sup>-CO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкілу,  
 (dd) -NR<sup>8</sup>-CO-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкіл,  
 (ee) -NR<sup>8</sup>-CO-NH-O-C<sub>1-4</sub>-алкілу,  
 (ff) -NR<sup>8</sup>-CO-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-C<sub>1-4</sub>-алкілу,  
 (gg) -NR<sup>8</sup>-C(=NH)-NH-C<sub>1-4</sub>-алкілу,  
 (hh) -NR<sup>8</sup>-SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкілу,  
 (ii) -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH,  
 (jj) -SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH,  
 (kk) -SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, та  
 (ll) -NR<sup>8</sup>-CO-(неонов'язково заміщену гетероциклічну групу) (бажано, вказана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та неонов'язково окисленого атому сірки, які є неонов'язково заміщеними замісниками, вибраними з гідрокси, C<sub>1-4</sub>-алкілу, неонов'язково окисленого C<sub>1-4</sub>-алкілію, -CO-C<sub>1-4</sub>-алкілу, -CO-O-C<sub>1-4</sub>-алкілу, -CO-NH-C<sub>1-4</sub>-алкілу, -CONH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкілу, -SO<sub>2</sub>-NH-C<sub>1-4</sub>-алкілу, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> тощо),

де n є середнім числом від 1 до 4, R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup> є однаковими або різними та кожен є атомом водню або C<sub>1-4</sub>-алкільною групою, та R<sup>8</sup> бажано є атомом водню або C<sub>1-4</sub>-алкільною групою.

R<sup>8</sup> бажано є атомом водню, метилом, етилом, та більш бажано атомом водню.

Окрім цього сполука (Ia) є сполукою, де

V<sup>a</sup> є бензольним кільцем, неонов'язково заміщеним від 1 до 4 замісниками, вибраними з галогену та неонов'язково галогенованого C<sub>1-4</sub>-алкілу;

C<sup>a</sup> є фенільною групою, заміщеною від 1 до 5 замісниками, вибраними з (i) галогену, (ii) неонов'язково галогенованого C<sub>1-4</sub>-алкілу, (iii) гідрокси-C<sub>1-4</sub>-алкілу, (iv) гетероцикліл-C<sub>1-4</sub>-алкілу (бажано, 5-8-членний гетероцикліл-C<sub>1-4</sub>-алкілу, де вказаний 5-8-членний гетероцикл містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та неонов'язково окисленого атому сірки, такого як імідазоліл тощо), (v) неонов'язково галогенованого C<sub>1-4</sub>-алкокси, (vi) ціано та (vii) карбамоїлу, неонов'язково заміщеного C<sub>1-8</sub>-алкілом;

R<sup>1a</sup> є атомом водню;

R<sup>2a</sup> є C<sub>1-8</sub>-алкільною групою, C<sub>2-8</sub>-алкенільною групою або C<sub>2-8</sub>-алкінільною групою, кожна з яких заміщена замісниками, вибраними з

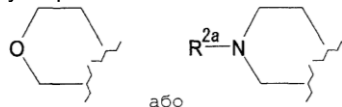
(a) гідрокси,  
 (b) неонов'язково галогенованого C<sub>1-4</sub>-алкокси,  
 (c) -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH,  
 (d) -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-CO-NH<sub>2</sub>,  
 (e) -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-C<sub>1-4</sub>-алкілу,  
 (f) -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-(неонов'язково галогенованого C<sub>1-4</sub>-алкілу),  
 (g) -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-C<sub>6-18</sub>-арилу,  
 (h) -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH,  
 (i) -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>8</sup>-SO<sub>2</sub>-(неонов'язково галогенованого C<sub>1-4</sub>-алкілу),  
 (j) -CO-NR<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH,  
 (k) -CO-NR<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-(неонов'язково галогенованого C<sub>1-4</sub>-алкілу),  
 (l) -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,  
 (m) -NR<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH,  
 (n) -NR<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкілу,  
 (o) -NR<sup>8</sup>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH,  
 (p) -NR<sup>8</sup>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-C<sub>1-4</sub>-алкілу,  
 (q) -NR<sup>8</sup>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO-(неонов'язково галогенованого C<sub>1-4</sub>-алкілу),  
 (r) -NR<sup>8</sup>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-(неонов'язково галогенованого C<sub>1-4</sub>-алкілу),  
 (s) -NR<sup>8</sup>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-C<sub>3-8</sub>-циклоалкілу,  
 (t) -NR<sup>8</sup>-CO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкілу,  
 (u) -NR<sup>8</sup>-CO-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкілу,  
 (v) -NR<sup>8</sup>-SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкілу,  
 (w) -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH,  
 (x) -SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH,  
 (y) -SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, та  
 (z) -NR<sup>8</sup>-CO-(неонов'язково заміщеної гетероциклічної групи) (бажано, вказана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та неонов'язково окисленого атому сірки, яка неонов'язково заміщена замісниками, вибраними з гідрокси, C<sub>1-4</sub>-алкілу, неонов'язково окисленого C<sub>1-4</sub>-алкілію, -CO-C<sub>1-4</sub>-алкілу, -CO-NH-C<sub>1-4</sub>-алкілу, -CONH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкілу, -SO<sub>2</sub>-NH-C<sub>1-4</sub>-алкілу, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> тощо),

де n дорівнює середньому числу від 1 до 4, R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup> є однаковими або різними та кожен є атомом водню або C<sub>1-4</sub>-алкільною групою, R<sup>8</sup> є атомом

водню або  $C_{1-4}$ -алкільною групою, та  $(CH_2)_n$  є неонов'язково заміщеним  $C_{1-4}$ -алкілом або гідрокси;

$R^{3a}$  є атомом водню або  $C_{1-6}$ -алкільною групою; або

$R^{1a}$  та  $R^{2a}$  є неонов'язково приєднаними для утворення



та  $R^{2a}$  та  $R^{3a}$  бажано є неонов'язково приєднаними для утворення  $C_{2-4}$ -алкілену.

Серед цих,  $R^{2a}$  є  $C_{1-8}$ -алкільною групою,  $C_{2-8}$ -алкенільною групою або  $C_{2-8}$ -алкінільною групою (зокрема,  $C_{1-8}$ -алкільною групою), кожна з яких заміщена замісниками, вибраними з

- гідрокси,
- неонов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкокси,
- $-O-(CH_2)_n-OH$  (де  $(CH_2)_n$  є неонов'язково заміщеним гідрокси),
- $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$ ,
- $-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ -алкілу,
- $-O-(CH_2)_n-SO_2$ - (неонов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),
- $-O-(CH_2)_n-SO_2-C_{6-18}$ -арилу,
- $-O-(CH_2)_n-SO_2-(CH_2)_n-OH$ ,
- $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2$ - (неонов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),
- $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$ ,
- $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2$ - (неонов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),
- $-NR^6R^7$ ,
- $-NR^8-(CH_2)_n-OH$ ,
- $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,
- $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$  (де  $(CH_2)_n$  є неонов'язково заміщеною  $C_{1-4}$ -алкілом),
- $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ -алкілу,
- $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2$ - (неонов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),
- $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2$ - (неонов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу) (де  $(CH_2)_n$  є неонов'язково заміщеною  $C_{1-4}$ -алкілом),
- $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{3-8}$ -циклоалкілу,
- $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,
- $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,
- $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,
- $-S-(CH_2)_n-OH$ ,
- $-SO-(CH_2)_n-OH$ ,
- $-SO_2-(CH_2)_n-OH$ , та
- $-NR^8-CO$ - (неонов'язково заміщеної гетероциклічної групи) (бажано, вказана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та неонов'язково окисленого атому сірки, яка є неонов'язково заміщеною замісниками, вибраними з гідрокси,  $C_{1-4}$ -алкілу, неонов'язково окисленого  $C_{1-4}$ -алкілію,  $-CO-C_{1-4}$ -алкілу,  $-CO-NH-C_{1-4}$ -алкілу,  $-CONH_2$ ,  $-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,  $-SO_2-NH-C_{1-4}$ -алкілу,  $-SO_2NH_2$  тощо),

де  $n$  є середнім числом від 1 до 4,  $R^6$  та  $R^7$  є однаковими або різними, та кожен є атомом водню або  $C_{1-4}$ -алкільною групою,  $R^8$  бажано є атомом водню або  $C_{1-4}$ -алкільною групою.

$R^{2a}$  є (i)  $C_{5-8}$ -алкільною групою, заміщеною гідрокси,

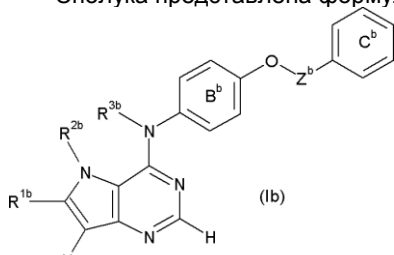
(ii)  $C_{1-8}$ -алкільною групою, заміщеною замісниками, вибраними з

- галогенованого  $C_{1-4}$ -алкокси,
  - $-O-(CH_2)_n-OH$ ,
  - $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$ ,
  - $-O-(CH_2)_n-O$ - (неонов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),
  - $-O-(CH_2)_n-SO_2$ - (неонов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),
  - $-O-(CH_2)_n-SO_2-C_{6-18}$ -арилу,
  - $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2$ - (неонов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),
  - $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$ ,
  - $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2$ - (неонов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),
  - $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,
  - $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$ ,
  - $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ -алкілу,
  - $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2$ - (неонов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),
  - $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2$ - (неонов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),
  - $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{3-8}$ -циклоалкілу,
  - $-NR^8-CO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,
  - $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,
  - $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,
  - $-S-(CH_2)_n-OH$ ,
  - $-SO-(CH_2)_n-OH$ ,
  - $-SO_2-(CH_2)_n-OH$ , та
  - $-NR^8-CO$ - (неонов'язково заміщеної гетероциклічної групи) (бажано, вказана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та неонов'язково окисленого атому сірки, яка є неонов'язково заміщеною замісниками, вибраними з гідрокси,  $C_{1-4}$ -алкілу, неонов'язково окисленого  $C_{1-4}$ -алкілію,  $-CO-C_{1-4}$ -алкілу,  $-CO-NH-C_{1-4}$ -алкілу,  $-CONH_2$ ,  $-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,  $-SO_2-NH-C_{1-4}$ -алкілу,  $-SO_2NH_2$  тощо),
- де  $n$  є середнім числом від 1 до 4,  $R^8$  є атомом водню або  $C_{1-4}$ -алкільною групою, та  $(CH_2)_n$  є неонов'язково заміщеною  $C_{1-4}$ -алкілом або гідрокси,
- (iii)  $C_{2-8}$ -алкенільна група є неонов'язково заміщеною гідрокси, або
- (iv)  $C_{2-8}$ -алкінільна група бажано є неонов'язково заміщеною гідрокси, та
- $R^{2a}$  бажано є (i)  $C_{5-8}$ -алкільною групою, заміщеною гідрокси,
- (ii)  $C_{1-8}$ -алкіліна група є заміщеною замісниками, вибраними з
- галогенованого  $C_{1-4}$ -алкокси,
  - $-O-(CH_2)_n-OH$  (де  $(CH_2)_n$  є неонов'язково заміщеною гідрокси),
  - $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$ ,
  - $-O-(CH_2)_n-O$ - (неонов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),
  - $-O-(CH_2)_n-SO_2$ - (неонов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),
  - $-O-(CH_2)_n-SO_2-C_{6-18}$  aryl,
  - $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2$ - (неонов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),
  - $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$ ,

- (i)  $-\text{CO}-\text{NR}^8-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-$  (необов'язково галогенованого  $\text{C}_{1-4}$ -алкілу),  
 (j)  $-\text{NR}^8-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$  алкіл,  
 (k)  $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$  (де  $(\text{CH}_2)_n$  є необов'язково заміщеною  $\text{C}_{1-4}$ -алкілом),  
 (l)  $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -алкілу,  
 (m)  $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}-$  (необов'язково галогенованого  $\text{C}_{1-4}$ -алкілу),  
 (n)  $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-$  (необов'язково галогенованого  $\text{C}_{1-4}$ -алкілу) (де  $(\text{CH}_2)_n$  є необов'язково заміщеною  $\text{C}_{1-4}$ -алкілом),  
 (o)  $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{C}_{3-8}$ -циклоалкілу,  
 (p)  $-\text{NR}^8-\text{CO}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ -алкілу,  
 (q)  $-\text{NR}^8-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ -алкілу,  
 (r)  $-\text{NR}^8-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ -алкілу,  
 (s)  $-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ ,  
 (t)  $-\text{SO}-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ ,  
 (u)  $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ , та  
 (v)  $-\text{NR}^8-\text{CO}-$  (необов'язково заміщеної гетероциклічної групи) (бажано, вказана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та необов'язково окисленого атому сірки, яка є необов'язково заміщеною замісниками, вибраними з гідрокси,  $\text{C}_{1-4}$ -алкілу, необов'язково окисленого  $\text{C}_{1-4}$ -алкілію,  $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ -алкілу,  $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ -алкілу,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ -алкілу,  $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ -алкілу,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  тощо),  
 де  $n$  є середнім числом від 1 до 4, та  $\text{R}^8$  є атомом водню або  $\text{C}_{1-4}$ -алкільною групою,  
 (iii)  $\text{C}_{2-8}$ -алкенільна група є необов'язково заміщеною гідрокси, або  
 (iv)  $\text{C}_{2-8}$ -алкінільна група бажано є необов'язково заміщеною гідрокси, та  $\text{R}^8$  бажано є атомом водню, метилом, етилом тощо, та бажано атомом водню.

[Сполука (Ib)]

Сполука представлена формулою:



де  $\text{R}^{1b}$  є атомом водню або необов'язково заміщеною групою, приєднаною через атом вуглецю, атом азоту або атом кисню,

$\text{R}^{2b}$  є необов'язково заміщеною групою, приєднаною через атом вуглецю або атом сірки, або

$\text{R}^{1b}$  та  $\text{R}^{2b}$ , або  $\text{R}^{2b}$  та  $\text{R}^{3b}$  є необов'язково приєднаними для формування необов'язково заміщеної кільцевої структури,

$\text{R}^{3b}$  є атомом водню або необов'язково заміщеною аліфатичною вуглеводневою групою, або  $\text{R}^{3b}$  є необов'язково приєднаним до атому вуглецю сусідньої фенільної групи для формування необов'язково заміщеної кільцевої структури,

$\text{B}^b$  є необов'язково заміщеним бензольним кільцем,  $\text{C}^b$  є необов'язково заміщеною  $\text{C}_{6-18}$ -арильною групою, та

$\text{Z}^b$  є необов'язково заміщеною  $\text{C}_{1-3}$ -алкіленовою групою.

“Необов'язково заміщеною групою, приєднаною через атом вуглецю, атом азоту або атом кисню” для  $\text{R}^{1b}$  є групи подібні до “необов'язково заміщеної групи приєднаної через атом вуглецю, атом азоту або атом кисню” для  $\text{R}^1$ .

$\text{R}^{1b}$  бажано є атомом водню.

“Необов'язково заміщеною групою, приєднаною через атом вуглецю або атом сірки” для  $\text{R}^{2b}$  є групи, подібні до “необов'язково заміщеної групи, приєднаної через атом вуглецю або атом сірки” для  $\text{R}^2$ .

“Необов'язково заміщеною кільцевою структурою” зформованою  $\text{R}^{1b}$  та  $\text{R}^{2b}$ , або  $\text{R}^{2b}$  та  $\text{R}^{3b}$  приєднаними один до одного є структури подібні до “необов'язково заміщеної кільцевої структури” зформованої  $\text{R}^1$  та  $\text{R}^2$ , або  $\text{R}^2$  та  $\text{R}^3$  приєднаними один до одного.

“Необов'язково заміщеною аліфатичною вуглеводневою групою” для  $\text{R}^{3b}$ , є групи подібні до “необов'язково заміщеної аліфатичної вуглеводневої групи” для  $\text{R}^3$ .

“Необов'язково заміщеною кільцевою структурою”, зформованою  $\text{R}^{3b}$  та атомом вуглецю сусідньої фенільної групи, є структури подібні до “необов'язково заміщеної кільцевої структури”, зформованої  $\text{R}^3$  та атомом вуглецю сусідньої фенільної групи.

$\text{R}^{3b}$  бажано є атомом водню.

“Необов'язково заміщеним бензольним кільцем” для  $\text{B}^b$  є подібні до “необов'язково заміщеного бензольного кільця” для  $\text{B}^a$ .

Замісником “необов'язково заміщеного бензольного кільця” для  $\text{B}^b$  бажано є галоген тощо та, наприклад, хлор тощо, та бажано галоген (наприклад, хлор).  $\text{B}^b$  є бензольним кільцем, де у 1-му положенні кільця знаходиться атом вуглецю, приєднаний до N та у 3-му положенні він заміщений хлором тощо.

“Необов'язково заміщеною  $\text{C}_{6-18}$ -арильною групою” для  $\text{C}^b$  є групи, подібні до “необов'язково заміщеної  $\text{C}_{6-18}$ -арильної групи” для  $\text{C}^a$ . “ $\text{C}_{6-18}$ -арильною групою” “необов'язково заміщеної  $\text{C}_{6-18}$ -арильної групи” для  $\text{C}^b$  бажано є феніл.

Замісником “необов'язково заміщеної  $\text{C}_{6-18}$ -арильної групи” для  $\text{C}^b$  є галоген тощо та, наприклад, фтор тощо, та бажано галоген (наприклад, фтор).

$\text{C}^b$  означає, наприклад, 3-фторфеніл тощо.

“ $\text{C}_{1-3}$ -алкіленовою групою” “необов'язково заміщеної  $\text{C}_{1-3}$ -алкіленової групи” для  $\text{Z}^b$  є метилен, етилен, триметилен та пропілен. Серед них бажаним є метилен.

“Замісником” “необов'язково заміщеної  $\text{C}_{1-3}$ -алкіленової групи” для  $\text{Z}^b$  є 1 - 3 замісники, вибрані з галогену, гідрокси,  $\text{C}_{1-4}$ -алкокси,  $\text{C}_{1-4}$ -алкілкарбонілу, карбокси,  $\text{C}_{1-4}$ -алкокси-карбонілу, ціано, карбамоїлу, сульфамілу, нітро, аміно,  $\text{C}_{1-4}$ -алкілкарбоніламіну,  $\text{C}_{1-4}$ -алкокси-карбоніламіну та  $\text{C}_{1-4}$ -алкілсульфоніламіну.

$\text{R}^{2b}$  означає  $\text{C}_{1-8}$ -алкільну групу,  $\text{C}_{2-8}$ -алкенільну групу,  $\text{C}_{2-8}$ -алкінільну групу, карбамоїльну групу,  $\text{C}_{1-8}$ -алкілкарбонільну групу,  $\text{C}_{1-8}$ -алкілсульфонільну групу,  $\text{C}_{3-8}$ -циклоалкільну групу,  $\text{C}_{6-18}$ -арильну групу,  $\text{C}_{6-18}$ -арил- $\text{C}_{1-4}$ -алкільну групу,  $\text{C}_{6-18}$ -арил-карбонільну групу,  $\text{C}_{6-18}$ -арил- $\text{C}_{1-4}$ -алкіл-

карбонільну групу,  $C_{6-18}$ -арил-сульфонільну групу, гетероциклічну групу, гетероцикліл- $C_{1-4}$ -алкільну групу, гетероцикліл-карбонільну групу або гетероцикліл- $C_{1-4}$ -алкіль-карбонільну групу, кожна з яких є необов'язково заміщеною від 1 до 5 замісниками, вибраними з

- (a) галогену,
  - (b) оксо,
  - (c) необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу,
  - (d)  $-(CH_2)_m-Q$ ,
  - (e)  $-(CH_2)_m-Z^1$ -(необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),
  - (f)  $-(CH_2)_m-Z^1-C_{3-8}$ -циклоалкілу,
  - (g)  $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Q$ ,
  - (h)  $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1$ -(необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),
  - (i)  $-(CH_2)_m-Z^1-(CH_2)_n-Z^1-C_{3-8}$ -циклоалкілу,
  - (j)  $-(CH_2)_m-Z^1$ -(необов'язково заміщеної гетероциклічної групи) (бажано, вказана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та необов'язково окисленого атому сірки),
  - (k)  $-(CH_2)_m-Z^2-C_{1-4}$ -алкокси, та
  - (l)  $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-C_{1-4}$ -алкілу
- де  $m$  є середнім числом від 0 до 4,  $n$  є середнім числом від 1 до 4,

$Q$  означає гідрокси, карбокси, ціано, нітро,  $-NR^6R^7$ ,  $-CONR^6R^7$ ,  $-OCONH_2$  або  $-SO_2NR^6R^7$ ,  $Z^1$  означає  $-O-$ ,  $-CO-$ ,  $-C(OH)R^8$ ,  $-C(=N-OR^8)-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-N(COR^8)-$ ,  $-N(CO_2R^9)-$ ,  $-N(SO_2R^9)-$ ,  $-CO-O-$ ,  $-O-CO-$ ,  $-CO-NR^8$ ,  $-NR^8-CO-$ ,  $-NR^8-CO_2-$ ,  $-NR^8-CO-NH-$ ,  $-NR^8-SO_2-$ , або  $-NR^8-C(=NH)-NH-$ ,  $Z^2$  означає  $-O-$ ,  $-CO-$ ,  $-C(OH)R^8$ ,  $-C(=N-OR^8)-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-NR^8$ ,  $-N(COR^8)-$ ,  $-N(CO_2R^9)-$ ,  $-N(SO_2R^9)-$ ,  $-CO-O-$ ,  $-O-CO-$ ,  $-CO-NR^8$ ,  $-NR^8-CO-$ ,  $-NR^8-CO_2-$ ,  $-NR^8-CO-NH-$ ,  $-NR^8-C(=NH)-NH-$ ,  $-NR^8-SO_2-$ , або  $-SO_2-NR^8$ ,

$(CH_2)_m$  та  $(CH_2)_n$  є необов'язково заміщеними від 1 до 5 замісниками, вибраними з галогену, необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу та гідрокси, та коли  $m$  або  $n$  дорівнюють не менше ніж 2, підгрупа  $-CH_2CH_2-$  з  $(CH_2)_m$  та  $(CH_2)_n$  є необов'язково заміщеною  $-CH=CH-$  або  $-C\equiv C-$ ,

$R^6$  та  $R^7$  є однаковими або різними та кожен є атомом водню або  $C_{1-4}$ -алкільною групою, або  $R^6$  та  $R^7$  приєднані для утворення разом з атомом азоту 3-8-членної насиченої або ненасиченої аліфатичної гетероциклічної групи,

$R^8$  є атомом водню або  $C_{1-4}$ -алкілом, та  $R^9$  бажано є  $C_{1-4}$ -алкілом.

$R^{2b}$  бажано є необов'язково заміщеною  $C_{1-8}$ -алкільною групою тощо, та, наприклад, етилом заміщеним по 2-положенню тощо. Замісником необов'язково заміщеної  $C_{1-8}$ -алкільної групи бажано є (g)  $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Q$  вищезгаданої замісничкової групи тощо, та зокрема, коли  $m$  дорівнює 0,  $Z^2$  означає  $-O-$ , та  $Q$  означає гідроксил, тобто бажано  $-O-(CH_2)_n-OH$  тощо. У формулі  $n$  бажано дорівнює 2.

Замісником необов'язково заміщеної  $C_{1-8}$ -алкільної групи для  $R^{2b}$  є, наприклад,  $-O-CH_2-CH_2-OH$  тощо.

Сполукою (Ib) є сполука, де

$B^b$  означає бензольне кільце необов'язково заміщене галогеном;

$C^b$  є фенільною групою необов'язково заміщеною 1 - 5 замісниками, вибраними з галогену, необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу та ціано;

$R^{1b}$  означає (i) атом водню, або

(ii)  $C_{2-4}$ -алкільною групою необов'язково заміщеною гідрокси;

$R^{2b}$  означає

(i)  $C_{1-8}$ -алкільну групу необов'язково заміщену замісниками, вибраними з

- (a) галогену,
- (b) гідрокси,
- (c)  $C_{1-4}$ -алкокси,
- (d)  $-O-(CH_2)_n-OH$ ,
- (e)  $-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ -алкілу,
- (f)  $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$ ,
- (g)  $-NR^6R^7$ , та
- (h)  $-NR^8-(CH_2)_n-OH$ ,

де  $n$  є середнім числом від 1 до 4,  $R^6$  та  $R^7$  є однаковими або різними та кожен є атомом водню або  $C_{1-4}$ -алкільною групою, та  $R^8$  є атомом водню або  $C_{1-4}$ -алкільною групою,

(ii)  $C_{6-18}$ -арил- $C_{1-4}$ -алкільної групи, необов'язково заміщеної замісниками вибраними з

(a)  $C_{1-4}$ -алкілу, який необов'язково містить гідрокси,

(b) карбокси,

(c)  $C_{1-4}$ -алкокси-карбонілу,

(d) 5-8-членного гетероцикліл-карбонілу, який містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та атому сірки, який необов'язково має замісники, вибрані з гідрокси та  $C_{1-4}$ -алкілу, та

(e)  $C_{1-4}$ -алкіл-карбамоїлу, який необов'язково містить замісники, вибрані з гідрокси та карбамоїлу,

(iii)  $C_{6-18}$ -арил-карбонільної групи, необов'язково заміщеної  $C_{1-4}$ -алкокси,

(iv)  $C_{6-18}$ -арил-сульфонільної групи, необов'язково заміщеної  $C_{1-4}$ -алкокси, або

(v) 5-8-членної гетероцикліл- $C_{1-4}$ -алкільної групи, яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та атому сірки, яка є необов'язково заміщеною замісниками, вибраними з

(a) карбокси, та

(b)  $C_{1-4}$ -алкокси-карбонілу;

$R^{3b}$  є атомом водню або  $C_{1-6}$ -алкільною групою; або

$R^{2b}$  та  $R^{3b}$  є необов'язково приєднаними для утворення  $C_{2-4}$ -алкілену; та

$Z^b$  бажано є  $C_{1-3}$ -алкіленовою групою.

Окрім цього сполукою (Ib) є сполука, де

$B^b$  є бензольним кільцем, необов'язково заміщеним галогеном;

$C^b$  є фенільною групою, необов'язково заміщеною від 1 до 5 замісниками, вибраними з галогену та необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу;

$R^{1b}$  означає атом водню;

$R^{2b}$  є  $C_{1-8}$ -алкільною групою, необов'язково заміщеною замісниками, вибраними з

- (a) гідрокси,
- (b)  $-O-(CH_2)_n-OH$ ,
- (c)  $-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ -алкілу,
- (d)  $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$ ,

(e)  $-NR^6R^7$ , та

(f)  $-NR^8-(CH_2)_n-OH$ ,

де  $n$  є середнім числом від 1 до 4,  $R^6$  та  $R^7$  є однаковими або різними та кожен є атомом водню або  $C_{1-4}$ -алкільною групою, та  $R^8$  є атомом водню або  $C_{1-4}$ -алкільною групою;

$R^{3b}$  є атомом водню або  $C_{1-6}$ -алкільною групою; та

$Z^b$  бажано є  $C_{1-3}$ -алкіленовою групою.

Зокрема, сполукою (Ib) є сполука, де

$B^b$  є бензольним кільцем, необов'язково заміщеним галогеном;

$C^b$  є фенільною групою, необов'язково заміщеною від 1 до 5 замісниками, вибраними з галогену та необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу;

$R^{1b}$  є атомом водню;

$R^{2b}$  є  $C_{1-8}$ -алкільною групою, заміщеною замісниками, вибраними з

(a)  $-O-(CH_2)_n-OH$ ,

(b)  $-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ -алкілу, та

(c)  $-CO-NR^6-(CH_2)_n-OH$ ,

де  $n$  є середнім числом від 1 до 4, та  $R^8$  є атомом водню або  $C_{1-4}$ -алкільною групою;

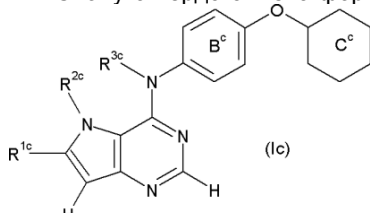
$R^{3b}$  є атомом водню або  $C_{1-6}$ -алкільною групою; та

$Z^b$  бажано є метиленовою групою.

$R^8$  бажано є атомом водню, метилом, етилом тощо, та більш бажано атомом водню.

[Сполука (Ic)]

Сполука представлена формулою:



де  $R^{1c}$  є атомом водню або необов'язково заміщеною групою, приєднаною через атом вуглецю, атом азоту або атом кисню,

$R^{2c}$  є необов'язково заміщеною групою, приєднаною через атом вуглецю або атом сірки, або

$R^{1c}$  та  $R^{2c}$ , або  $R^{2c}$  та  $R^{3c}$  є необов'язково приєднаними для формування необов'язково заміщеної кільцевої структури,

$R^{3c}$  є атомом водню або необов'язково заміщеною аліфатичною вуглеводневою групою, або  $R^{3c}$  є необов'язково приєднаним до атому вуглецю сусідньої фенільної групи для формування необов'язково заміщеної кільцевої структури,

$B^c$  є необов'язково заміщеним бензольним кільцем, та  $C^c$  є необов'язково заміщеною гетероциклічною групою.

"Необов'язково заміщеною групою, приєднаною через атом вуглецю, атом азоту або атом кисню" для  $R^{1c}$  є групи, подібні до "необов'язково заміщеної групи, приєднаної через атом вуглецю, атом азоту або атом кисню" для  $R^1$ .

"Необов'язково заміщеною групою, приєднаною через атом вуглецю або атом сірки" для  $R^{2c}$  є групи, подібні до "необов'язково заміщеної групи, приєднаної через атом вуглецю або атом сірки" для  $R^2$ .

"Необов'язково заміщеною кільцевою структурою" зформованою  $R^{1c}$  та  $R^{2c}$ , або  $R^{2c}$  та  $R^{3c}$  приєднаними один до одного, є подібні до "необов'язково заміщеної кільцевої структури", сформованої  $R^1$  та  $R^2$ , або  $R^2$  та  $R^3$  приєднаними один до одного.

"Необов'язково заміщеною аліфатичною вуглеводневою групою" для  $R^{3c}$  є групи, подібні до "необов'язково заміщеної аліфатичної вуглеводневої групи" для  $R^3$ .

"Необов'язково заміщеною кільцевою структурою" сформованою  $R^{3c}$  та атомом вуглецю сусідньої фенільної групи, є структури, подібні до "необов'язково заміщеної кільцевої структури", утвореної  $R^3$  та атомом вуглецю сусідньої фенільної групи.

"Необов'язково заміщеним бензольним кільцем" для  $B^c$  є подібні до "необов'язково заміщеного бензольного кільця" для  $B^a$ .

"Гетероциклічною групою" "необов'язково заміщеної гетероциклічної групи" для  $C^c$  є вищезгадана "гетероциклічна група", та більш бажано є 5-8-членна гетероциклічна група, яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та необов'язково окисленого атому сірки. Особливо 5-6-членні ароматичні моноциклічні гетероциклічні групи, такі як фурильна, тієнільна, піролільна, оксазолільна, ізоксазолільна, тiazолільна, іzотiazолільна, іmідазолільна, піразолільна, 1,2,3-оксадіазолільна, 1,2,4-оксадіазолільна, 1,3,4-оксадіазолільна, фуразанільна, 1,2,3-тіадіазолільна, 1,2,4-тіадіазолільна, 1,3,4-тіадіазолільна, 1,2,3-тріазолільна, 1,2,4-тріазолільна, тетразолільна, піридинільна, піридазинільна, піримідинільна, піразинільна, тріазинільна тощо, 3-8-членні (бажано 5- або 6-членні) насичені або ненасичені (бажано насичені) аліфатичні гетероциклічні групи, такі як оксиранільна, азетидинільна, оксетанільна, тіетанільна, піролідинільна, тетрагідрофурильна, тіоланільна, піперидильна, тетрагідропіранільна, морфолінільна, тіомофолінільна, піперазинільна, дигідро-1,2,4-оксадіазолільна тощо, та особливо бажаними є піридинільна, піримідинільна, піперидильна (особливо, 4-піперидильна) тощо.

"Замісником" "необов'язково заміщеної гетероциклічної групи" для  $C^c$  є замісник, подібний до "заміснику" "необов'язково заміщеної  $C_{6-18}$ -арильної групи" для  $C^a$ .

$R^{2c}$  є  $C_{1-8}$ -алкільною групою,  $C_{2-8}$ -алкенільною групою,  $C_{2-8}$ -алкінільною групою, карбамоїльною групою,  $C_{1-8}$ -алкіл-карбонільною групою,  $C_{1-8}$ -алкіл-сульфонільною групою,  $C_{3-8}$ -циклоалкільною групою,  $C_{6-18}$ -арильною групою,  $C_{6-18}$ -арил- $C_{1-4}$ -алкільною групою,  $C_{6-18}$ -арил-карбонільною групою,  $C_{6-18}$ -арил- $C_{1-4}$ -алкіл-карбонільною групою,  $C_{6-18}$ -арил-сульфонільною групою, гетероциклічною групою, гетероцикліл- $C_{1-4}$ -алкільною групою, гетероцикліл-карбонільною групою або гетероцикліл- $C_{1-4}$ -алкіл-карбонільною групою, кожна з яких є необов'язково заміщеною від 1 до 5 замісниками, вибраними з групи, яка складається з

(a) галогену,

(b) оксо,

(c) необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу,



- (d)  $-(CH_2)_m-Q$ ,  
 (e)  $-(CH_2)_m-Z^1$ -(необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),  
 (f)  $-(CH_2)_m-Z^1-C_{3-8}$ -циклоалкілу,  
 (g)  $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Q$ ,  
 (h)  $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1$ -(необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),  
 (i)  $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-C_{3-8}$ -циклоалкілу,  
 (j)  $-(CH_2)_m-Z^1$ -(необов'язково заміщеної гетероциклічної групи) (бажано, вказана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та необов'язково окисленого атому сірки),  
 (k)  $-(CH_2)_m-Z^2-C_{1-4}$ -алкокси, та  
 (l)  $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-(CH_2)_n-Z^1-C_{1-4}$ -алкілу  
 де m є середнім числом від 0 до 4, n є середнім числом від 1 до 4,

Q означає гідрокси, карбокси, ціано, нітро,  $-NR^6R^7$ ,  $-CONR^6R^7$  або  $-SO_2NR^6R^7$ ,  
 $Z^1$  означає  $-O-$ ,  $-CO-$ ,  $-C(OH)R^8$ ,  $-C(=N-OR^8)-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-N(COR^8)-$ ,  $-N(CO_2R^9)-$ ,  $-N(SO_2R^9)-$ ,  $-CO-O-$ ,  $-O-CO-$ ,  $-CO-NR^8-$ ,  $-NR^8-CO-$ ,  $-NR^8-CO_2-$ ,  $-NR^8-CO-NH-$ ,  $-NR^8-SO_2-$  або  $-NR^8-C(=NH)-NH-$ ,  
 $Z^2$  означає  $-O-$ ,  $-CO-$ ,  $-C(OH)R^8$ ,  $-C(=N-OR^8)-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-NR^8-$ ,  $-N(COR^8)-$ ,  $-N(CO_2R^9)-$ ,  $-N(SO_2R^9)-$ ,  $-CO-O-$ ,  $-O-CO-$ ,  $-CO-NR^8-$ ,  $-NR^8-CO-$ ,  $-NR^8-CO_2-$ ,  $-NR^8-CO-NH-$ ,  $-NR^8-C(=NH)-NH-$ ,  $-NR^8-SO_2-$  або  $-SO_2-NR^8-$ ,

$(CH_2)_m$  та  $(CH_2)_n$  є необов'язково заміщеними від 1 до 5 замісниками, вибраними з галогену, необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу та гідрокси, та коли m або n дорівнює не менше ніж 2, пігрупа  $-CH_2CH_2-$  з  $(CH_2)_m$  та  $(CH_2)_n$  є необов'язково заміщеною  $-CH=CH-$ ,

$R^6$  та  $R^7$  є однаковими або різними та кожен є атомом водню або  $C_{1-4}$ -алкільною групою, або  $R^6$  та  $R^7$  приєднані для утворення разом із атомом азоту 3-8-членної насиченої або ненасиченої аліфатичної гетероциклічної групи,

$R^8$  бажано є атомом водню або  $C_{1-4}$ -алкілом, та  $R^9$  є  $C_{1-4}$ -алкілом.

Сполукою (Ic) є сполука де

$V^c$  є бензольним кільцем необов'язково заміщеним від 1 до 4 замісниками, вибраними з галогену та необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу;

$C^c$  є 5-8-членною гетероциклічною групою, яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та атому сірки (наприклад, піридил, піримідил, 4-піперидил), яка є необов'язково заміщеною від 1 до 5 замісниками, вибраними з

- (i) галогену,  
 (ii)  $C_{1-4}$ -алкілу,  
 (iii)  $C_{1-4}$ -алкіл-карбонілу,  
 (iv) необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкокси-карбонілу,

- (v)  $C_{3-8}$ -циклоалкіл-карбонілу, та  
 (vi) карбамойльної групи, необов'язково заміщеної замісниками, вибраними з

- (a) необов'язково галогенованого  $C_{1-8}$ -алкілу,  
 (b)  $C_{3-8}$ -циклоалкілу, та  
 (c)  $C_{6-18}$ -арилу, необов'язково заміщеного замісниками, вибраними з галогену,  $C_{1-4}$ -алкілу та  $C_{1-4}$ -алкокси;

$R^{1c}$  означає (i) атом водню,

(ii)  $C_{2-4}$ -алкенільної групи, необов'язково заміщеної гідрокси, або (iii) 5-8-членної гетероциклічної групи, яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та атому сірки;

$R^{2c}$  є

(i)  $C_{1-4}$ -алкільною групою необов'язково заміщеною замісниками, вибраними з

- (a) галогену,  
 (b) гідрокси,  
 (c)  $C_{1-4}$ -алкокси,  
 (d) карбокси,  
 (e)  $C_{1-4}$ -алкокси-карбонілу,  
 (f)  $-O-(CH_2)_n-OH$ ,  
 (g)  $-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ -алкілу,  
 (h)  $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$ , та  
 (i)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу

де n є середнім числом від 1 до 4, та  $R^8$  є атомом водню або  $C_{1-4}$ -алкільною групою, або

(ii)  $C_{6-18}$ -арил- $C_{1-4}$ -алкільною групою, необов'язково заміщеною  $C_{1-4}$ -алкілом, який необов'язково містить гідрокси; та

$R^{3c}$  є атомом водню або  $C_{1-6}$ -алкільною групою; або

$R^{2c}$  та  $R^{3c}$  бажано є необов'язково приєднаними для утворення  $C_{2-4}$ -алкілену.

Окрім цього сполука (Ic) є сполукою де

$V^c$  є бензольним кільцем, необов'язково заміщеним від 1 до 4 замісниками, вибраними з галогену та  $C_{1-4}$ -алкілу;

$C^c$  є 5-8-членною гетероциклічною групою, яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та атому сірки, яка є необов'язково заміщеною від 1 до 5 замісниками, вибраними з

- (i)  $C_{1-4}$ -алкілу,  
 (ii)  $C_{1-4}$ -алкіл-карбонілу,  
 (iii) необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкокси-карбонілу,  
 (iv)  $C_{3-8}$ -циклоалкіл-карбонілу, та  
 (v) карбамойльної групи, необов'язково заміщеної замісниками, вибраними з

- (a) необов'язково галогенованого  $C_{1-8}$ -алкілу,  
 (b)  $C_{3-8}$ -циклоалкілу, та  
 (c)  $C_{6-18}$ -арилу, необов'язково заміщеного галогеном;

$R^{1c}$  є атомом водню;

$R^{2c}$  є  $C_{1-4}$ -алкільною групою, необов'язково заміщеною замісниками, вибраними з

- (a) гідрокси,  
 (b)  $C_{1-4}$ -алкокси,  
 (c)  $-O-(CH_2)_n-OH$ ,  
 (d)  $-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ -алкілу, та  
 (e)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу

де n є середнім числом від 1 до 4, та  $R^8$  є атомом водню або  $C_{1-4}$ -алкільною групою; та

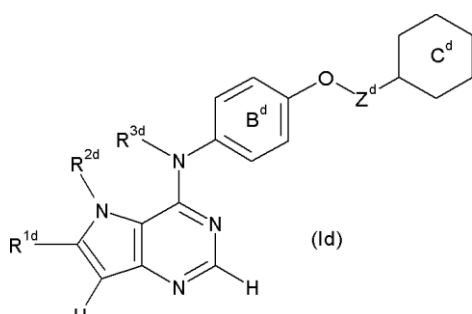
$R^{3c}$  бажано є атомом водню або  $C_{1-6}$ -алкільною групою, зокрема, сполука де  $R^{2c}$  є  $C_{1-4}$ -алкільною групою, необов'язково заміщеною замісниками, вибраними з

- (a)  $-O-(CH_2)_n-OH$ , та  
 (b)  $-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ -алкілу,

де n бажано є середнім числом від 1 до 4.

[Сполука (Id)]

Сполука, пердставлена формулою



де R<sup>1d</sup> є атомом водню або необов'язково заміщеною групою, приєднаною через атом вуглецю, атом азоту або атом кисню,

R<sup>2d</sup> є необов'язково заміщеною групою, приєднаною через атом вуглецю або атом сірки, або

R<sup>1d</sup> та R<sup>2d</sup>, або R<sup>2d</sup> та R<sup>3d</sup> є необов'язково приєднаними для формування необов'язково заміщеної кільцевої структури,

R<sup>3d</sup> є атомом водню або необов'язково заміщеною аліфатичною вуглеводневою групою, або R<sup>3d</sup> є необов'язково приєднаним до атому вуглецю сусідньої фенільної групи для формування необов'язково заміщеної кільцевої структури,

B<sup>d</sup> є необов'язково заміщеним бензольним кільцем, C<sup>d</sup> є необов'язково заміщеною гетероциклічною групою, та

Z<sup>d</sup> є необов'язково заміщеною C<sub>1-3</sub>-алкіловою групою.

"Необов'язково заміщеною групою приєднаною через атом вуглецю, атом азоту або атом кисню" для R<sup>1d</sup> є групи, подібні до "необов'язково заміщеної групи, приєднаної через атом вуглецю, атом азоту або атом кисню" для R<sup>1</sup>.

"Необов'язково заміщеною групою, приєднаною через атом вуглецю або атом сірки" для R<sup>2d</sup> є групи, подібні до "необов'язково заміщеної групи, приєднаної через атом вуглецю або атом сірки" для R<sup>2</sup>.

"Необов'язково заміщеною кільцевою структурою" утвореною R<sup>1d</sup> та R<sup>2d</sup>, або R<sup>2d</sup> та R<sup>3d</sup> приєднаними один до одного, є групи подібні до "необов'язково заміщеної кільцевої структури" утвореної R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup>, або R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> приєднаними один до одного.

"Необов'язково заміщеною аліфатичною вуглеводневою групою" для R<sup>3d</sup> є групи, подібні до "необов'язково заміщеної аліфатичної вуглеводневої групи" для R<sup>3</sup>.

"Необов'язково заміщеною кільцевою структурою", утвореною R<sup>3d</sup> та атомом вуглецю сусідньої фенільної групи, є структури подібні до "необов'язково заміщеної кільцевої структури" утвореної R<sup>3</sup> та атомом вуглецю сусідньої фенільної групи.

"Необов'язково заміщеним бензольним кільцем" для B<sup>d</sup> є подібні до "необов'язково заміщеного бензольного кільця" для B<sup>a</sup>.

"Необов'язково заміщеною гетероциклічною групою" для C<sup>d</sup> є групи, подібні до "необов'язково заміщеної гетероциклічної групи" для C<sup>c</sup>.

"Необов'язково заміщеним C<sub>1-3</sub>-алкіленовим кільцем" для Z<sup>d</sup> є подібні до "необов'язково заміщеного C<sub>1-3</sub>-алкіленового кільця" для Z<sup>b</sup>.

R<sup>2d</sup> означає C<sub>1-8</sub>-алкільну групу, C<sub>2-8</sub>-алкенільну групу, C<sub>2-8</sub>-алкінільну групу, карбамойльну групу, C<sub>1-8</sub>-алкіл-карбонільну групу, C<sub>1-8</sub>-алкіл-сульфонільну групу, C<sub>3-8</sub>-циклоалкільну групу, C<sub>6-18</sub>-арильну групу, C<sub>6-18</sub>-арил-C<sub>1-4</sub>-алкільну групу, C<sub>6-18</sub>-арил-карбонільну групу, C<sub>6-18</sub>-арил-C<sub>1-4</sub>-алкіл-карбонільну групу, C<sub>6-18</sub>-арил-сульфонільну групу, гетероциклічну групу, гетероцикліл-C<sub>1-4</sub>-алкільну групу, гетероцикліл-карбонільну групу або гетероцикліл-C<sub>1-4</sub>-алкіл-карбонільну групу, кожна з яких є необов'язково заміщеною від 1 до 5 замісниками, вибраними з

(a) галогену,

(b) оксо,

(c) необов'язково галогенованого C<sub>1-4</sub>-алкілу,

(d) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Q,

(e) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Z<sup>1</sup>-(необов'язково галогенованого C<sub>1-4</sub>-алкілу),

(f) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Z<sup>1</sup>-C<sub>3-8</sub>-циклоалкілу,

(g) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Z<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Q,

(h) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Z<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Z<sup>1</sup>-(необов'язково галогенованого C<sub>1-4</sub>-алкілу),

(i) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Z<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Z<sup>1</sup>-C<sub>3-8</sub>-циклоалкілу,

(j) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Z<sup>1</sup>-(необов'язково заміщеної гетероциклічної групи) (бажано, вказана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та необов'язково окисленого атому сірки),

(k) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Z<sup>2</sup>-C<sub>1-4</sub>-алкокси, та

(l) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Z<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Z<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Z<sup>1</sup>-C<sub>1-4</sub>-алкілу

де m є середнім числом від 0 до 4, n є середнім числом від 1 до 4,

Q означає гідрокси, карбокси, ціано, нітро, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> або -SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

Z<sup>1</sup> означає -O-, -CO-, -C(OH)R<sup>8</sup>-, -C(=N-OR<sup>8</sup>)-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(COR<sup>8</sup>)-, -N(CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>)-, -N(SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>)-, -CO-O-, -O-CO-, -CO-NR<sup>8</sup>-, -NR<sup>8</sup>-CO-, -NR<sup>8</sup>-CO<sub>2</sub>-, -NR<sup>8</sup>-CO-NH-, -NR<sup>8</sup>-SO<sub>2</sub>-, або -NR<sup>8</sup>-C(=NH)-NH-,

Z<sup>2</sup> означає -O-, -CO-, -C(OH)R<sup>8</sup>-, -C(=N-OR<sup>8</sup>)-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -NR<sup>8</sup>-, -N(COR<sup>8</sup>)-, -N(CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>)-, -N(SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>)-, -CO-O-, -O-CO-, -CO-NR<sup>8</sup>-, -NR<sup>8</sup>-CO-, -NR<sup>8</sup>-CO<sub>2</sub>-, -NR<sup>8</sup>-CO-NH-, -NR<sup>8</sup>-C(=NH)-NH-, -NR<sup>8</sup>-SO<sub>2</sub>- або -SO<sub>2</sub>-NR<sup>8</sup>-,

(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> та (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> є необов'язково заміщеними від 1 до 5 замісниками, вибраними з галогену, необов'язково галогенованого C<sub>1-4</sub>-алкілу та гідрокси, та коли m або n дорівнюють не менше ніж 2, підгрупа -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- з (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> та (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> є необов'язково заміненою -CH=CH-,

R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup> є однаковими або різними та кожен є атомом водню, або C<sub>1-4</sub>-алкільною групою, або R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup> є приєднаними для утворення разом з атомом азоту 3-8-членною насиченою або ненасиченою аліфатичною гетероциклічною групою,

R<sup>8</sup> є атомом водню або C<sub>1-4</sub>-алкілом, та R<sup>9</sup> бажано є C<sub>1-4</sub>-алкілом.

Сполука (Id) є сполукою, де

B<sup>d</sup> означає бензольне кільце, необов'язково заміщене галогеном;

C<sup>d</sup> означає 5-8-членну гетероциклічну групу, яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та атому сірки;

R<sup>1d</sup> є атомом водню;

R<sup>2d</sup> означає

(i) C<sub>1-4</sub>-алкіл, необов'язково заміщений замісниками, вибраними з

- (a) C<sub>1-4</sub>-алкокси
- (b) -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, та
- (c) -NR<sup>8</sup>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкілу

де n є середнім числом від 1 до 4, та R<sup>8</sup> є атомом водню або C<sub>1-4</sub>-алкільною групою, або

(ii) 5-8-членною гетероцикліал-С<sub>1-4</sub>-алкільною групою, яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та атому сірки, яка є необов'язково заміщеною замісниками, вибраними з

- (a) карбокси, та
- (b) C<sub>1-4</sub>-алкокси-карбонілу;

R<sup>3d</sup> є атомом водню або C<sub>1-6</sub>-алкільною групою; та

Z<sup>d</sup> бажано є C<sub>1-3</sub>-алкіленовою групою.

Окрім цього сполука (Id) є сполукою, де

B<sup>d</sup> означає бензольне кільце, необов'язково заміщене галогеном;

C<sup>d</sup> означає 5-8-членну гетероциклічну групу, яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та атому сірки;

R<sup>1d</sup> є атомом водню,

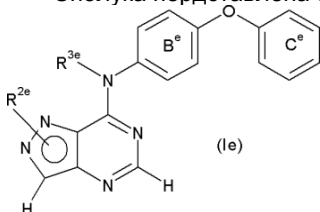
R<sup>2d</sup> є C<sub>1-4</sub>-алкільною групою, необов'язково заміщеною C<sub>1-4</sub>-алкокси,

R<sup>3d</sup> є атомом водню або C<sub>1-6</sub>-алкільною групою; та

Z<sup>d</sup> бажано є метиленовою групою.

[Сполука (Ie)]

Сполука представлена формулою:



де R<sup>2e</sup> є необов'язково заміщеною групою, приєднаною через атом вуглецю або атом сірки, або

R<sup>2e</sup> та R<sup>3e</sup> є необов'язково приєднаними для формування необов'язково заміщеної кільцевої структури,

R<sup>3e</sup> є атомом водню або необов'язково заміщеною аліфатичною вуглеводневою групою, або R<sup>3e</sup> є необов'язково приєднаним до атому вуглецю сусідньої фенільної групи для формування необов'язково заміщеної кільцевої структури,

B<sup>e</sup> є необов'язково заміщеним бензольним кільцем, та C<sup>e</sup> є необов'язково заміщеною C<sub>6-18</sub>-арильною групою.

"Необов'язково заміщеною групою, приєднаною через атом вуглецю або атом сірки", для R<sup>2e</sup> є групи, подібні до "необов'язково заміщеної групи, приєднаної через атом вуглецю або атом сірки" для R<sup>2</sup>.

"Необов'язково заміщеною кільцевою структурою" утвореною R<sup>2e</sup> та R<sup>3e</sup>, приєднаними один до одного, є структури, подібні до "необов'язково заміщеної кільцевої структури" утвореної R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup>, приєднаними один до одного.

"Необов'язково заміщеною аліфатичною вуглеводневою групою" для R<sup>3e</sup>, є групи, подібні до

"необов'язково заміщеної аліфатичної вуглеводневої групи" для R<sup>3</sup>.

"Необов'язково заміщеною кільцевою структурою" утвореною R<sup>3e</sup> та атомом вуглецю сусідньої фенільної групи, є структури, подібні до "необов'язково заміщеної кільцевої структури" утвореної R<sup>3</sup> та атомом вуглецю сусідньої фенільної групи.

"Необов'язково заміщеним бензольним кільцем" для B<sup>e</sup> є подібні до "необов'язково заміщеного бензольного кільця" для B<sup>a</sup>.

"Необов'язково заміщеною C<sub>6-18</sub>-арильною групою" для C<sup>e</sup> є групи, подібні до необов'язково заміщеної C<sub>6-18</sub>-арильної групи" для C<sup>a</sup>.

R<sup>2e</sup> означає C<sub>1-8</sub>-алкільну групу, C<sub>2-8</sub>-алкенільну групу, C<sub>2-8</sub>-алкінільну групу, карбамойльну групу, C<sub>1-8</sub>-алкіл-карбонільну групу, C<sub>1-8</sub>-алкіл-сульфонільну групу, C<sub>3-8</sub>-циклоалкільну групу, C<sub>6-18</sub>-арильну групу, C<sub>6-18</sub>-арил-С<sub>1-4</sub>-алкільну групу, C<sub>6-18</sub>-арил-карбонільну групу, C<sub>6-18</sub>-арил-С<sub>1-4</sub>-алкіл-карбонільну групу, C<sub>6-18</sub>-арил-сульфонільну групу, гетероциклічну групу, гетероцикліал-С<sub>1-4</sub>-алкільну групу, гетероцикліал-карбонільну групу або гетероцикліал-С<sub>1-4</sub>-алкіл-карбонільну групу, кожна з яких є необов'язково заміщеною від 1 до 5 замісниками, вибраними з

- (a) галогену,
- (b) оксо,
- (c) необов'язково галогенованого C<sub>1-4</sub>-алкілу,
- (d) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Q,
- (e) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Z<sup>1</sup>-(необов'язково галогенованого C<sub>1-4</sub>-алкілу),
- (f) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Z<sup>1</sup>-C<sub>3-8</sub>-циклоалкілу,
- (g) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Z<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Q,
- (h) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Z<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Z<sup>1</sup>-необов'язково галогенованого C<sub>1-4</sub>-алкілу,

(i) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Z<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Z<sup>1</sup>-C<sub>3-8</sub>-циклоалкілу,

(j) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Z<sup>1</sup>-(необов'язково заміщеної гетероциклічної групи) (бажано, вказана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та необов'язково окисненого атому сірки),

(k) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Z<sup>2</sup>-C<sub>1-4</sub>-алкокси, та

(l) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Z<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Z<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Z<sup>1</sup>-C<sub>1-4</sub>-алкілу

де m є середнім числом від 0 до 4, n є середнім числом від 1 до 4,

Q означає гідрокси, карбокси, ціано, нітро, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> або -SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

Z<sup>1</sup> означає -O-, -CO-, -C(OH)R<sup>8</sup>-, -C(=N-OR<sup>8</sup>)-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(COR<sup>8</sup>)-, -N(CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>)-, -N(SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>)-, -CO-O-, -O-CO-, -CO-NR<sup>8</sup>-, -NR<sup>8</sup>-CO-, -NR<sup>8</sup>-CO<sub>2</sub>-, -NR<sup>8</sup>-CO-NH-, -NR<sup>8</sup>-SO<sub>2</sub>- або -NR<sup>8</sup>-C(=NH)-NH-,

Z<sup>2</sup> означає -O-, -CO-, -C(OH)R<sup>8</sup>-, -C(=N-OR<sup>8</sup>)-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -NR<sup>8</sup>-, -N(COR<sup>8</sup>)-, -N(CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>)-, -N(SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>)-, -CO-O-, -O-CO-, -CO-NR<sup>8</sup>-, -NR<sup>8</sup>-CO-, -NR<sup>8</sup>-CO<sub>2</sub>-, -NR<sup>8</sup>-CO-NH-, -NR<sup>8</sup>-C(=NH)-NH-, -NR<sup>8</sup>-SO<sub>2</sub>- або -SO<sub>2</sub>-NR<sup>8</sup>-,

(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> та (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> є необов'язково заміщеними від 1 до 5 замісниками, вибраними з галогену, необов'язково галогенованого C<sub>1-4</sub>-алкілу та гідрокси, та коли m або n дорівнюють не менше ніж 2, підгрупа -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- з (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> та (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> є необов'язково заміненою -CH=CH-,

$R^6$  та  $R^7$  є однаковими або різними та кожен є атомом водню або  $C_{1-4}$ -алкільною групою, або  $R^6$  та  $R^7$  приєднані для утворення разом із атомом азоту 3-8-членної насиченої або ненасиченої аліфатичної гетероциклічної групи,

$R^8$  є атомом водню або  $C_{1-4}$ -алкілом, та  $R^9$  бажано є  $C_{1-4}$ -алкілом.

Сполукою (Ie) є сполука, де

$B^e$  є бензольним кільцем, необов'язково заміщеним галогеном;

$C^e$  є фенільною групою, необов'язково заміщеною необов'язково галогенованим  $C_{1-4}$ -алкілом; та

$R^{2e}$  є  $C_{1-4}$ -алкільною групою, необов'язково заміщеною  $-O-(CH_2)_n-OH$ , де  $n$  бажано є середнім числом від 1 до 4.

Більш того сполукою (Ie) є сполука, де

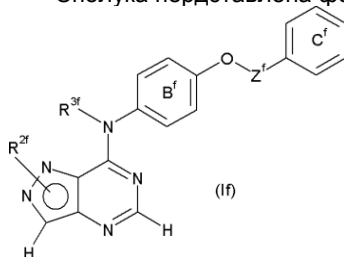
$B^e$  є бензольним кільцем, необов'язково заміщеним галогеном;

$C^e$  є фенільною групою, необов'язково заміщеною необов'язково галогенованим  $C_{1-4}$ -алкілом; та

$R^{2e}$  є  $C_{1-4}$ -алкільною групою, заміщеною  $-O-(CH_2)_n-OH$ , де  $n$  бажано є середнім числом від 1 до 4.

[Сполука (If)]

Сполука пердставлена формулою:



де  $R^{2f}$  є необов'язково заміщеною групою, приєднаною через атом вуглецю або атом сірки, або

$R^{2f}$  та  $R^{3f}$  є необов'язково приєднаними для формування необов'язково заміщеної кільцевої структури,

$R^{3f}$  є атомом водню або необов'язково заміщеною аліфатичною вуглеводневою групою, або  $R^{3f}$  є необов'язково приєднаним до атому вуглецю сусідньої фенільної групи для формування необов'язково заміщеної кільцевої структури,

$B^f$  є необов'язково заміщеним бензольним кільцем,  $C^f$  є необов'язково заміщеною  $C_{6-18}$ -арильною групою, та

$Z^f$  є необов'язково заміщеною  $C_{1-3}$ -алкіленовою групою.

“Необов'язково заміщеною групою, приєднаною через атом вуглецю або атом сірки” для  $R^{2f}$  є групи, подібні до “необов'язково заміщеної групи, приєднаної через атом вуглецю або атом сірки” для  $R^2$ .

“Необов'язково заміщеною кільцевою структурою” утвореною  $R^{2f}$  та  $R^{3f}$  приєднаними один до одного, є структури, подібні до “необов'язково заміщеної кільцевої структури” утвореної  $R^2$  та  $R^3$  приєднаними один до одного.

“Необов'язково заміщеною аліфатичною вуглеводневою групою” для  $R^{3f}$  є групи, подібні до

“необов'язково заміщеної аліфатичної вуглеводневої групи” для  $R^3$ .

“Необов'язково заміщеною кільцевою структурою”, утвореною  $R^{3f}$  та атомом вуглецю сусідньої фенільної групи, є структури, подібні до “необов'язково заміщеної кільцевої структури”, утвореної  $R^3$  та атомом вуглецю сусідньої фенільної групи.

“Необов'язково заміщеним бензольним кільцем” для  $B^f$  є подібні до “необов'язково заміщеного бензольного кільця” для  $B^3$ .

“Необов'язково заміщеною  $C_{6-18}$ -арильною групою” для  $C^f$  є групи, подібні до “необов'язково заміщеної  $C_{6-18}$ -арильної групи” для  $C^3$ .

“Необов'язково заміщеною  $C_{1-3}$ -алкіленовою групою” для  $Z^f$  є групи, подібні до “необов'язково заміщеної  $C_{1-3}$ -алкіленової групи” для  $Z^b$ .

$R^{2f}$  означає  $C_{1-8}$ -алкільну групу,  $C_{2-8}$ -алкенільну групу,  $C_{2-8}$ -алкінільну групу, карбамойльну групу,  $C_{1-8}$ -алкіл-карбонільну групу,  $C_{1-8}$ -алкіл-сульфонільну групу,  $C_{3-8}$ -циклоалкільну групу,  $C_{6-18}$ -арильну групу,  $C_{6-18}$ -арил- $C_{1-4}$ -алкільну групу,  $C_{6-18}$ -арил-карбонільну групу,  $C_{6-18}$ -арил- $C_{1-4}$ -алкіл-карбонільну групу,  $C_{6-18}$ -арил-сульфонільну групу, гетероциклічну групу, гетероцикліл- $C_{1-4}$ -алкільну групу, гетероцикліл-карбонільну групу або гетероцикліл- $C_{1-4}$ -алкіл-карбонільну групу, кожна з яких є необов'язково заміщеною від 1 до 5 замісниками, вибраними з

(a) галогену,

(b) оксо,

(c) необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу,

(d)  $-(CH_2)_m-Q$ ,

(e)  $-(CH_2)_m-Z^1$ -(необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$  алкіл),

(f)  $-(CH_2)_m-Z^1-C_{3-8}$ -циклоалкілу,

(g)  $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Q$ ,

(h)  $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1$ -(необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),

(i)  $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-C_{3-8}$ -циклоалкілу,

(j)  $-(CH_2)_m-Z^1$ -(необов'язково заміщеної гетероциклічної групи) (бажано, вказана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та необов'язково окисленого атому сірки),

(k)  $-(CH_2)_m-Z^2-C_{1-4}$ -алкокси, та

(l)  $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-(CH_2)_n-Z^1-C_{1-4}$ -алкілу

де  $m$  є середнім числом від 0 до 4,  $n$  є середнім числом від 1 до 4,

$Q$  означає гідрокси, карбокси, ціано, нітро,  $-NR^6R^7$ ,  $-CONR^6R^7$  або  $-SO_2NR^6R^7$ ,

$Z^1$  означає  $-O-$ ,  $-CO-$ ,  $-C(OH)R^8$ ,  $-C(=N-OR^8)-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-N(COR^8)-$ ,  $-N(CO_2R^9)-$ ,  $-N(SO_2R^9)-$ ,  $-CO-O-$ ,  $-O-CO-$ ,  $-CO-NR^8$ ,  $-NR^8-CO-$ ,  $-NR^8-CO_2-$ ,  $-NR^8-CO-NH-$ ,  $-NR^8-SO_2-$ , або  $-NR^8-C(=NH)-NH-$ ,

$Z^2$  означає  $-O-$ ,  $-CO-$ ,  $-C(OH)R^8$ ,  $-C(=N-OR^8)-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-NR^8$ ,  $-N(COR^8)-$ ,  $-N(CO_2R^9)-$ ,  $-N(SO_2R^9)-$ ,  $-CO-O-$ ,  $-O-CO-$ ,  $-CO-NR^8$ ,  $-NR^8-CO-$ ,  $-NR^8-CO_2-$ ,  $-NR^8-CO-NH-$ ,  $-NR^8-C(=NH)-NH-$ ,  $-NR^8-SO_2-$  або  $-SO_2-NR^8$ ,

$(CH_2)_m$  та  $(CH_2)_n$  є необов'язково заміщеними від 1 до 5 замісниками, вибраними з галогену, необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу та гідрокси, та коли  $m$  або  $n$  дорівнюють не менше ніж 2, підг-

рупа  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  з  $(\text{CH}_2)_m$  та  $(\text{CH}_2)_n$  є необов'язково заміненою  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,

$\text{R}^6$  та  $\text{R}^7$  є однаковими або різними та кожен є атомом водню або  $\text{C}_{1-4}$ -алкільною групою, або  $\text{R}^6$  та  $\text{R}^7$  приєднані для утворення разом із атомом азоту 3-8-членної насиченої або ненасиченої аліфатичної гетероциклічної групи,

$\text{R}^8$  є атомом водню або  $\text{C}_{1-4}$ -алкілом, та  $\text{R}^9$  бажано є  $\text{C}_{1-4}$ -алкілом.

Сполукою (If) є сполука, де

$\text{B}^f$  є бензольним кільцем, необов'язково заміщеним галогеном;

$\text{C}^f$  є фенільною групою, необов'язково заміщеною галогеном;

$\text{R}^{2f}$  означає

(i)  $\text{C}_{1-4}$ -алкільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 5 замісниками, вибраними з групи, яка складається з

(a) гідрокси,

(b)  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ ,

(c)  $-\text{NR}^8-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -алкілу,

(d)  $-\text{NR}^8-(\text{CH}_2)_n$ -гетероциклічної групи (бажано, вказана гетероциклічна група означає 5- 8-членну гетероциклічну групу, яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та атому сірки), та

(e)  $-\text{NR}^8-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ -алкілу,

де  $n$  є середнім числом від 1 до 4, та  $\text{R}^8$  є атомом водню або  $\text{C}_{1-4}$ -алкільною групою,

(ii)  $\text{C}_{6-18}$ -арильну групу, необов'язково заміщену від 1 до 5 замісниками, вибраними з групи, яка складається з

(a)  $\text{C}_{1-4}$ -алкілу, необов'язково заміщеного замісниками, вибраними з гідрокси,  $-\text{NR}^8-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ ,  $-\text{NR}^8-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -алкілу,

$-\text{NR}^8-(\text{CH}_2)_n$ -гетероциклічної групи (бажано, вказана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та атому сірки) та  $-\text{NR}^8-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ -алкілу, та

(b)  $-\text{CO}-\text{NR}^8-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -алкілу,

де  $n$  є середнім числом від 1 до 4, та  $\text{R}^8$  є атомом водню або  $\text{C}_{1-4}$ -алкільною групою, або

(iii)  $\text{C}_{6-18}$ -арил- $\text{C}_{1-4}$ -алкільної групи, необов'язково заміщеної від 1 до 5 замісниками, вибраними з групи, яка складається з

(a) карбокси,

(b)  $\text{C}_{1-4}$ -алкокси-карбонілу, та

(c)  $-\text{CO}-\text{NR}^8-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -алкілу,

де  $n$  є середнім числом від 1 до 4, та  $\text{R}^8$  є атомом водню або  $\text{C}_{1-4}$ -алкільною групою,

$\text{R}^{3f}$  є атомом водню або  $\text{C}_{1-6}$ -алкільною групою; та

$\text{Z}^f$  є  $\text{C}_{1-3}$ -алкіленовою групою; або

$\text{R}^{2f}$  та  $\text{R}^{3f}$  бажано є необов'язково приєднаними для утворення  $\text{C}_{2-4}$ -алкілену.

$\text{R}^8$  бажано є атомом водню, метилом, етилом тощо, та більш бажано атомом водню.

Більш того сполукою (If) є сполука, де

$\text{B}^f$  є бензольним кільцем, необов'язково заміщеним галогеном;

$\text{C}^f$  є фенільною групою, необов'язково заміщеною галогеном;

$\text{R}^{2f}$  є  $\text{C}_{1-4}$ -алкільною групою, необов'язково заміщеною від 1 до 5 замісниками, вибраними з групи, яка складається з

(a) гідрокси, та

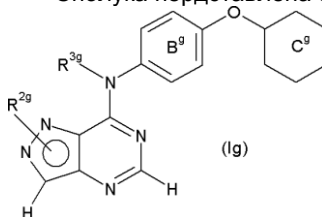
(b)  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$  де  $n$  є середнім числом від 1 до 4;

$\text{R}^{3f}$  є атомом водню або  $\text{C}_{1-6}$ -алкільною групою;

$\text{Z}^f$  бажано є метилом та більш бажано сполукою, де  $\text{R}^{2f}$  означає  $\text{C}_{1-4}$ -алкільну групу заміщену  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ , де  $n$  бажано є середнім числом від 1 до 4.

[Сполука (Ig)]

Сполука пердставлена формулою:



де  $\text{R}^{2g}$  є необов'язково заміщеною групою, приєднаною через атом вуглецю або атом сірки, або

$\text{R}^{2g}$  та  $\text{R}^{3g}$  є необов'язково приєднаними для формування необов'язково заміщеної кільцевої структури,

$\text{R}^{3g}$  є атомом водню або необов'язково заміщеною аліфатичною вуглеводневою групою, або  $\text{R}^{3g}$  є необов'язково приєднаним до атому вуглецю сусідньої фенільної групи, для формування необов'язково заміщеної кільцевої структури,

$\text{B}^9$  є необов'язково заміщеним бензольним кільцем, та  $\text{C}^9$  є необов'язково заміщеною гетероциклічною групою.

"Необов'язково заміщеною групою, приєднаною через атом вуглецю або атом сірки" для  $\text{R}^{2g}$  є групи, подібні до "необов'язково заміщеної групи, приєднаної через атом вуглецю або атом сірки" для  $\text{R}^2$ .

"Необов'язково заміщеною кільцевою структурою" утвореною  $\text{R}^{2g}$  та  $\text{R}^{3g}$ , приєднаними один до одного, є структури, подібні до "необов'язково заміщеної кільцевої структури" утвореної  $\text{R}^2$  та  $\text{R}^3$ , приєднаними один до одного.

"Необов'язково заміщеною аліфатичною вуглеводневою групою" для  $\text{R}^{3g}$  є групи, подібні до "необов'язково заміщеної аліфатичної вуглеводневої групи" для  $\text{R}^3$ .

"Необов'язково заміщеною кільцевою структурою", утвореною  $\text{R}^{3g}$  та атомом вуглецю сусідньої фенільної групи, є структури, подібні до "необов'язково заміщеної кільцевої структури" утвореної  $\text{R}^3$  та атомом вуглецю сусідньої фенільної групи.

"Необов'язково заміщеним бензольним кільцем" для  $\text{B}^9$  є подібні до "необов'язково заміщеного бензольного кільця" для  $\text{B}^a$ .

"Необов'язково заміщеною гетероциклічною групою" для  $\text{C}^9$  є групи, подібні до "необов'язково заміщеної гетероциклічної групи" для  $\text{C}^c$ .

$\text{R}^{2g}$  є  $\text{C}_{1-8}$ -алкільною групою,  $\text{C}_{2-8}$ -алкенільною групою,  $\text{C}_{2-8}$ -алкінільною групою, карбамоїльною групою,  $\text{C}_{1-8}$ -алкілкарбонільною групою,  $\text{C}_{1-8}$ -алкілсульфонільною групою,  $\text{C}_{3-8}$ -циклоалкільною

групою,  $C_{6-18}$ -арильною групою,  $C_{6-18}$ -арил- $C_{1-4}$ -алкільною групою,  $C_{6-18}$ -арилкарбонільною групою,  $C_{6-18}$ -арил- $C_{1-4}$ -алкілкарбонільною групою,  $C_{6-18}$ -арилсульфонільною групою, гетероциклічною групою, гетероцикліл- $C_{1-4}$ -алкільною групою, гетероциклілкарбонільною групою або гетероцикліл- $C_{1-4}$ -алкілкарбонільною групою, кожна з яких є необов'язково заміщеною від 1 до 5 замісниками, вибраними з групи, яка складається з

- (a) галогену,
- (b) оксо,
- (c) необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу,
- (d)  $-(CH_2)_m-Q$ ,
- (e)  $-(CH_2)_m-Z^1$ -(необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),
- (f)  $-(CH_2)_m-Z^1-C_{3-8}$ -циклоалкілу,
- (g)  $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Q$ ,
- (h)  $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1$ -(необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),
- (i)  $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-C_{3-8}$ -циклоалкілу,
- (j)  $-(CH_2)_m-Z^1$ -(необов'язково заміщеної гетероциклічної групи) (бажано, вказана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та необов'язково окисленого атому сірки),

(k)  $-(CH_2)_m-Z^2-C_{1-4}$ -алкокси, та

(l)  $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-(CH_2)_n-Z^1-C_{1-4}$ -алкілу

де  $m$  є середнім числом від 0 до 4,  $n$  є середнім числом від 1 до 4,

$Q$  означає гідрокси, карбокси, ціано, нітро,  $-NR^6R^7$ ,  $-CONR^6R^7$  або  $-SO_2NR^6R^7$ ,

$Z^1$  означає  $-O-$ ,  $-CO-$ ,  $-C(OH)R^8$ ,  $-C(=N-OR^8)-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-N(COR^8)-$ ,  $-N(CO_2R^9)-$ ,  $-N(SO_2R^9)-$ ,  $-CO-O-$ ,  $-O-CO-$ ,  $-CO-NR^8$ ,  $-NR^8-CO-$ ,  $-NR^8-CO_2-$ ,  $-NR^8-CO-NH-$ ,  $-NR^8-SO_2-$  або  $-NR^8-C(=NH)-NH-$ ,

$Z^2$  означає  $-O-$ ,  $-CO-$ ,  $-C(OH)R^8$ ,  $-C(=N-OR^8)-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-NR^8$ ,  $-N(COR^8)-$ ,  $-N(CO_2R^9)-$ ,  $-N(SO_2R^9)-$ ,  $-CO-O-$ ,  $-O-CO-$ ,  $-CO-NR^8$ ,  $-NR^8-CO-$ ,  $-NR^8-CO_2-$ ,  $-NR^8-CO-NH-$ ,  $-NR^8-C(=NH)-NH-$ ,  $-NR^8-SO_2-$  або  $-SO_2-NR^8$ ,

$(CH_2)_m$  та  $(CH_2)_n$  є необов'язково заміщеними від 1 до 5 замісниками, вибраними з галогену, необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу та гідрокси, та коли  $m$  або  $n$  дорівнюють не менше ніж 2, підгрупа  $-CH_2CH_2-$  з  $(CH_2)_m$  та  $(CH_2)_n$  є необов'язково заміненою  $-CH=CH-$ .

$R^6$  та  $R^7$  є однаковими або різними та кожен є атомом водню або  $C_{1-4}$ -алкільною групою, або  $R^6$  та  $R^7$  приєднані для утворення разом із атомом азоту 3-8-членною насиченою або ненасиченою аліфатичною гетероциклічною групою,

$R^8$  є атомом водню або  $C_{1-4}$ -алкілом, та  $R^9$  бажано є  $C_{1-4}$ -алкілом.

Сполука (Ig) є сполукою де

$B^9$  означає бензольне кільце, необов'язково заміщене  $C_{1-4}$ -алкілом;

$C^9$  є 5-8-членною гетероциклічною групою, яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та атому сірки, які є необов'язково заміщеними  $C_{1-4}$ -алкілом;

$R^{2g}$  означає

- (i)  $C_{1-4}$ -алкільну групу, необов'язково заміщену гідрокси,

(ii)  $C_{6-18}$ -арильну групу необов'язково заміщену замісниками, вибраними з

- (a) нітро,
- (b) аміно,
- (c)  $-CO-NR^8-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ -алкілу,
- (d)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ -алкілу,
- (e)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$ ,
- (f)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-COOH$ ,
- (g)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-CO_2-C_{1-4}$ -алкілу, та
- (h)  $-NR^8-CO-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ -алкілу,

де  $m$  є середнім числом від 0 до 4,  $n$  є середнім числом від 1 до 4,  $R^6$  та  $R^7$  є однаковими або різними та кожен є атомом водню або  $C_{1-4}$ -алкільною групою, та  $R^8$  є атомом водню або  $C_{1-4}$ -алкільною групою, або

(iii)  $C_{6-18}$ -арил- $C_{1-4}$ -алкільною групою, необов'язково заміщеною замісниками, вибраними з

- (a) карбокси,
- (b)  $C_{1-4}$ -алкокси-карбонілу, та
- (c)  $-CO-NR^8-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ -алкілу,

де  $n$  є середнім числом від 1 до 4, та  $R^8$  є атомом водню або  $C_{1-4}$ -алкільною групою;

$R^{3g}$  є атомом водню або  $C_{1-6}$ -алкільною групою; або

$R^{2g}$  та  $R^{3g}$  бажано є необов'язково приєднаними для утворення  $C_{2-4}$ -алкілену.

Сполука (Ig) є сполукою, де

$R^{2g}$  означає

(i)  $C_{6-18}$ -арильну групу, необов'язково заміщену замісниками, вибраними з

- (a) нітро,
- (b) аміно,
- (c)  $-CO-NR^8-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ -алкілу,
- (d)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ -алкілу,
- (e)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$ ,
- (f)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-COOH$ ,
- (g)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-CO_2-C_{1-4}$ -алкілу, та
- (h)  $-NR^8-CO-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ -алкілу,

де  $m$  є середнім числом від 0 до 4,  $n$  є середнім числом від 1 до 4,  $R^6$  та  $R^7$  є однаковими або різними та кожен є атомом водню або  $C_{1-4}$ -алкільною групою, та  $R^8$  є атомом водню або  $C_{1-4}$ -алкільною групою, або

(ii)  $C_{6-18}$ -арил- $C_{1-4}$ -алкільною групою, заміщеною замісниками, вибраними з

- (a) карбокси,
- (b)  $C_{1-4}$ -алкокси-карбонілу, та
- (c)  $-CO-NR^8-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ -алкілу,

де  $n$  є середнім числом від 1 до 4, та  $R^8$  бажано є атомом водню або  $C_{1-4}$ -алкільною групою.

$R^8$  бажано є атомом водню, метилом, етилом тощо, та більш бажано атомом водню.

[Сполука (Ih)]

Сполука (I) є вибраною з наступних від (A) до (H).

(A) сполука (I) де  $W$  означає  $C(R^1)$ ;

$A$  є фенокси- $C_{6-18}$ -арильною групою, де залишок фенокси є необов'язково заміщеним від 1 до 5 замісниками, вибраними з

- (i) галогену,
- (ii) необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу,
- (iii) гідрокси- $C_{1-4}$ -алкілу,
- (iv) гетероцикліл- $C_{1-4}$ -алкілу (бажано, 5-8-членного гетероцикліл- $C_{1-4}$ -алкілу, вказаний 5-8-членний гетероцикл містить від 1 до 3 гетероато-

мів, вибраних з атому азоту, атому кисню та неонов'язково окисленого атому сірки, такого як імідазолу, триазолу тощо),

- (v) неонов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкокси,
- (vi)  $C_{1-4}$ -алкілкарбонілу,
- (vii) ціано,
- (viii) карбамоїлу, неонов'язково заміщеного  $C_{1-8}$ -алкілом, та

(ix)  $C_{1-4}$ -алкоксикарбонілу, та

$C_{6-18}$ -арильного залишку, який є неонов'язково заміщеним від 1 до 4 замісниками, вибраними з галогену,  $C_{1-4}$ -алкілу, гідрокси- $C_{1-4}$ -алкілу,  $C_{1-4}$ -алкокси, карбокси та  $C_{1-4}$ -алкоксикарбонілу;

$X^1$  є  $-NR^3-$  де  $R^3$  є атомом водню або  $C_{1-6}$ -алкільною групою;

$R^1$  означає

- (i) атом водню,
- (ii) ціано групу, або
- (iii)  $C_{1-4}$ -алкільну групу або  $C_{2-4}$ -алкенільну групу, кожна з яких є неонов'язково заміщеною  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$

де  $n$  є середнім числом від 1 до 4,  $R^6$  та  $R^7$  є однаковими або різними та кожен є атомом водню або  $C_{1-4}$ -алкільною групою,  $R^8$  є атомом водню або  $C_{1-4}$ -алкільною групою, та коли  $n$  дорівнює не менше ніж 2, підгрупа  $-CH_2CH_2-$  з  $(CH_2)_n$  є неонов'язково заміщеною  $-CH=CH-$ ;

$R^2$  є (i) атомом водню або

- (ii)  $C_{1-8}$ -алкільною групою,  $C_{2-8}$ -алкенільною групою або  $C_{2-8}$ -алкінільною групою, кожна з яких є неонов'язково заміщеною замісниками, вибраними з

- (a) гідрокси,
- (b) карбокси,
- (c) ціано,
- (d) неонов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкокси,
- (e)  $-O-(CH_2)_n-OH$ ,
- (f)  $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$ ,
- (g)  $-O-(CH_2)_n-O-$ (неонов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),
- (h)  $-O-(CH_2)_n-SO_2-$ (неонов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),
- (i)  $-O-(CH_2)_n-SO_2-C_{6-18}$ -арилу,
- (j)  $-O-(CH_2)_n-SO_2-(CH_2)_n-OH$ ,
- (k)  $-O-(CH_2)_n-NR^8-CO-C_{1-4}$ -алкілу,
- (l)  $-O-(CH_2)_n-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,
- (m)  $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-$ (неонов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),
- (n)  $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$ ,
- (o)  $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-$ (неонов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),
- (p)  $-CO-NR^8-O-C_{1-4}$ -алкілу
- (q)  $-NR^6R^7$ ,
- (r)  $-NR^8-(CH_2)_n-OH$ ,
- (s)  $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,
- (t)  $-NR^8-CO-$ (неонов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),
- (u)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$ ,
- (v)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-CN$ ,
- (w)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$ ,
- (x)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$  алкілу,
- (y)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO-$ (неонов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),
- (z)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$ (неонов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),

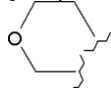
- (aa)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{3-8}$ -циклоалкілу,
- (bb)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,
- (cc)  $-NR^8-CO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,
- (dd)  $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,
- (ee)  $-NR^8-CO-NH-O-C_{1-4}$ -алкілу,
- (ff)  $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ -алкілу,
- (gg)  $-NR^8-C(=NH)-NH-C_{1-4}$ -алкілу,
- (hh)  $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,
- (ii)  $-S-(CH_2)_n-OH$ ,
- (jj)  $-SO-(CH_2)_n-OH$ ,
- (kk)  $-SO_2-(CH_2)_n-OH$ , та

(ll)  $-NR^8-CO-$ (неонов'язково заміщеної гетероциклічної групи) (бажано, вказана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та неонов'язково окисленого атому сірки, кожен з яких є неонов'язково заміщеним замісниками, вибраними з гідрокси,  $C_{1-4}$ -алкілу, неонов'язково окисленого  $C_{1-4}$ -алкілію,  $-CO-C_{1-4}$ -алкілу,  $-CO-O-C_{1-4}$ -алкілу,  $-CO-NH-C_{1-4}$ -алкілу,

$-CONH_2$ ,  $-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,  $-SO_2-NH-C_{1-4}$ -алкілу,  $-SO_2NH_2$  тощо),

де  $n$  є середнім числом від 1 до 4,  $R^6$  та  $R^7$  є однаковими або різними та кожен є атомом водню або  $C_{1-4}$ -алкільною групою,  $R^8$  є атомом водню або  $C_{1-4}$ -алкільною групою,  $(CH_2)_n$  є неонов'язково заміщеним неонов'язково галогенованим  $C_{1-4}$ -алкілом або гідрокси, та коли  $n$  дорівнює не менше ніж 2, та підгрупа  $-CH_2CH_2-$  з  $(CH_2)_n$  є неонов'язково заміщеною  $-CH=CH-$ ; або

$R^1$  та  $R^2$  є неонов'язково приєднаними для утворення



$R^2$  та  $R^3$  є неонов'язково приєднаними для утворення  $C_{2-4}$ -алкілену, неонов'язково заміщеного іміно групою,

Більш бажано  $R^{2a}$  означає  $C_{1-8}$ -алкільну групу,  $C_{2-8}$ -алкенільну групу або  $C_{2-8}$ -алкінільну групу (зокрема,  $C_{1-8}$ -алкільну групу), кожна з яких є неонов'язково заміщеною замісниками, вибраними з

- (a) гідрокси,
- (b) карбокси,
- (c) ціано,
- (d) неонов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкокси,
- (e)  $-O-(CH_2)_n-OH$  (де  $(CH_2)_n$  є неонов'язково заміщеним гідрокси),
- (f)  $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$ ,
- (g)  $-O-(CH_2)_n-O-$ (неонов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),
- (h)  $-O-(CH_2)_n-SO_2-$ (неонов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),
- (i)  $-O-(CH_2)_n-SO_2-C_{6-18}$ -арилу,
- (j)  $-O-(CH_2)_n-SO_2-(CH_2)_n-OH$ ,
- (k)  $-O-(CH_2)_n-NR^8-CO-C_{1-4}$ -алкілу,
- (l)  $-O-(CH_2)_n-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,
- (m)  $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-$ (неонов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),
- (n)  $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$ ,
- (o)  $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-$ (неонов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),
- (p)  $-CO-NR^8-O-C_{1-4}$ -алкілу,
- (q)  $-NR^6R^7$ ,

- (r)  $-NR^8-(CH_2)_n-OH$ ,  
 (s)  $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}-алкілу$   
 (t)  $-NR^8-CO-(необов'язково галогенованого C_{1-4}-алкілу)$ ,  
 (u)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$  (де  $(CH_2)_n$  є необов'язково заміщеним необов'язково галогенованим  $C_{1-4}-алкілом$  або гідрокси),  
 (v)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-CN$ ,  
 (w)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$  (коли  $n$  дорівнює не менше ніж 2, підгрупа  $-CH_2CH_2-$  з  $(CH_2)_n$  є необов'язково заміненою  $-CH=CH-$ ),  
 (x)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}-алкілу$ ,  
 (y)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO-(необов'язково галогенованого C_{1-4}-алкілу)$ ,  
 (z)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-(необов'язково галогенованого C_{1-4}-алкілу)$  (де  $(CH_2)_n$  є необов'язково заміщеним  $C_{1-4}-алкілом$ ),  
 (aa)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{3-8}-циклоалкілу$ ,  
 (bb)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-C_{1-4}-алкілу$ ,  
 (cc)  $-NR^8-CO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}-алкілу$ ,  
 (dd)  $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}-алкілу$ ,  
 (ee)  $-NR^8-CO-NH-O-C_{1-4}-алкілу$ ,  
 (ff)  $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-O-C_{1-4}-алкілу$ ,  
 (gg)  $-NR^8-C(=NH)-NH-C_{1-4}-алкілу$ ,  
 (hh)  $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}-алкілу$ ,  
 (ii)  $-S-(CH_2)_n-OH$ ,  
 (jj)  $-SO-(CH_2)_n-OH$ ,  
 (kk)  $-SO_2-(CH_2)_n-OH$ , та  
 (ll)  $-NR^8-CO-(необов'язково заміщеної гетероциклічної групи)$  (бажано, вказана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та необов'язково окисленого атому сірки, які необов'язково заміщені замісниками, вибраними з гідрокси,  $C_{1-4}-алкілу$ , необов'язково окисненого  $C_{1-4}-алкілію$ ,  $-CO-C_{1-4}-алкілу$ ,  $-CO-O-C_{1-4}-алкілу$ ,  $-CO-NH-C_{1-4}-алкілу$ ,  $-CONH_2$ ,  $-SO_2-C_{1-4}-алкілу$ ,  $-SO_2-NH-C_{1-4}-алкілу$ ,  $-SO_2NH_2$  тощо),

де  $n$  є середнім числом від 1 до 4,  $R^6$  та  $R^7$  є однаковими або різними та кожен є атомом водню або  $C_{1-4}-алкільною$  групою, та  $R^8$  є атомом водню або  $C_{1-4}-алкільною$  групою.

(B) А сполука (I), де  $W$  означає  $C(R^1)$ ;

А означає феніл- $C_{1-3}-алкокси-C_{6-18}-арильну$  групу, де фенільний залишок є необов'язково заміщеним від 1 до 5 замісниками, вибраними з галогену, необов'язково галогенованого  $C_{1-4}-алкілу$  та ціано, та

$C_{6-18}-арильний$  залишок є необов'язково заміщеним від 1 до 4 замісниками, вибраними з галогену,  $C_{1-4}-алкілу$ , який необов'язково містить гідрокси та  $C_{1-4}-алкокси$ ;

$X^1$  означає  $-NR^{3'}$ - де  $R^{3'}$  є атомом водню або  $C_{1-6}-алкільною$  групою;

$R^1$  є (i) атомом водню, або

(ii)  $C_{1-4}-алкільною$  групою або  $C_{2-4}-алкенільною$  групою, кожна з яких необов'язково заміщена замісниками, вибраними з

(a) гідрокси,

(b) аміно, та

(c)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$ ,

де  $n$  є середнім числом від 1 до 4,  $R^6$  та  $R^7$  є однаковими або різними та кожен є а атомом вод-

ню або  $C_{1-4}-алкільною$  групою, та  $R^8$  є атомом водню або  $C_{1-4}-алкільною$  групою,

(iii)  $C_{6-18}-арильною$  групою, необов'язково заміщеною замісниками, вибраними з

(a) аміно,

(b) карбокси,

(c)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}-алкілу$  та

(d)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}-алкілу$ ,

де  $n$  є середнім числом від 1 до 4, та  $R^8$  є атомом водню або  $C_{1-4}-алкільною$  групою, та коли  $n$  дорівнює не менше ніж 2, підгрупа  $-CH_2CH_2-$  з  $(CH_2)_n$  є необов'язково заміненою  $-CH=CH-$ , або

(iv) 5-8-членною гетероциклічною групою, яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та атому сірки;

$R^2$  є (i) атомом водню,

(ii)  $C_{1-8}-алкільною$  групою, необов'язково заміщеною замісниками, вибраними з

(a) галогену,

(b) гідрокси,

(c)  $C_{1-4}-алкокси$ ,

(d)  $-O-(CH_2)_n-OH$ ,

(e)  $-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}-алкілу$ ,

(f)  $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$ ,

(g)  $-NR^6R^7$ , та

(h)  $-NR^8-(CH_2)_n-OH$ ,

де  $n$  є середнім числом від 1 до 4,  $R^6$  та  $R^7$  є однаковими або різними та кожен є атомом водню або  $C_{1-4}-алкільною$  групою, та  $R^8$  є атомом водню або  $C_{1-4}-алкільною$  групою,

(iii)  $C_{6-18}-арил-C_{1-4}-алкільною$  групою, необов'язково заміщеною замісниками, вибраними з

(a)  $C_{1-4}-алкілу$ , який необов'язково містить гідрокси,

(b) карбокси,

(c)  $C_{1-4}-алкокси-карбонілу$ ,

(d) 5-8-членного гетероцикліл-карбонілу, який містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та атому сірки, які необов'язково заміщені замісниками, вибраними з гідрокси та  $C_{1-4}-алкілу$ , та

(e)  $C_{1-4}-алкіл-карбамоїлу$ , необов'язково заміщеного замісниками, вибраними з гідрокси та карбамоїлу,

(iv)  $C_{6-18}-арилкарбонільною$  групою, необов'язково заміщеною  $C_{1-4}-алкокси$ ,

(v)  $C_{6-18}-арилсульфонільною$  групою, необов'язково заміщеною  $C_{1-4}-алкокси$ , або

(vi) 5-8-членною гетероцикліл- $C_{1-4}-алкільною$  групою, яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та атому сірки, які є необов'язково заміщеними замісниками, вибраними з

(a) карбокси, та

(b)  $C_{1-4}-алкокси-карбонілу$ ; або

$R^2$  та  $R^{3'}$  є необов'язково приєднаними для утворення  $C_{2-4}-алкілену$ .

(C) А сполука (I) де  $W$  означає  $C(R^1)$ ;

А означає 5-8-членну гетероциклокси- $C_{6-18}-арильну$  групу, яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та атому сірки, де гетероциклоксильний залишок є необов'язково заміщеним від 1 до 5 замісниками, вибраними з

(i) галогену,



- (ii) C<sub>1-4</sub>-алкілу,
- (iii) C<sub>1-4</sub>-алкілкарбонілу,
- (iv) необов'язково галогенованого C<sub>1-4</sub>-алкоксикарбонілу,
- (v) C<sub>3-8</sub>-циклоалкілкарбонілу, та
- (vi) карбамоїльної групи, необов'язково заміщеної замісниками, вибраними з замісниками, вибраними з
- (a) необов'язково галогенованого C<sub>1-8</sub>-алкілу,
- (b) C<sub>3-8</sub>-циклоалкілу, та
- (c) C<sub>6-18</sub>-арилу, необов'язково заміщеного замісниками, вибраними з галогену, C<sub>1-4</sub>-алкілу та C<sub>1-4</sub>-алкокси, та

C<sub>6-18</sub>-арильного залишку, необов'язково заміщеного від 1 до 4 замісниками, вибраними з галогену та необов'язково галогенованого C<sub>1-4</sub>-алкілу;

X<sup>1</sup> є -NR<sup>3</sup>- де R<sup>3</sup> є атомом водню або C<sub>1-6</sub>-алкільною групою;

- R<sup>1</sup> є (i) атомом водню,
- (ii) C<sub>1-4</sub>-алкільною групою або C<sub>2-4</sub>-алкенільною групою, кожна з яких необов'язково заміщеною замісниками, вибраними з

- (a) гідрокси,
- (b) аміно,
- (c) -NR<sup>8</sup>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, та
- (d) -NR<sup>8</sup>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-C<sub>1-4</sub>-алкілу,

де n є середнім числом від 1 до 4, R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup> є однаковими або різними та кожен є атомом водню або C<sub>1-4</sub>-алкільною групою, R<sup>8</sup> є атомом водню або C<sub>1-4</sub>-алкільною групою, та коли n дорівнює не менше ніж 2, підгрупа -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- з (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> є необов'язково заміненою -CH=CH-,

(iii) C<sub>6-18</sub>-арильною групою, необов'язково заміщеною замісниками, вибраними з

(a) C<sub>1-4</sub>-алкілу, необов'язково заміщеного замісниками, вибраними з гідрокси, -NR<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкілу та

- NR<sup>8</sup>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-C<sub>1-4</sub>-алкілу,
- (b) аміно,
- (c) C<sub>1-4</sub>-алкокси,
- (d) карбокси, та
- (e) -NR<sup>8</sup>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-C<sub>1-4</sub>-алкілу,

де n є середнім числом від 1 до 4, та R<sup>8</sup> є атомом водню або C<sub>1-4</sub>-алкільною групою, або

(iv) 5-8-членної гетероциклічної групи, яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та атому сірки;

R<sup>2</sup> є (i) атомом водню,

(ii) C<sub>1-4</sub>-алкільною групою, необов'язково заміщеною замісниками, вибраними з

- (a) галогену,
- (b) гідрокси,
- (c) C<sub>1-4</sub>-алкокси,
- (d) карбокси,
- (e) C<sub>1-4</sub>-алкокси-карбонілу,
- (f) -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH,
- (g) -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-C<sub>1-4</sub>-алкілу,
- (h) -CO-NR<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, та
- (i) -NR<sup>8</sup>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкілу

де n є середнім числом від 1 до 4, та R<sup>8</sup> є атомом водню або C<sub>1-4</sub>-алкільною групою, або

(iii) C<sub>6-18</sub>-арил-C<sub>1-4</sub>-алкільною групою, необов'язково заміщеною C<sub>1-4</sub>-алкілом, який необов'язково містить гідрокси; або

R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> є необов'язково приєднаними для утворення C<sub>2-4</sub>-алкілену.

(D) А сполука (I), де W означає C(R<sup>1</sup>);

А є 5-8-членною гетероцикліч-C<sub>1-3</sub>-алкокси-C<sub>6-18</sub>-арильною групою, яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та атому сірки;

де C<sub>6-18</sub>-арильний залишок є необов'язково заміщеним галогеном;

X<sup>1</sup> є -NR<sup>3</sup>- де R<sup>3</sup> є атомом водню або C<sub>1-6</sub>-алкільною групою;

R<sup>1</sup> є (i) атомом водню або

(ii) 5-8-членною гетероциклічною групою, яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та атому сірки;

R<sup>2</sup> є (i) атомом водню,

(ii) C<sub>1-4</sub>-алкілом, необов'язково заміщеним замісниками, вибраними з

- (a) C<sub>1-4</sub>-алкокси,
- (b) -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, та
- (c) -NR<sup>8</sup>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкілу,

де n є середнім числом від 1 до 4, та R<sup>8</sup> є атомом водню або C<sub>1-4</sub>-алкільною групою, або

(iii) 5-8-членною гетероцикліч-C<sub>1-4</sub>-алкільною групою, яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та атому сірки, які є необов'язково заміщеними замісниками, вибраними з

- (a) карбокси та
- (b) C<sub>1-4</sub>-алкоксикарбонілу.

(E) А сполука (I), де W означає N;

А є фенокси-C<sub>6-18</sub>-арильною групою, де феноксильний залишок є необов'язково заміщеним від 1 до 5 замісниками, вибраними з необов'язково галогенованого C<sub>1-4</sub>-алкілу та ціано, та

C<sub>6-18</sub>-арильний залишок є необов'язково заміщеним від 1 до 4 замісниками, вибраними з галогену та C<sub>1-4</sub>-алкілу;

X<sup>1</sup> означає -NR<sup>3</sup>-, де R<sup>3</sup> є атомом водню або C<sub>1-6</sub>-алкільною групою;

R<sup>2</sup> є (i) атомом водню або

(ii) C<sub>1-4</sub>-алкільною групою, необов'язково заміщеною -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, де n є середнім числом від 1 до 4.

(F) А сполука (I), де W означає N;

А є феніл-C<sub>1-3</sub>-алкокси-C<sub>6-18</sub>-арильною групою, де фенільний залишок необов'язково заміщено від 1 до 5 замісниками, вибраними з галогену або ціано, та

C<sub>6-18</sub>-арильний залишок необов'язково заміщено від 1 до 5 замісниками, вибраними з галогену та C<sub>1-4</sub>-алкілу;

X<sup>1</sup> є -NR<sup>3</sup>-, де R<sup>3</sup> є атомом водню або C<sub>1-6</sub>-алкільною групою;

R<sup>2</sup> є (i) атомом водню,

(ii) C<sub>1-4</sub>-алкільною групою, необов'язково заміщеною від 1 до 5 замісниками, вибраними з групи, яка складається з

- (a) гідрокси,
- (b) -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH,
- (c) -NR<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-C<sub>1-4</sub>-алкілу,
- (d) -NR<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-гетероциклічної групи (бажано, вказана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, яка містить від 1 до 3 гетеро-

атомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та атому сірки), та

(e)  $-\text{NR}^8-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}-\text{алкілу}$ ,

де  $n$  є середнім числом від 1 до 4, та  $\text{R}^8$  є атомом водню або  $\text{C}_{1-4}$ -алкільною групою,

(iii)  $\text{C}_{6-18}$ -арильної групи, необов'язково заміщеної  $\text{C}_{1-4}$ -алкілом, необов'язково заміщеним замісниками, вибраними з гідрокси,  $-\text{NR}^8-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ ,  $-\text{NR}^8-(\text{CH}_2)_n$ -гетероциклічної групи (бажано, вказана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та атому сірки) та

$-\text{NR}^8-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}-\text{алкілу}$ , де  $n$  є середнім числом від 1 до 4, та  $\text{R}^8$  є атомом водню або  $\text{C}_{1-4}$ -алкільною групою, або

(iv)  $\text{C}_{6-18}$ -арил- $\text{C}_{1-4}$ -алкільною групи, необов'язково заміщеної від 1 до 5 замісниками, вибраними з групи, яка складається з

(a) карбокси,

(b)  $\text{C}_{1-4}$ -алкоксикарбонілу, та

(c)  $-\text{CO}-\text{NR}^8-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{C}_{1-4}-\text{алкілу}$ ,

де  $n$  є середнім числом від 1 до 4, та  $\text{R}^8$  є атомом водню або  $\text{C}_{1-4}$ -алкільною групою; або

$\text{R}^2$  та  $\text{R}^3$  є необов'язково приєднаними для утворення  $\text{C}_{2-4}$ -алкілену.

(G) А сполука (I), де W означає N;

А означає 5-8-членну гетероциклокси- $\text{C}_{6-18}$ -арильну групу, яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та атому сірки, де гетероциклоксильний залишок є необов'язково заміщеним  $\text{C}_{1-4}$ -алкілом, та

$\text{C}_{6-18}$ -арильний залишок є необов'язково заміщеним  $\text{C}_{1-4}$ -алкілом;

$\text{X}^1$  означає  $-\text{NR}^3$ -, де  $\text{R}^3$  є атомом водню або  $\text{C}_{1-6}$ -алкільною групою;

$\text{R}^2$  є (i) атомом водню,

(ii)  $\text{C}_{1-4}$ -алкільною групою, необов'язково заміщеною гідрокси,

(iii)  $\text{C}_{6-18}$ -арильною групою, необов'язково заміщеною замісниками, вибраними з

(a) нітро,

(b) аміно,

(c)  $-\text{CO}-\text{NR}^8-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{C}_{1-4}-\text{алкілу}$ ,

(d)  $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{C}_{1-4}-\text{алкілу}$ ,

(e)  $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^6\text{R}^7$ ,

(f)  $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ ,

(g)  $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2-\text{C}_{1-4}-\text{алкілу}$ , та

(h)  $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{C}_{1-4}-\text{алкілу}$ ,

де  $m$  є середнім числом від 0 до 4,  $n$  є середнім числом від 1 до 4,  $\text{R}^6$  та  $\text{R}^7$  є однаковими або різними та кожен є атомом водню або  $\text{C}_{1-4}$ -алкільною групою, та  $\text{R}^8$  є атомом водню або  $\text{C}_{1-4}$ -алкільною групою, або

(iv)  $\text{C}_{6-18}$ -арил- $\text{C}_{1-4}$ -алкільною групою, необов'язково заміщеною замісниками, вибраними з

(a) карбокси,

(b)  $\text{C}_{1-4}$ -алкоксикарбонілу, та

(c)  $-\text{CO}-\text{NR}^8-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{C}_{1-4}-\text{алкілу}$ ,

де  $n$  є середнім числом від 1 до 4, та  $\text{R}^8$  є атомом водню або  $\text{C}_{1-4}$ -алкільною групою; та

$\text{R}^2$  та  $\text{R}^3$  є необов'язково приєднаними для утворення  $\text{C}_{2-4}$ -алкілену.

(H) А сполука (I) де W означає CH;

А означає  $\text{C}_{6-18}$ -арильну групу, необов'язково заміщену замісниками, вибраними з

(a) карбокси,

(b)  $\text{C}_{1-4}$ -алкоксикарбонілу,

(c) 5-8-членної гетероциклікарбонільної групи, яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та атому сірки (бажано, 5-8-членна циклічна аміно-карбонільна група необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з атому азоту, атому кисню та атому сірки), які є необов'язково заміщеними  $\text{C}_{6-18}$ -арил- $\text{C}_{1-4}$ -алкілом,

(d) карбамоїльної групи, необов'язково заміщеної  $\text{C}_{6-18}$ -арил- $\text{C}_{1-4}$ -алкілом, та

(e) уреїдо групи, необов'язково заміщеної  $\text{C}_{6-18}$ -арил- $\text{C}_{1-4}$ -алкілом;

$\text{X}^1$  є  $-\text{NR}^3$ -, де  $\text{R}^3$  є атомом водню або  $\text{C}_{1-6}$ -алкільною групою; та

$\text{R}^2$  є атомом водню.

[Сполука (II)]

Сполука (I), де А є  $\text{C}_{6-18}$ -арильною групою, заміщеною замісниками, вибраними з

(i) фенокси групи, заміщеної від 1 до 5 замісниками, вибраними з

(a) галогену,

(b) необов'язково галогенованого  $\text{C}_{1-4}$ -алкілу,

(c) гідрокси- $\text{C}_{1-4}$ -алкілу,

(d) гетероциклі- $\text{C}_{1-4}$ -алкілу (бажано, 5-8-членний гетероциклі- $\text{C}_{1-4}$ -алкіл, вказаний 5-8-членний гетероцикл містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та необов'язково окисленого атому сірки, такого як імідазоліл, триазоліл тощо),

(e) необов'язково галогенованого  $\text{C}_{1-4}$ -алкокси,

(f)  $\text{C}_{1-4}$ -алкіл-карбонілу,

(g) ціано,

(h) карбамоїлу, необов'язково заміщеного  $\text{C}_{1-8}$ -алкілом, та

(i)  $\text{C}_{1-4}$ -алкокси-карбонілу,

(ii) феніл- $\text{C}_{1-3}$ -алкоксильної групи, заміщеної від 1 до 5 замісниками, вибраними з

(a) галогену,

(b) необов'язково галогенованого  $\text{C}_{1-4}$ -алкілу,

(c) гідрокси- $\text{C}_{1-4}$ -алкілу,

(d) гетероциклі- $\text{C}_{1-4}$ -алкілу (бажано, 5-8-членний гетероциклі- $\text{C}_{1-4}$ -алкіл, вказаний 5-8-членний гетероцикл містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та необов'язково окисленого атому сірки, такого як імідазоліл, триазоліл тощо),

(e) необов'язково галогенованого  $\text{C}_{1-4}$ -алкокси,

(f)  $\text{C}_{1-4}$ -алкіл-карбонілу,

(g) ціано,

(h) карбамоїлу, необов'язково заміщеного  $\text{C}_{1-8}$ -алкілу, та

(i)  $\text{C}_{1-4}$ -алкокси-карбонілу,

(iii) 5-8-членної гетероциклічної групи, яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та атому сірки, які заміщені від 1 до 5 замісниками, вибраними з

(a) галогену,

(b) необов'язково галогенованого  $\text{C}_{1-4}$ -алкілу,

(c) гідрокси- $\text{C}_{1-4}$ -алкілу,

(d) гетероциклі- $\text{C}_{1-4}$ -алкілу (бажано, 5-8-членного гетероциклі- $\text{C}_{1-4}$ -алкіл, вказаний 5-8-членний гетероцикл містить від 1 до 3 гетероато-

мів, вибраних з атому азоту, атому кисню та неонов'язково окисненого атому сірки, такого як імідазоліл, триазоліл тощо),

(e) неонов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкокси,  
(f)  $C_{1-4}$ -алкіл-карбонілу,  
(g) ціано,  
(h) карбамоїлу, неонов'язково заміщеного  $C_{1-8}$ -алкілом, та

(i)  $C_{1-4}$ -алкокси-карбонілу, та  
(iv) 5-8-членного гетероцикліл- $C_{1-3}$ -алкокси, який містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та атому сірки, які заміщені від 1 до 5 замісниками вибраними з

(a) галогену,  
(b) неонов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу,  
(c) гідрокси- $C_{1-4}$ -алкілу,  
(d) гетероцикліл- $C_{1-4}$ -алкілу (бажано, 5-8-членний гетероцикліл- $C_{1-4}$ -алкіл, вказаний 5-8-члений гетероцикл містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та неонов'язково окисненого атому сірки, такого як імідазоліл, триазоліл тощо),

(e) неонов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкокси,  
(f)  $C_{1-4}$ -алкіл-карбонілу,  
(g) ціано,  
(h) карбамоїлу, неонов'язково заміщеного  $C_{1-8}$ -алкілом, та

(i)  $C_{1-4}$ -алкокси-карбонілу;  
де  $C_{6-18}$ -арильна група є неонов'язково заміщеною від 1 до 4 замісниками, вибраними з галогену та неонов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу;  
 $R^1$  є атомом водню;  
 $R^2$  є  $C_{1-8}$ -алкільною групою,  $C_{2-8}$ -алекнільною групою або  $C_{2-8}$ -алкінільною групою, кожна з яких заміщена замісниками, вибраними з

(a) гідрокси,  
(b) карбокси,  
(c) ціано,  
(d) неонов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкокси,  
(e)  $-O-(CH_2)_n-OH$ ,  
(f)  $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$ ,  
(g)  $-O-(CH_2)_n-O$ -(неонов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),

(h)  $-O-(CH_2)_n-SO_2$ -(неонов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),  
(i)  $-O-(CH_2)_n-SO_2-C_{6-18}$ -арилу,  
(j)  $-O-(CH_2)_n-SO_2-(CH_2)_n-OH$ ,  
(k)  $-O-(CH_2)_n-NR^8-CO-C_{1-4}$ -алкілу,  
(l)  $-O-(CH_2)_n-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,  
(m)  $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2$ -(неонов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),

(n)  $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$ ,  
(o)  $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2$ -(неонов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),  
(p)  $-CO-NR^8-O-C_{1-4}$ -алкілу,  
(q)  $-NR^6R^7$ ,  
(r)  $-NR^8-(CH_2)_n-OH$ ,  
(s)  $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,  
(t)  $-NR^8-CO$ -(неонов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),

(u)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$ ,  
(v)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-CN$ ,  
(w)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$ ,  
(x)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ -алкілу,

(y)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO$ -(неонов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),

(z)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2$ -(неонов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),

(aa)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{3-8}$ -циклоалкілу,

(bb)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,

(cc)  $-NR^8-CO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,

(dd)  $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,

(ee)  $-NR^8-CO-NH-O-C_{1-4}$ -алкілу,

(ff)  $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ -алкілу,

(gg)  $-NR^8-C(=NH)-NH-C_{1-4}$ -алкілу,

(hh)  $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,

(ii)  $-S-(CH_2)_n-OH$ ,

(jj)  $-SO-(CH_2)_n-OH$ ,

(kk)  $-SO_2-(CH_2)_n-OH$ , та

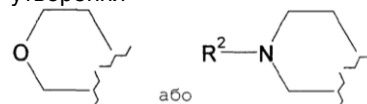
(ll)  $-NR^8-CO$ -(неонов'язково заміщеної гетероциклічної групи) (бажано, вказана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та неонов'язково окисненого атому сірки, які є неонов'язково заміщеними замісниками, вибраними з гідрокси,  $C_{1-4}$ -алкілу, неонов'язково окисненого  $C_{1-4}$ -алкілітію,  $-CO-C_{1-4}$ -алкілу,  $-CO-O-C_{1-4}$ -алкілу,  $-CO-NH-C_{1-4}$ -алкілу,  $-CONH_2$ ,  $-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,  $-SO_2-NH-C_{1-4}$ -алкілу,  $-SO_2NH_2$  тощо),

де  $n$  є середнім числом від 1 до 4,  $R^6$  та  $R^7$  є однаковими або різними та кожен є атомом водню або  $C_{1-4}$ -алкільною групою,  $R^8$  є атомом водню або  $C_{1-4}$ -алкільною групою,

$(CH_2)_n$  є неонов'язково заміщеним неонов'язково галогенованим  $C_{1-4}$ -алкілом або гідрокси, та коли  $n$  дорівнює не менше ніж 2, підгрупа  $-CH_2CH_2-$  з  $(CH_2)_n$  є неонов'язково заміщеною  $-CH=CH-$ ;

$R^3$  є атомом водню або  $C_{1-6}$ -алкільною групою; або

$R^1$  та  $R^2$  є неонов'язково приєднаними для утворення



$R^2$  та  $R^3$  є неонов'язково приєднаними для утворення  $C_{2-4}$ -алкілену, неонов'язково заміщеного іміно групою, більш бажано,  $R^2$  є  $C_{1-8}$ -алкільною групою,  $C_{2-8}$ -алекнільною групою або  $C_{2-8}$ -алкінільною групою (зокрема,  $C_{1-8}$ -алкільна група), кожна з яких неонов'язково заміщена замісниками, вибраними з

(a) гідрокси,  
(b) карбокси,  
(c) ціано,  
(d) неонов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкокси,  
(e)  $-O-(CH_2)_n-OH$  (де  $(CH_2)_n$  є неонов'язково заміщеною гідрокси),  
(f)  $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$ ,  
(g)  $-O-(CH_2)_n-O$ -(неонов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),

(h)  $-O-(CH_2)_n-SO_2$ -(неонов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),

(i)  $-O-(CH_2)_n-SO_2-C_{6-18}$ -арилу,

(j)  $-O-(CH_2)_n-SO_2-(CH_2)_n-OH$ ,

(k)  $-O-(CH_2)_n-NR^8-CO-C_{1-4}$ -алкілу,

(l)  $-O-(CH_2)_n-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,

(m)  $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-$  (необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),  
 (n)  $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$ ,  
 (o)  $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-$  (необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),  
 (p)  $-CO-NR^8-O-C_{1-4}$ -алкілу,  
 (q)  $-NR^6R^7$ ,  
 (r)  $-NR^8-(CH_2)_n-OH$ ,  
 (s)  $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,  
 (t)  $-NR^8-CO-$  (необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),

(u)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$  (де  $(CH_2)_n$  є необов'язково заміщеною необов'язково галогенованим  $C_{1-4}$ -алкілом або гідрокси),

(v)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-CN$ ,

(w)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$  (коли n дорівнює не менше ніж 2, підгрупа  $-CH_2CH_2-$  з  $(CH_2)_n$  є необов'язково заміщеною  $-CH=CH-$ ),

(x)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ -алкілу,

(y)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO-$  (необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),

(z)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$  (необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу) (де  $(CH_2)_n$  є необов'язково заміщеною  $C_{1-4}$ -алкілом),

(aa)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{3-8}$ -циклоалкілу,

(bb)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,

(cc)  $-NR^8-CO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,

(dd)  $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,

(ee)  $-NR^8-CO-NH-O-C_{1-4}$ -алкілу,

(ff)  $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ -алкілу,

(gg)  $-NR^8-C(=NH)-NH-C_{1-4}$ -алкілу,

(hh)  $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,

(ii)  $-S-(CH_2)_n-OH$ ,

(jj)  $-SO-(CH_2)_n-OH$ ,

(kk)  $-SO_2-(CH_2)_n-OH$ , та

(ll)  $-NR^8-CO-$  (необов'язково заміщеної гетероциклічної групи) (бажано, вказана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та необов'язково окисленого атому сірки, які необов'язково заміщені замісниками, вибраними з гідрокси,  $C_{1-4}$ -алкілу, необов'язково окисненого  $C_{1-4}$ -алкілію,  $-CO-C_{1-4}$ -алкілу,  $-CO-O-C_{1-4}$ -алкілу,  $-CO-NH-C_{1-4}$ -алкілу,  $-CONH_2$ ,  $-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,  $-SO_2-NH-C_{1-4}$ -алкілу,  $-SO_2NH_2$  тощо),

де n є середнім числом від 1 до 4,  $R^6$  та  $R^7$  є однаковими або різними та кожен є атомом водню або  $C_{1-4}$ -алкільною групою, та  $R^8$  є атомом водню або  $C_{1-4}$ -алкільною групою.

[Сполука (lj)]

Сполука (l), де

A є  $C_{6-18}$ -арильною групою, заміщеною замісниками, вибраними з

(i) фенокси групи, заміщеної від 1 до 5 замісниками, вибраними з

(a) галогену,

(b) необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу,

(c) гідрокси- $C_{1-4}$ -алкілу,

(d) гетероцикліл- $C_{1-4}$ -алкілу (бажано, 5-8-членний гетероцикліл- $C_{1-4}$ -алкілу, вказаний 5-8-членний гетероцикл містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та необов'язково окисненого атому сірки, такого як імідазол тощо),

(e) необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкокси,  
 (f) ціано,  
 (g) карбамоїлу, необов'язково заміщеного  $C_{1-8}$ -алкілом, та

(h)  $C_{1-4}$ -алкокси-карбонілу,

(ii) феніл- $C_{1-3}$ -алкокси групи, заміщеної від 1 до 5 замісниками, вибраними з

(a) галогену,

(b) необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу,

(c) гідрокси- $C_{1-4}$ -алкілу,

(d) гетероцикліл- $C_{1-4}$ -алкілу (бажано, 5-8-членний гетероцикліл- $C_{1-4}$ -алкілу, вказаний 5-8-членний гетероцикл містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та необов'язково окисненого атому сірки, такого як імідазол тощо),

(e) необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкокси,

(f) ціано,

(g) карбамоїлу необов'язково заміщеного  $C_{1-8}$ -алкілом, та

(h)  $C_{1-4}$ -алкокси-карбонілу,

(iii) 5-8-членної гетероциклокси групи, яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та атому сірки, які заміщені від 1 до 5 замісниками, вибраними з

(a) галогену,

(b) необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу,

(c) гідрокси- $C_{1-4}$ -алкілу,

(d) гетероцикліл- $C_{1-4}$ -алкілу (бажано, 5-8-членний гетероцикліл- $C_{1-4}$ -алкілу, вказаний 5-8-членний гетероцикл містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та необов'язково окисненого атому сірки, такого як імідазол тощо),

(e) необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкокси,

(f) ціано,

(g) карбамоїлу, необов'язково заміщеного  $C_{1-8}$ -алкілом, та

(h)  $C_{1-4}$ -алкокси-карбонілу, та

(iv) 5-8-членного гетероцикліл- $C_{1-3}$ -алкокси, який містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та атому сірки, які заміщені від 1 до 5 замісниками, вибраними з

(a) галогену,

(b) необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу,

(c) гідрокси- $C_{1-4}$ -алкілу,

(d) гетероцикліл- $C_{1-4}$ -алкілу (бажано, 5-8-членний гетероцикліл- $C_{1-4}$ -алкілу, який містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та необов'язково окисненого атому сірки, такого як імідазол тощо),

(e) необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкокси,

(f) ціано,

(g) карбамоїлу, необов'язково заміщеного  $C_{1-8}$ -алкілом, та

(h)  $C_{1-4}$ -алкоксикарбонілу;

де  $C_{6-18}$ -арильна група є необов'язково заміщеною від 1 до 4 замісниками, вибраними з галогену та необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу;  
 $R^1$  є атомом водню;

$R^2$  є  $C_{1-8}$ -алкільною групою,  $C_{2-8}$ -алекнільною групою або  $C_{2-8}$ -алкінільною групою, кожна з яких заміщена замісниками, вибраними з

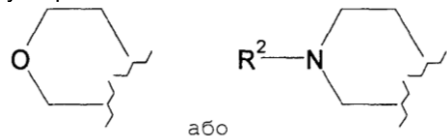
(a) гідрокси,

(b) необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкокси,

- (c)  $-O-(CH_2)_n-OH$ ,  
 (d)  $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$ ,  
 (e)  $-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ -алкілу,  
 (f)  $-O-(CH_2)_n-SO_2$ -(необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),  
 (g)  $-O-(CH_2)_n-SO_2-C_{6-18}$ -арилу,  
 (h)  $-O-(CH_2)_n-SO_2-(CH_2)_n-OH$ ,  
 (i)  $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2$ -(необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),  
 (j)  $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$ ,  
 (k)  $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2$ -(необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),  
 (l)  $-NR^6R^7$ ,  
 (m)  $-NR^8-(CH_2)_n-OH$ ,  
 (n)  $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,  
 (o)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$ ,  
 (p)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ -алкілу,  
 (q)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO$ -(необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),  
 (r)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2$ -(необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),  
 (s)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{3-8}$ -циклоалкілу,  
 (t)  $-NR^8-CO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,  
 (u)  $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,  
 (v)  $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,  
 (w)  $-S-(CH_2)_n-OH$ ,  
 (x)  $-SO-(CH_2)_n-OH$ ,  
 (y)  $-SO_2-(CH_2)_n-OH$ , та  
 (z)  $-NR^3-CO$ -(необов'язково заміщеної гетероциклічної групи) (бажано, вказана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та необов'язково окисленого атому сірки, які необов'язково заміщені замісниками, вибраними з гідрокси,  $C_{1-4}$ -алкілу, необов'язково окисленого  $C_{1-4}$ -алкілію,  $-CO-C_{1-4}$ -алкілу,  $-CO-NH-C_{1-4}$ -алкілу,  $-CONH_2$ ,  $-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,  $-SO_2-NH-C_{1-4}$ -алкілу,  $-SO_2NH_2$  тощо),

де  $n$  є середнім числом від 1 до 4,  $R^6$  та  $R^7$  є однаковими або різними та кожен є атомом водню або  $C_{1-4}$ -алкільною групою,  $R^8$  є атомом водню або  $C_{1-4}$ -алкільною групою, та  $(CH_2)_n$  є необов'язково заміщеним  $C_{1-4}$ -алкілом або гідрокси;

$R^3$  є атомом водню або  $C_{1-6}$ -алкільною групою; або  
 або  $R^1$  та  $R^2$  є необов'язково приєднаними для утворення



$R^2$  та  $R^3$  є необов'язково приєднаними для утворення  $C_{2-4}$ -алкілену.

Більш бажано  $R^2$  означає  $C_{1-8}$ -алкільну групу,  $C_{2-8}$ -алкенільну групу або  $C_{2-8}$ -алкінільну групу (зокрема,  $C_{1-8}$ -алкільну групу), кожна з яких заміщена замісниками, вибраними з

- (a) гідрокси,  
 (b) необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкокси,  
 (c)  $-O-(CH_2)_n-OH$  (де  $(CH_2)_n$  є необов'язково заміщеним гідрокси),  
 (d)  $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$ ,  
 (e)  $-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ -алкілу,

- (f)  $-O-(CH_2)_n-SO_2$ -(необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),  
 (g)  $-O-(CH_2)_n-SO_2-C_{6-18}$ -арилу,  
 (h)  $-O-(CH_2)_n-SO_2-(CH_2)_n-OH$ ,  
 (i)  $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2$ -(необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),  
 (j)  $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$ ,  
 (k)  $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2$ -(необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),  
 (l)  $-NR^6R^7$ ,  
 (m)  $-NR^8-(CH_2)_n-OH$ ,  
 (n)  $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,  
 (o)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$  (де  $(CH_2)_n$  є необов'язково заміщеним  $C_{1-4}$ -алкілом),  
 (p)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ -алкілу,  
 (q)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO$ -(необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),  
 (r)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2$ -(необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу) (де  $(CH_2)_n$  є необов'язково заміщеним  $C_{1-4}$ -алкілом),  
 (s)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{3-8}$ -циклоалкілу,  
 (t)  $-NR^8-CO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,  
 (u)  $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,  
 (v)  $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,  
 (w)  $-S-(CH_2)_n-OH$ ,  
 (x)  $-SO-(CH_2)_n-OH$ ,  
 (y)  $-SO_2-(CH_2)_n-OH$ , та  
 (z)  $-NR^8-CO$ -(необов'язково заміщеної гетероциклічної групи) (бажано, вказана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та необов'язково окисленого атому сірки, який необов'язково заміщено замісниками, вибраними з гідрокси,  $C_{1-4}$ -алкілу, необов'язково окисленого  $C_{1-4}$ -алкілію,  $-CO-C_{1-4}$ -алкілу,  $-CO-NH-C_{1-4}$ -алкілу,  $-CONH_2$ ,  $-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,  $-SO_2-NH-C_{1-4}$ -алкілу,  $-SO_2NH_2$  тощо),

де  $n$  є середнім числом від 1 до 4,  $R^6$  та  $R^7$  є однаковими або різними та кожен є атомом водню або  $C_{1-4}$ -алкільною групою, та  $R^8$  бажано є атомом водню або  $C_{1-4}$ -алкільною групою тощо.

[Сполука (Ik)]

Сполука (I), де

$R^2$  є (i)  $C_{5-8}$ -алкільною групою, заміщеною гідрокси,

(ii)  $C_{1-8}$ -алкільною групою, заміщеною замісниками, вибраними з

- (a) галогенованого  $C_{1-4}$ -алкокси,  
 (b)  $-O-(CH_2)_n-OH$ ,  
 (c)  $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$ ,  
 (d)  $-O-(CH_2)_n-O$ -(необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),  
 (e)  $-O-(CH_2)_n-SO_2$ -(необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),  
 (f)  $-O-(CH_2)_n-SO_2-C_{6-18}$ -арилу,  
 (g)  $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2$ -(необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),  
 (h)  $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$ ,  
 (i)  $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2$ -(необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),  
 (j)  $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,  
 (k)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$ ,  
 (l)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ -алкілу,  
 (m)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO$ -(необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),

(n)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$  (необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкіл),

(o)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{3-8}$ -циклоалкілу,

(p)  $-NR^8-CO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,

(q)  $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,

(r)  $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,

(s)  $-S-(CH_2)_n-OH$ ,

(t)  $-SO-(CH_2)_n-OH$ ,

(u)  $-SO_2-(CH_2)_n-OH$ , та

(v)  $-NR^8-CO-$  (необов'язково заміщеної гетероциклічної групи) (бажано, вказана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та необов'язково окисленого атому сірки, які необов'язково заміщені замісниками, вибраними з гідрокси,  $C_{1-4}$ -алкілу, необов'язково окисленого  $C_{1-4}$ -алкілію,  $-CO-C_{1-4}$ -алкілу,  $-CO-NH-C_{1-4}$ -алкілу,  $-CONH_2$ ,  $-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,  $-SO_2-NH-C_{1-4}$ -алкілу,  $-SO_2NH_2$  тощо),

де n є середнім числом від 1 до 4,  $R^8$  є атомом водню або  $C_{1-4}$ -алкільною групою, та  $(CH_2)_n$  є необов'язково заміщеним  $C_{1-4}$ -алкілом,

(iii)  $C_{2-8}$ -алкенільною групою, необов'язково заміщеною гідрокси, або

(iv)  $C_{2-8}$ -алкінільною групою, необов'язково заміщеною гідрокси.

Більш бажано  $R^2$  є (i)  $C_{5-8}$ -алкільною групою, заміщеною гідрокси,

(ii)  $C_{1-8}$ -алкільною групою, заміщеною замісниками, вибраними з

(a) галогенованого  $C_{1-4}$ -алкокси,

(b)  $-O-(CH_2)_n-OH$  (де  $(CH_2)_n$  є необов'язково заміщеним гідрокси),

(c)  $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$ ,

(d)  $-O-(CH_2)_n-O-$  (необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),

(e)  $-O-(CH_2)_n-SO_2-$  (необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),

(f)  $-O-(CH_2)_n-SO_2-C_{6-18}$ -арилу,

(g)  $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-$  (необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),

(h)  $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$ ,

(i)  $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-$  (необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),

(j)  $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,

(k)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$  (де  $(CH_2)_n$  є необов'язково заміщеним  $C_{1-4}$ -алкілом),

(l)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ -алкілу,

(m)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO-$  (необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу),

(n)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$  (необов'язково галогенованого  $C_{1-4}$ -алкілу) (де  $(CH_2)_n$  є необов'язково заміщеним  $C_{1-4}$ -алкілом),

(o)  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{3-8}$ -циклоалкілу,

(p)  $-NR^8-CO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,

(q)  $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,

(r)  $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,

(s)  $-S-(CH_2)_n-OH$ ,

(t)  $-SO-(CH_2)_n-OH$ ,

(u)  $-SO_2-(CH_2)_n-OH$ , та

(v)  $-NR^8-CO-$  (необов'язково заміщеної гетероциклічної групи) (бажано, вказана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому кисню та необов'язково окисленого

атому сірки, які необов'язково заміщені замісниками, вибраними з гідрокси,  $C_{1-4}$ -алкілу, необов'язково окисленого  $C_{1-4}$ -алкілію,  $-CO-C_{1-4}$ -алкілу,  $-CO-NH-C_{1-4}$ -алкілу,  $-CONH_2$ ,  $-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу,  $-SO_2-NH-C_{1-4}$ -алкілу,  $-SO_2NH_2$  тощо),

де n є середнім числом від 1 до 4, та  $R^8$  є атомом водню або  $C_{1-4}$ -алкільною групою,

(iii)  $C_{2-8}$ -алкенільною групою, необов'язково заміщеною гідрокси, або

(iv)  $C_{2-8}$ -алкінільною групою, необов'язково заміщеною гідрокси.

Солями сполуки (I) є, наприклад, солі металів, солі амонію, солі на органічній основі, солі неорганічної кислоти, солі органічної кислоти, солі основної або кислотної амінокислоти тощо. Бажаними прикладами солей металів є, наприклад, солі лужних металів, такі як сіль натрію, сіль калію тощо; солі лужно-земельних металів, такі як сіль кальцію, сіль магнію, сіль барію тощо; сіль алюмінію тощо. Бажаними прикладами солей на органічній основі є, наприклад, солі триметиламіну, триетиламіну, піридину, піколіну, 2,6-лутідину, етаноламіну, диетаноламіну, триетаноламіну, триметамін [трис(гідроксиметил)метиламіну], t-бутиламіну, циклогексаміну, дициклогексаміну, N,N'-дибензилетилендіаміну тощо. Бажаними прикладами солей неорганічних кислот є, наприклад, солі хлорводневої кислоти, бромводневої кислоти, азотної кислоти, сірчаної кислоти, фосфорної кислоти тощо. Бажаними прикладами солей органічних кислот є, наприклад, солі мурашиної кислоти, оцтової кислоти, трифтороцтової кислоти, фталевої кислоти, фумарової кислоти, щавелевої кислоти, винної кислоти, малеїнової кислоти, лимонної кислоти, бурштинової кислоти, яблучної кислоти, метансульфонової кислоти, бензенсульфонової кислоти, p-толуолсульфонової кислоти тощо. Бажаними прикладами солей основних амінокислот є, наприклад, солі аргініну, лізину, орнітину тощо, та бажаними прикладами солей кислих амінокислот є, наприклад, солі аспарагінової кислоти, глютамінової кислоти тощо.

Серед них бажаними є фармацевтичноприйнятні солі. Наприклад, коли сполука містить кислотну функціональну групу, то солями є неорганічні солі, такі як солі лужних металів (наприклад, сіль натрію, сіль калію тощо), солі лужно-земельних металів (наприклад, сіль кальцію, сіль магнію, сіль барію тощо) і т.п., амонієві солі тощо, та коли сполука містить основну функціональну групу, то солями є, наприклад, солі неорганічної кислоти, такої як хлорводнева кислота, бромводнева кислота, азотна кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота тощо, або солі органічної кислоти, такої як оцтова кислота, фталева кислота, фумарова кислота, щавелева кислота, винна кислота, малеїнова кислота, лимонна кислота, бурштинова кислота, метансульфонова кислота, p-толуолсульфонова кислота тощо.

Сполукою (I) бажано є сполука, де A означає арильну групу, заміщену групою формули  $-Y^2-B$  та необов'язково додатково заміщеною, де  $Y^2$  є простим зв'язком,  $-O-$ ,  $-OCH_2-$ ,  $-NH-$  або  $-S-$ , та B є арильною групою, гетероциклічною групою,  $C_{3-8}$ -циклоалкільною групою, карбамоїльною групою,

уреїдо групою, C<sub>6-18</sub>-арил-карбонільною групою або C<sub>6-18</sub>-арил-C<sub>1-4</sub>-алкіл-карбонільною групою, кожна з яких необов'язково заміщена.

Бажаним варіантом сполуки (I) є сполука, де W означає C(R<sup>1</sup>);

A є арильною групою, заміщеною групою формули -Y<sup>2</sup>-B, та необов'язково додатково заміщеною, де Y<sup>2</sup> є простим зв'язком, -O-, -OCH<sub>2</sub>-, -NH- або -S-, та B є арильною групою, гетероциклічною групою, C<sub>3-8</sub>-циклоалкільною групою, карбамойльною групою, уреїдо групою, C<sub>6-18</sub>-арил-карбонільною групою або C<sub>6-18</sub>-арил-C<sub>1-4</sub>-алкіл-карбонільною групою, кожна з яких є необов'язково заміщеною;

R<sup>1</sup> є атомом водню або групою формули -X<sup>2</sup>-R<sup>4</sup>, де X<sup>2</sup> означає простий зв'язок, -NH- або -O-, та R<sup>4</sup> є атомом водню або C<sub>1-8</sub>-алкільною групою, C<sub>2-8</sub>-алкенільною групою, C<sub>2-8</sub>-алкінільною групою, карбамойльною групою, C<sub>1-8</sub>-алкілкарбонільною групою, C<sub>3-8</sub>-циклоалкільною групою, C<sub>6-18</sub>-арильною групою, C<sub>6-18</sub>-арил-C<sub>1-4</sub>-алкільною групою, C<sub>6-18</sub>-арилкарбонільною групою, C<sub>6-18</sub>-арил-C<sub>1-4</sub>-алкіл-карбонільною групою, гетероциклічною групою, гетероцикліл-C<sub>1-4</sub>-алкільною групою, гетероцикліл-карбонільною групою або гетероцикліл-C<sub>1-4</sub>-алкіл-карбонільною групою, кожен з яких необов'язково заміщений;

R<sup>2</sup> є атомом водню або C<sub>1-8</sub>-алкільною групою, C<sub>2-8</sub>-алкенільною групою, C<sub>2-8</sub>-алкінільною групою, карбамойльною групою, C<sub>1-8</sub>-алкіл-сульфонільною групою, C<sub>3-8</sub>-циклоалкільною групою, C<sub>6-18</sub>-арильною групою, C<sub>6-18</sub>-арил-C<sub>1-4</sub>-алкільною групою, C<sub>6-18</sub>-арилкарбонільною групою, C<sub>6-18</sub>-арил-C<sub>1-4</sub>-алкілкарбонільною групою, C<sub>6-18</sub>-арилсульфонільною групою, гетероциклічною групою, гетероцикліл-C<sub>1-4</sub>-алкільною групою, гетероциклілкарбонільною групою або гетероцикліл-C<sub>1-4</sub>-алкіл-карбонільною групою, кожна з яких необов'язково заміщена; та

X<sup>1</sup> означає -NR<sup>3</sup>-, де R<sup>3</sup> є атомом водню або необов'язково заміщеною аліфатичною вуглеводневою групою.

Іншим бажаним варіантом сполуки (I) є сполука, де

W означає N;

X<sup>1</sup> означає -NR<sup>3</sup>-, де R<sup>3</sup> є атомом водню або необов'язково заміщеною аліфатичною вуглеводневою групою;

A є арильною групою, заміщеною групою формули -Y<sup>2</sup>-B, та необов'язково додатково заміщеною, де Y<sup>2</sup> є простим зв'язком, -O-, -OCH<sub>2</sub>-, -NH- або -S-, та B є арильною групою, гетероциклічною групою, C<sub>3-8</sub>-циклоалкільною групою, карбамойльною групою, уреїдо групою, C<sub>6-18</sub>-арил-карбонільною групою або C<sub>6-18</sub>-арил-C<sub>1-4</sub>-алкілкарбонільною групою, кожна з яких є необов'язково заміщеною;

R<sup>2</sup> є атомом водню або C<sub>1-8</sub>-алкільною групою, C<sub>2-8</sub>-алкенільною групою, C<sub>2-8</sub>-алкінільною групою, карбамойльною групою, C<sub>1-8</sub>-алкіл-карбонільною групою, C<sub>1-8</sub>-алкіл-сульфонільною групою, C<sub>3-8</sub>-циклоалкільною групою, C<sub>6-18</sub>-арильною групою, C<sub>6-18</sub>-арил-C<sub>1-4</sub>-алкільною групою, C<sub>6-18</sub>-арилкарбонільною групою, C<sub>6-18</sub>-арил-C<sub>1-4</sub>-алкіл-

карбонільною групою, C<sub>6-18</sub>-арилсульфонільною групою, гетероциклічною групою, гетероцикліл-C<sub>1-4</sub>-алкільною групою, гетероциклілкарбонільною групою або гетероцикліл-C<sub>1-4</sub>-алкілкарбонільною групою, кожна з яких необов'язково заміщеною.

Іншим бажаним варіантом сполуки (I) є сполука, де W є N;

X<sup>1</sup> є -NR<sup>3</sup>-;

A є арильною групою, заміщеною групою формули -Y<sup>2</sup>-B, та необов'язково додатково заміщеною, де Y<sup>2</sup> є простим зв'язком, -O-, -OCH<sub>2</sub>-, -NH- або -S-, та B є арильною групою, гетероциклічною групою, C<sub>3-8</sub>-циклоалкільною групою, карбамойльною групою, уреїдо групою, C<sub>6-18</sub>-арилкарбонільною групою або C<sub>6-18</sub>-арил-C<sub>1-4</sub>-алкілкарбонільною групою, кожна з яких є необов'язково заміщеною; та R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> приєднані для формування необов'язково заміщеної кільцевої структури.

Сполукою (I) є

(i) 2-{2-[4-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етокси}етанол,

(ii) 2-{2-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етокси}етанол,

(iii) N-{2-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}-3-гідрокси-3-метилбутанамід,

(iv) N-{2-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}-2-(метилсульфоніл)ацетамід,

(v) N-{2-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}-2-метил-2-(метилсульфоніл)пропанамід,

(vi) 5-{2-[2-(трет-бутилсульфоніл)етокси]етил}-N-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-амін,

(vii) 2-(метилсульфоніл)-N-{2-[4-((3-метил-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}ацетамід,

(viii) N-[2-(4-((3-хлор-4-(3-хлорфенокси)феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил]-2-(метилсульфоніл)ацетамід, та

(ix) бажано N-{2-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}-2-(метилсульфоніл)ацетамід тощо. Особливо бажано,

N-{2-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}-3-гідрокси-3-метилбутанамід.

Сполуку (I) та її сіль одержують за способом, описаним у WO2005/118588.

Коли сполука (I) має ізомери, такі як оптичний ізомер, стереоізомер, ізомер по положенню, обертальний ізомер тощо, будь-які ізомери та суміші є включеними у сполуку (I). Наприклад, коли сполука (I) має оптичний ізомер, то оптичний ізомер, відділений від рацемату, також є включеним у сполуку (I). Ці ізомери отримують як незалежні продукти

шляхом синтезу або відділення (концентрування, екстракції розчинником, колоночної хроматографії, рекристалізації тощо).

Сполука (I) може бути кристалом, та як кристал сам по собі, так і суміш кристалів, є включеними у сполуку (I). Кристали можна одержати кристалізацією за відомими способами кристалізації.

Сполукою (I) може бути сольват (наприклад, гідрат тощо) або несольват, обидва є включеними у сполуку (I).

Сполука, мічена ізотопом (наприклад,  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{125}\text{I}$  тощо), також є включеною у сполуку (I).

Проліками сполуки (I) або її солями (тут та надалі посилаються на сполуку (I)) є сполука, перетворена у сполуку (I) шляхом реакції з ферментом, дії кислоти шлункового соку тощо в фізіологічних умовах у живому організмі, тобто сполука, перетворена на сполуку (I) шляхом окислення, відновлення, гідролізу тощо в залежності від ферменту; сполука перетворена на сполуку (I) шляхом гідролізу в залежності від дії кислоти шлункового соку тощо. Проліками сполуки (I) може бути сполука, отримана шляхом ацилювання, алкілювання або фосфорилювання аміно групи сполуки (I), (наприклад, сполука отримана шляхом ейкозанілювання, аланілювання, пентиламінокарбонілювання, (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолан-4-іл)метоксикарбонілювання, тетрагідрофуранілювання, піролідилметилування, півалоїлоксиметилування та трет-бутилування тощо, аміно групи сполуки (I)); сполука, отримана шляхом ацилювання, алкілювання, фосфорилювання або борування гідроксильної групи сполуки (I) (наприклад, сполука отримана шляхом ацетилювання, пальмітоїлювання, пропаноїлювання, півалоїлювання, сукцинілювання, фумарилування, аланілювання, диметиламінометилкарбонілювання тощо гідроксильної групи сполуки (I)); сполука одержана шляхом етерифікації або амідування карбоксильної групи сполуки (I) (наприклад, сполука одержана шляхом етилестерифікації, фенілестерифікації, карбоксиметилестерифікації, диметиламінометилестерифікації, півалоїлоксиметилестерифікації, етоксикарбонілоксиетилестерифікації, фталідилестерифікації, (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолан-4-іл)метилестерифікації, циклогексилоксокарбонілестерифікації та метиламідування тощо карбоксильної групи сполуки (I)) тощо. Будь-які з цих сполук можна одержати з сполуки (I) відомим шляхом.

Проліками сполуки (I) може бути сполука, перетворена на сполуку (I) при фізіологічних умовах, така як описано у IYAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals), Vol. 7, Design of Molecules, p.163-198, Published by HIROKAWA SHOTEN (1990).

У даному описі, бажаними прикладами "гормональних терапевтичних агентів" є фосфестрол, диетилстилбестрол, хлортрианізен, медроксипрогестерон ацетат, мегестрол ацетат, хлормадинон ацетат, ципротерон ацетат, даназол, диеногест, азопрізніл, алілестренол, гестрінон, номегестрол, Таденан, мепартицин, ралоксифен, ормелоксифен, левормелоксифен, проти-естрогени (наприклад, тамоксифен цитрат, тореміфен цитрат то-

що), ER даун-регулятор (наприклад, фульвестрант (Faslodex (торгівельна марка)) тощо), людський гонадотропін менопаузи, фолітропін, пігулки, мелітоїстан, тестролактон, аміноглютетимід, LH-RH-агоністи (наприклад, гoserелін ацетат, бусерелін, леупрорелін тощо), дролоксифен, епітіостанол, етинілестрадіол сульфат, інгібітори ароматази (наприклад, фазрозол гідрохлорид, анастрозол, ретрозол, екземстан, ворозол, форместан тощо), проти-андрогени (наприклад, флутамід, бікартамід, нілутамід тощо), інгібітори  $5\alpha$ -редуктази (наприклад, фінастерид, дутастерид, епрісєрид тощо), адренкортигормональні лікарські засоби (наприклад, дексаметазон, преднізолон, бетаметазон, тріамцинолон тощо), інгібітори синтезу андрогену (наприклад, абіратерон тощо), ретиноїд та лікарські засоби, які уповільнюють метаболізм ретиноїду (наприклад, ліарозол тощо), тощо та LH-RH-агоністи (наприклад, гoserелін ацетат, бусерелін, леупрорелін) та ER-доунрегулятор (наприклад, фульвестрант (Faslodex (торгівельна марка)) тощо).

У даному описі "протираковим агентом" є, наприклад, хіміотерапевтичний агент, імунотерапевтичний агент, фармацевтичний агент, який інгібує вплив клітинного фактору росту та його рецептор тощо.

Прикладами вказаних "хіміотерапевтичних агентів" є алкілувальні агенти, антиметаболіти, протиракові антибіотики, протиракові агенти рослинного походження тощо.

Прикладами "алкілувальних агентів" є азотистий іприт, азотистий іприт-N-оксид гідрохлорид, хлорамбутил, циклофосфамід, іфосфамід, тіотеп, карбохінон, імпросульфат тозілат, бусульфат, німустин гідрохлорид, мітобронітол, мелфалан, дакарбазин, ранімустин, естрамустинфосфат натрію, триетилномеламін, кармустин, ломустин, стрептозоцин, піпоброман, етоглуцид, карбоплатин, цисплатин, мібоплатин, неаплатин, оксаліплатин, алтретамін, амбамустин, діброспідіум гідрохлорид, фотемустин, преднімустин, пумітепа, рібомустин, темозоломід, треосульфат, трофосфамід, заностатин стімаламер, адозелесин, цистемустин, бізелесин тощо.

Прикладами "антиметаболітів" є меркаптопурин, 6-меркаптопурин рибозид, тіоїнозин, метотрексат, еноцитабін, цитарабін, цитарабін осфосфат, анцитабін гідрохлорид, ліки 5-FU (наприклад, фторурацил, тегафур, UFT, доксифлуридин, кармофур, галоцитабін, емітефур тощо), аміноптерин, леуковорин кальцію, таблоїд, бутонин, фолінат кальцію, левофолінат кальцію, кладрибін, емітефур, флударабін, гемцитабін, гідроксикарбамід, пентостатин, перитрексим, адоксурідин, мітогуазон, тіазофрין, амбамустин, пеметрексед динатрію (Alimta (торгівельна марка)) тощо.

Прикладами "протиракових антибіотиків" є актіноміцин-D, актіноміцин-C, мітоміцин-C, хромоміцин-A3, блеоміцингідрохлорид, блеоміцинсульфат, депломіцинсульфат, даунорубіцингідрохлорид, доксорубіцингідрохлорид (Adriacin (торгівельна марка)), акларубіцингідрохлорид, пірарубіцингідрохлорид, епірарубіцингідрохлорид, неоканіноста-тин, мітраміцин, саркоміцин, карзінофілін, мітотан,



зорубіцингідрохлорид, мітоксантронгідрохлорид, ідарубіцингідрохлорид.

Прикладами "протиракових агентів рослинного походження" є етопозид, етопозид-фосфат, вінбластин сульфат, вінкрестин сульфат, віндезин сульфат, теніпозид, паклітаксел (Taxol (торгівельна марка), доцетаксел, вінорелбін тощо.

Прикладами "імунотерапевтичних агентів (BRM)" є піцібаніл, крестин, сізофіран, лентінан, убенімекс, інтерферони, інтерлейкіни, фактор, який стимулює колонії макрофагів, фактор, який стимулює колонії гранулоцитів, еритропоетин, лімфотоксин, BCG вакцина, *Corynebacterium parvum*, левамизол, полісахарид K, прокодазол тощо.

"Фактором росту" у вказаних "фармацевтичних агентах, які інгібують вплив клітинних факторів росту або їх рецепторів" є будь-які сполуки, які збільшують проліферацію клітин, які зазвичай є пептидами з молекулярною масою не більше ніж 20,000, які проявляють свою активність при низькій концентрації шляхом приєднання до рецептору, включаючи (1) EGF (епідермальний фактор росту) або сполуки, які мають таку ж саму активність [наприклад, EGF, герегулін тощо], (2) інсулін або сполуки, які мають таку ж саму активність [наприклад, інсулін, IGF (інсуліноподібний фактор росту)-1, IGF-2 тощо], (3) FGF (фактор росту фібробластів) або сполуки, які [наприклад, кислотний FGF, основний FGF, KGF (фактор росту кератиноцитів), FGF-10 тощо], (4) інші клітинні фактори росту [наприклад, CSF (фактор, який стимулює ріст колоній), EPO (еритропоетин), IL-2 (інтерлейкін-2), NGF (фактор росту нервів), PDGF (тромбоцитарний фактор росту), TGF $\beta$  (трансформуючий фактор росту  $\beta$ ), HGF (фактор росту гепатоцитів), VEGF (фактор росту ендотеліальних судів) тощо] тощо.

Прикладами "рецепторів факторів росту" є будь-які рецептори, здатні до приєднання вищевказаних факторів росту, зокрема EGF-рецептор, герегулін рецептор (HER2), інсуліновий рецептор, IGF-рецептор, FGF-рецептор-1 або FGF-рецептор-2 тощо.

Прикладами "фармацевтичного агенту, який інгібує вплив клітинного фактору росту" є HER2-антитіло (трастузумаб (Herceptin (торгівельна марка)) тощо), іматиніб мезилат, ZD1839 або EGFR антитіло (цетуксімаб (Erbix (торгівельна марка)) тощо), антитіло до VEGF (наприклад, бевацизумаб (Avastin)(торгівельна марка)), VEGFR антитіло, VEGFR інгібітор, EGFR інгібітор (ерлотиніб (Tarceva)(торгівельна марка)), гефітиніб (Iressa (торгівельна марка)) тощо).

Окрім вищевказаних лікарських засобів, застосовують mTOR інгібітори (темсіролімус, рапаміцин тощо), Akt інгібітори, PI3 інгібітори кінази, L-аспарагіназу, ацеглатон, прокарбазин гідрохлорид, сольовий комплекс протопорфірин-кобальт, ртутний гематопорфірин-натрію, інгібітори топоізомери I (наприклад, іринотекан гідрохлорид (топотекан (торгівельна марка)), Campto (торгівельна марка)), топоізомери II (наприклад, собузуксан тощо), сполуки, що викликають диференціювання (наприклад, ретиноїд, вітамін D тощо), інгібітори ангиогенезу (наприклад,

талідомід, SU11248 тощо),  $\alpha$ -блокатори (наприклад, тамсулозин гідрохлорид, нафтопідил, урапідил, альфузосин, теразосин, празосин, сілодозин тощо) інгібітор серин/треонін кінази, антагоніст рецептору ендотеліну (наприклад, атрасентан тощо), інгібітор протеасоми (наприклад, бортезомід тощо), Hsp 90 інгібітор (наприклад, 17-AAG тощо), спіронолактон, міноксидил, 11 $\alpha$ -гідроксипрогестерон, агент, який уповільнює резорбцію костної тканини / пригнічує утворення костних метастазів (наприклад, золедроновна кислота, алендроновна кислота, памідронова кислота, етідроновна кислота, ібандронова кислота, клодронова кислота) тощо.

Серед вищевказаних сполук бажаними є гормональний терапевтичний агент або протираковий агент (тут та надалі зкорочують до супровідних ліків), ER даун-регулятор (наприклад, фульвестрант (Faslodex (торгівельна марка)) тощо), HER2 антитіло (трастузумаб (Herceptin (торгівельна марка)) тощо), EGFR антитіло (цетуксімаб (Erbix (торгівельна марка)) тощо), EGFR інгібітор (ерлотиніб (Tarceva (торгівельна марка)), гефітиніб (Iressa (торгівельна марка)) тощо), VEGFR інгібітор або хіміотерапевтичний агент (паклітаксел (Taxol (торгівельна марка)) тощо).

Зокрема, бажаними є фульвестрант (Faslodex (торгівельна марка)), трастузумаб (Herceptin (торгівельна марка)), цетуксімаб (Erbix (торгівельна марка)), ерлотиніб (Tarceva (торгівельна марка)), гефітиніб (Iressa (торгівельна марка)), паклітаксел (Taxol (торгівельна марка)) тощо.

Окрім цього, бажаними прикладами є доксорубіцин гідрохлорид (Adriacine (торгівельна марка)), іринотекан гідрохлорид (Topotecin (торгівельна марка)), Campto (торгівельна марка)), 5ФУ, доцетаксел та метотрексат.

Коли (1) інгібітор HER2, який має скелет піролопіримідину або піразолопіримідину (тут та надалі скорочено як інгібітор HER2) та (2) супровідні лікарські засоби використовують у комбінації, час введення інгібітору HER2 та супровідних лікарських засобів не є чітко обмеженим, та інгібітор HER2 та супровідні лікарські засоби можна вводити об'єкту введення одночасно або поступово. Дозу супровідних лікарських засобів визначають подібно до дози, яку застосовують клінічно, та вибирають в залежності від об'єкту введення, шляху введення, хвороби, комбінації тощо.

Спосіб введення інгібітору HER2 та супровідних лікарських засобів не є обмеженим, та достатнім є те, що інгібітор HER2 та супровідні лікарські засоби вводять у комбінації. Приклади такого шляху введення включають наступні:

(1) Інгібітор HER2 та супровідні лікарські засоби одержують одночасно для отримання єдиної лікарської форми для введення. (2) Інгібітор HER2 та супровідні лікарські засоби одержують окремо для одержання двох видів лікарських форм, які вводять одночасно однаковим шляхом. (3) Інгібітор HER2 та супровідні лікарські засоби одержують окремо для одержання двох видів лікарських форм, які вводять одночасно однаковим шляхом, проте у різний час. (4) Інгібітор HER2 та супровідні лікарські засоби одержують окремо для одержан-

ня двох видів лікарських форм, які вводять одночасно різними шляхами. (5) Інгібітор HER2 та супровідні лікарські засоби одержують окремо для одержання двох видів лікарських форм, які вводять одночасно різними шляхами у різний час (наприклад, інгібітор HER2 та супровідні лікарські засоби введені таким чином або у зворотньому порядку).

Комбінацію лікарських засобів даного винаходу використовують як терапевтичний агент, який стримує ріст раку, який експресує HER2 та/або EGFR кіназу, та як агент, який попереджує появу гормонально залежного раку та претворення гормонально залежного раку на гормонально незалежний рак. Окрім цього, комбінацію лікарських засобів використовують як фармацевтичний агент, завдяки тому що вона проявляє низьку токсичність (наприклад, гостру токсичність, хронічну токсичність, генетичну токсичність, репродуктивну токсичність, кардіотоксичність, взаємодію ліків, онкогенність тощо), гарну розчинність у воді та високу стабільність, *in vivo* кінетику (абсорбційну здатність, розподілення, метаболізм, екскрецію тощо) та ефективність експресії.

Таким чином, комбінацію лікарських засобів даного винаходу використовують як безпечний агент для профілактики або лікування хвороб, які характеризуються аномальною проліферацією клітин, такі як різні види раку (зокрема, раку молочної залози (наприклад, інвазивного протокового раку, протокового раку *in situ*, запалювального раку молочної залози тощо), раку простати (наприклад, гормонально залежного раку простати, гормонально незалежного раку простати тощо), раку пішлункової залози (наприклад, раку протоків підшлункової залози тощо), раку шлунку (наприклад, сосочкової аденокарциноми, мукозної аденокарциноми, аденосквамозної карциноми тощо), раку легенів (наприклад, недрібноклітинного раку легенів, дрібноклітинного раку легенів, целомічного раку тощо), раку товстого кишечника (наприклад, шлунково-кишкової стромальної пухлини тощо), раку прямої кишки (наприклад, шлунково-кишкової стромальної пухлини тощо), колоректального раку (наприклад, сімейного колоректального раку, спадкового поліпозного коло ректального раку, шлунково-кишкової стромальної пухлини тощо), раку тонкого кишечника (наприклад, не-Ходжкінська лімфома, шлунково-кишкової стромальної пухлини тощо), раку шлункової дуоденального раку, рак язика, раку глотки (наприклад, носоглоточної карциноми, ротоглоточного раку, гіпофарингеального раку тощо), раку слинних залоз, пухлини мозку (наприклад, шишкоподібної астроцити, пілоцитарної астроцити, дифузної астроцити, анаплазированной астроцити), невриноми, раку печінки (наприклад, первинного раку печінки, поза печіночного раку жовчних протоків тощо), раку нирок (наприклад, нирково клітинного раку, перехідно-клітинного раку ниркової лоханки та сечоводу тощо), раку жовчного протоку, внутрішньо маточної карциноми, раку шийки матки, раку яєчників (наприклад, епітеліального раку яєчників, позагонадна гоноцити, гонадна гоноцити, пухлини яєчників з низьким потенціалом злоякісності

сті тощо), раку сечового міхуру, уретрального раку, раку шкіри (наприклад, очної меланоми, карциноми клітин Меркеля тощо), гемангіоми, злоякісної лімфоми, злоякісної меланоми, раку щитоподібної залози (наприклад, медулярний рак щитоподібної залози тощо), раку навколо щитоподібної залози, раку носової порожнини, раку навколо носової порожнини, пухлин костної тканини (наприклад, остеосаркоми, пухлини Евінга, uterus саркоми матки, саркоми м'язів тощо), судинної фіброми, ретінобластоми, раку статевого члена, пухлини яєчників, солідного раку у дитинстві (наприклад, пухлини Вільмса, дитячої пухлини нирок тощо), саркоми Капоші, саркоми Капоші перехідної зі СПИДУ, пухлини верхньої щелепи, фіброзної гістіоцити, лейоміосаркоми, рабдоміосаркоми, лейкемії (наприклад, гострого мієлолейкозу, гострої лімфобластичної лейкемії тощо), атеросклерозу, інгібітору (наприклад, ангіогенезу, асоційованого з ростом солідного раку та саркоми, ангіогенез асоційований з раковими метастазами, ангіогенез асоційований з діабетичною ретинопатією тощо), та вірусними хворобами (ВІЧ інфекцією тощо) тощо.

Тирозин-кіназа залежні хвороби додатково включають серцево-судинні хвороби пов'язані з аномальною активністю тирозин-кінази. Відповідно, комбінацію лікарських засобів даного винаходу також використовують як агент для профілактики та лікування серцево-судинних хвороб, таких як рестеноз.

Комбінацію лікарських засобів даного винаходу використовують як протираковий агент для профілактики та лікування раку, зокрема раку молочної залози, раку яєчників, раку простати, раку легенів, раку підшлункової залози, раку нирок, раку кишечника, раку тонкого кишечника, раку стравоходу та раку шлунку тощо.

Комбінація лікарських засобів даного винаходу проявляє низьку токсичність та її застосовують як таку, як фармацевтичний агент або як фармацевтичну композицію, яка містить фармацевтично прийнятний носій, який зазвичай застосовують для ссавців (наприклад, людини, коней, биків, собак, котів, пацюків, мишей, кроля, свиней, мавп тощо).

Комбінацію лікарських засобів даного винаходу можна безпечно вводити орально або парентерально (наприклад, місцево, ректально, внутрішньовенно тощо), наприклад, як фармацевтичну композицію, отриману шляхом змішування інгібітору HER2 та/або вищезгаданих супровідних ліків з фармацевтично прийнятним носієм згідно з загально відомим способом, у виді таблетки (зокрема таблетки, вкритої цукром, таблетки, вкритої плівкою), порошку, гранул, капсул (зокрема м'яких капсул), рідини, ін'єкцій, супозитарію, композиції з уповільненим вивільненням тощо. Ін'єкції вводять внутрішньовенно, внутрішньом'язово, підшкірно або введенням в органи або прямим введенням в місце ураження.

Фармацевтично прийнятним носієм, придатним для виготовлення комбінації лікарських засобів даного винаходу, є різні органічні або неорганічні носії, які зазвичай використовують як сировинний матеріал. Прикладами є наповнювач,

лубрікант, зв'язувальний агент та дізінтегрант для твердих лікарських форм, розчинник, допоміжні розчинники, суспендувальний агент, агенти, які зберігають ізотонічність, буфер та заспокійливий агент для рідких лікарських форм тощо. Використовують у придатних кількостях звичайні добавки, такі як консерванти, антиоксиданти, барвники, підсолоджувачі, адсорбуючі речовини, змощувальні агенти тощо.

Наповнювачем є, наприклад, лактоза, цукроза, D-манітол, крохмаль, крохмальні зерна, кристалічна целюлоза, легка зневоднена кремнієва кислота тощо.

Лубрікантом є, наприклад, стеарат магнію, стеарат кальцію, тальк, колоїдний кремнезем тощо.

Зв'язувальним агентом є, наприклад, кристалічна целюлоза, цукроза, D-манітол, декстрин, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, полівінілпіролідон, крохмаль, цукроза, желатин, метилцелюлоза, натрій-карбоксиметилцелюлоза тощо.

Дізінтегрантом є, наприклад, крохмаль, карбоксиметилцелюлоза, кальцій-карбоксиметилцелюлоза, натрію карбоксиметил крохмаль, L-гідроксипропілцелюлоза тощо.

Розчинником є, наприклад, вода для ін'єкцій, спирт, пропіленгліколь, макрогол, кунжутна олія, кукурудзяна олія, оливкова олія тощо.

Допоміжними розчинниками є, наприклад, поліетиленгліколь, пропіленгліколь, D-манітол, бензил бензоат, етанол, трісамінометан, холестерол, триетаноламін, карбонат натрію, цитрат натрію.

Суспендуєчим агентом є, наприклад, поверхнево-активна речовина, така як стеарилтриетаноламін, лаурилсульфат натрію, лаурил амінопропіонової кислоти, лецитин, бензалконій хлорид, бензетоній хлорид, гліцерил моностеарат; гідрофільний полімер, такий як полівініловий спирт, полівінілпіролідон, натрію-карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксиметилцелюлоза, гідроксиетилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза тощо; тощо.

Агентом, який зберігає ізотонічність є, наприклад, глюкоза, D-сорбітол, хлорид натрію, гліцерин, D-манітол тощо.

Буфером є, наприклад, фосфатний буфер, ацетатний буфер, карбонатний буфер, цитратний буфер тощо.

Заспокійливим агентом є, наприклад, бензиловий спирт тощо.

Консервантами є, наприклад, естери параоксибензойної кислоти, хлорбутанол, бензиловий спирт, фенетиловий спирт, дегідрооцтова кислота, сорбінова кислота тощо.

Антиоксидантом є, наприклад, сульфід, аскорбінова кислота,  $\alpha$ -токоферол тощо.

Змішувальне співвідношення інгібітору HER2 та супровідних лікарських засобів у комбінації лікарських засобів даного винаходу вибирають у відповідності до об'єкту введення, шляху введення, хвороби тощо.

Наприклад, вміст інгібітору HER2 у комбінації лікарських засобів даного винаходу відрізняється в залежності від форми комбінації, та загалом ста-

новить приблизно від 0,01 до 100 ваг.%, бажано приблизно від 0,1 до 50 ваг.%, більш бажано приблизно від 0,5 до приблизно 20 ваг.%, від усієї композиції.

Вміст супровідних лікарських засобів у комбінації лікарських засобів даного винаходу відрізняється в залежності від форми комбінації, та загалом становить приблизно від 0,01 до 100 ваг.%, бажано приблизно від 0,1 до 50 ваг.%, більш бажано приблизно від 0,5 до приблизно 20 ваг.%, від усієї композиції.

Вміст добавки, такої як носій, у комбінації лікарських засобів даного винаходу відрізняється в залежності від форми комбінації, та загалом становить приблизно від 1 до 99,99 ваг.%, бажано приблизно від 10 до приблизно 90 ваг.%, від усієї композиції.

Коли інгібітор HER2 та супровідні лікарські засоби отримують окремо, то застосовують однаковий вміст цих сполук.

Ці композиції виготовляють згідно з добре відомим способами, які зазвичай застосовують на стадії одержання композицій.

Наприклад, інгібітор HER2 або супровідні лікарські засоби виготовляють як ін'єкцію шляхом змішування водної ін'єкції з диспергуючим агентом (наприклад, Tween 80 (виготовлений Atlas Powder, US), HCO 60 (виготовлений Nikko Chemicals), поліетиленгліколь карбоксиметилцелюлозою, альгінатом натрію, гідроксипропілметилцелюлозою, декстрином тощо), стабілізатором (наприклад, аскорбіновою кислотою, піросульфитом натрію тощо), поверхнево-активною речовиною (наприклад, полісорбатом 80, макроголем тощо), солюбілізатором (наприклад, гліцерином, етанолом тощо), буфером (наприклад, фосфорною кислотою та її сіллю лужних металів, лимонною кислотою та її сіллю лужних металів тощо), агентом для підтримання ізотонічності розчину (наприклад, хлоридом натрію, хлоридом калію, манітолом, сорбітолом, глюкозою тощо), агентом, який регулює pH (наприклад, хлор водневою кислотою, гідроксидом натрію), консервантами (наприклад, етил парагідроксибензоатом, бензойною кислотою, метил парагідроксибензоатом, пропіл парагідроксибензоатом, бензиловим спиртом тощо), розчинником (наприклад, концентрованим гліцерином, меглуміном тощо), додатковими розчинниками (наприклад, пропіленгліколем, цукрозою тощо), заспокійливим агентом (наприклад, глюкозою, бензиловим спиртом тощо) тощо, або як ін'єкцію олії шляхом розчинення, суспендування або емульсіювання у рослинній олії, такий як оливкова олія, кунжутна олія, бавовнова олія, кукурудзяна олія тощо, та допоміжних розчинників, таких як пропіленгліколь тощо.

Лікарську форму для орального введення одержують шляхом додавання, наприклад, наповнювача (наприклад, лактози, цукрози, крохмалю, кукурудзяного крохмалю тощо), дизінтегровального агента (наприклад, крохмалю, карбонату кальцію тощо), зв'язувального агента (наприклад, крохмалю, гуміарабіку, карбоксиметилцелюлози, полівінілпіролідону, гідроксипропілцелюлози, желатину тощо), лубриканту (наприклад, тальку, сте-

арату магнію, поліетиленгліколю 6000 тощо) тощо до інгібітору HER2 або супровідних лікарських засобів згідно з добре відомим способом, та пресуванням суміші у формах, потім, у разі потреби, покриванням відомим способом формованого продукту з метою маскування смаку, забезпечення розчинення у кишечнику або довго тривалості дії, з метою одержання лікарської форми для орального введення. Покривальним агентом є, наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза, етилцелюлоза, гідроксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, поліоксиетиленгліколь, Tween 80, Pluronic F68, фталат ацетату целюлози, фталат гідроксипропілметилцелюлози, сукцинат ацетату гідроксиметилцелюлози, Eudoragit (співполімер метакрилової кислота-акрилової кислота, вироблений Rohm, Germany), пігмент (наприклад, червона окись заліза, діоксид титану тощо) тощо. Цукровим покриттям є, наприклад, сахароза, тальк, гуміарабік, пігмент (наприклад, червона окись заліза, діоксид титану тощо), агент, що надає блиску (наприклад, пчелиний воск тощо), тощо. Лікарською формою для орального введення може бути будь-яка лікарська форма з негайним вивільненням та лікарська форма з уповільненим вивільненням.

Наприклад, для виготовлення супозиторію, інгібітор HER2 або супровідні лікарські засоби об'єднують у олійний або водний твердий, напівтвердий або рідкий супозиторій згідно з загальновідомим способом. Олією для вищезгаданої композиції є, наприклад, гліцериди вищих жирних кислот [наприклад, олія какао, Witepsols (виготовлено Dynamid Nobel, Germany), тощо], жирні кислоти з середнім ланцюгом [наприклад, Miglyols (виготовлено Dynamid Nobel, Germany), тощо], або рослинні олії (наприклад, кунжутна олія, соєва олія, бавовнова олія тощо) тощо. Окрім цього водним субстратом є, наприклад, поліетиленгліколь, пропіленгліколь, та водним солевим субстратом є, наприклад, природні гуми, похідні целюлози, полімери вінілу, полімери акрилової кислоти тощо.

Вищезгаданою лікарською формою з уповільненим вивільненням є мікрокапсула з уповільненим вивільненням тощо.

Мікрокапсулу з уповільненим вивільненням одержують загальновідомим способом.

Інгібітор HER2 зазвичай формують у лікарські форми для орального введення, такі як тверді лікарські форми (наприклад, порошок, гранули, таблетки, капсули) тощо, або формують у лікарські форми для ректального введення, такі як супозиторії. Бажаними є зокрема лікарські форми для орального введення.

Супровідні лікарські засоби включають у вищезгадану лікарську форму в залежності від виду лікарських засобів.

Доза комбінації лікарських засобів даного винаходу змінюється в залежності від виду інгібітору HER2, віку, ваги тіла, симптому, лікарської форми, способу введення, періоду введення тощо, наприклад, зазвичай інгібітор HER2 та супровідні лікарські засоби, кожен в діапазоні від приблизно 0,1 мг - приблизно 500 мг, бажано приблизно 1 мг - приблизно 100 мг, для орального введення, та кожен приблизно 0,01 мг - приблизно 100 мг, більш ба-

жано приблизно 0,1 мг - приблизно 10 мг для парентерального введення, для одного пацієнту (дорослий, вага тіла приблизно 60 кг). Дозу вводять 1 – 3 порціями за день. Звичайно вищеприписана доза змінюється в залежності від різних умов, іноді буде достатньо меншої дози ніж вищезгадана, більш того, іноді потрібно ввести більшу дозу ніж вищевказана.

Кількість супровідних лікарських засобів широко змінюється до появи важких побічних ефектів. Денна доза супровідних лікарських засобів відрізняється в залежності від важкості симптому, віку, статі, ваги тіла, різниці чутливості суб'єкту, періоду введення, інтервалу та природи, фармакології, виду фармацевтичної лікарської форми, виду діючої речовини тощо, та не є чітко встановленою, та кількість лікарських засобів становить, у випадку орального введення, наприклад, зазвичай від приблизно 0,001 до 2000 мг, бажано від приблизно 0,01 до 500 мг, більш бажано від приблизно 0,1 до 100 мг, та у випадку парентерального введення, наприклад, зазвичай від приблизно 0,0001 до 400 мг, бажано від приблизно 0,001 до 200 мг на 1 кг ссавця та таку дозу зазвичай вводять від 1 до 3 разів на день.

При введенні комбінації лікарських засобів даного винаходу, інгібітор HER2 можна вводити після введення супровідних лікарських засобів або супровідні лікарські засоби можна вводити після введення інгібітору HER2, хоча їх можна вводити і одночасно. Коли введення здійснюють у проміжку часу, то проміжок змінюється в залежності від активної речовини, лікарської форми та способу введення, та, наприклад, коли першими вводять супровідні лікарські засоби, спосіб у якому інгібітор HER2 вводять у інтервалі часу від 1 хвилини до 3 днів, бажано від 10 хвилин до 1 дня, більш бажано від 15 хвилин до 1 години, після введення супровідних лікарських засобів. Коли інгібітор HER2 вводять першим, застосовують спосіб, у якому супровідні лікарські засоби вводять у часовому діапазоні від 1 хвилини до 1 дня, бажано від 10 хвилин до 6 годин, більш бажано від 15 хвилин до 1 години, після введення інгібітору HER2.

У бажаному способі введення, наприклад, приблизно 0,001 – 200 мг/кг ваги тіла, супровідні лікарські засоби вводять у лікарській формі для парентерального введення шляхом внутрішньовенного введення або внутрішньом'язового введення, та приблизно через 15 хвилин після цього вводять приблизно 0,005 – 100 мг/кг ваги тіла інгібітору HER2 у лікарській формі для орального введення шляхом орального введення як денну дозу.

#### Приклади

Спосіб виготовлення та спосіб застосування даного винаходу пояснюються на Прикладах та Експериментальних Прикладах, даний винахід не обмежується ними. Інші варіанти здійснення в межах ідеї і рамок винаходу, що визначені в пуктах формули, також охоплюються представленим винаходом. Сполука А у Прикладах та Експериментальних Прикладах означає N-{2-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5H-

піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил]-3-гідрокси-3-метилбутанамід.

Приклад 1

- (1) сполука А 8,0 г
- (2) лактоза 60,0 г
- (3) кукурудзяний крохмаль 35,0 г
- (4) желатин 3,0 г
- (5) стеарат магнію 2,0 г

Суміш сполуки А (8,0 г), лактози (60,0 г) та кукурудзяного крохмалю (35,0 г) гранулюють, використовуючи 10 ваг.% водного розчину желатину (30 мл, 3,0 г желатин) та, шляхом пропускання крізь 1 мм сито, висушування при 40°C, пропускали крізь сито знову. Отримані гранули змішують зі стеаратом магнію (2,0 г) та піддають прямому пресуванню. Отриманий остов таблетки вкривають цукровим покриттям, яке представляє собою водну суспензію цукрози, діоксиду титану, тальку та гумарабіку. Вкриту таблетку полірують бджолиним воском для отримання 1000 вкритих таблеток.

Приклад 2

Трастузумаб (50 мг) розчиняють у дистильованій воді для ін'єкцій Japanese Pharmacopoeia (50 мл), та доводять дистильованою водою для ін'єкцій Japanese Pharmacopoeia до 100 мл. Цей розчин фільтрують при стерильних умовах. Відбирають розчин (1 мл), заповнюють у резервуар для ін'єкцій у стерильних умовах, заморожують-висушують та запаюють.

Приклад 3

Цеткусімаб (50 мг) розчиняють у дистильованій воді для ін'єкцій Japanese Pharmacopoeia distilled (50 мл), та доводять дистильованою водою для ін'єкцій Japanese Pharmacopoeia до 100 мл. Цей розчин фільтрують в стерильних умовах. Беруть розчин (1 мл), заповнюють у резервуар для ін'єкцій у стерильних умовах, заморожують-висушують та запаюють.

Приклад 4

- (1) сполука А 8,0 г
- (2) ерлотиніб 8,0 г
- (3) лактоза 60,0 г
- (4) кукурудзяний крохмаль 35,0 г
- (5) желатин 3,0 г
- (6) стеарат магнію 2,0 г

Суміш сполуки А (8,0 г), ерлотинібу (8,0 г), лактози (60,0 г) та кукурудзяного крохмалю (35,0 г) гранулювали, використовуючи 10 ваг.% водного розчину желатину (30 мл, 3,0 г желатин) та, шляхом пропускання крізь 1 мм сито, висушування при 40°C пропускали крізь сито знову. Отримані гранули змішують зі стеаратом магнію (2,0 г) та формують висушуванням. Отриманий остов таблетки вкривають цукровим покриттям, яке представляє собою водну суспензію цукрози, діоксиду титану, тальку та гумарабіку. Вкриту таблетку полірують бджолиним воском для отримання 1000 вкритих таблеток.

Приклад 5

- (1) сполука А 8,0 г
- (2) гефітініб 8,0 г
- (3) лактоза 60,0 г
- (4) кукурудзяний крохмаль 35,0 г
- (5) желатин 3,0 г
- (6) стеарат магнію 2,0 г

Суміш сполуки А (8,0 г), гефітінібу (8,0 г), лактози (60,0 г) та кукурудзяного крохмалю (35,0 г) гранулюють, використовуючи 10 ваг.% водного розчину желатину (30 мл, 3,0 г желатин) та, пропускають крізь 1 мм сито, висушують при 40°C та пропускають крізь сито знову. Отримані гранули змішують зі стеаратом магнію (2,0 г) та формують висушуванням. Отриманий остов таблетки вкривають цукровим покриттям, яке представляє собою водну суспензію цукрози, діоксиду титану, тальку та гумарабіку. Вкриту таблетку полірують бджолиним воском для отримання 1000 вкритих таблеток.

Приклад 6

Паклітаксел (50 мг) розчиняють у дистильованій воді для ін'єкцій Japanese Pharmacopoeia (50 мл), та доводять дистильованою водою для ін'єкцій Japanese Pharmacopoeia до 100 мл. Цей розчин фільтрують в стерильних умовах. Беруть розчин (1 мл), заповнюють у резервуар для ін'єкцій у стерильних умовах, заморожують-висушують та запаюють.

Приклад 7

- (1) сполука А 8,0 г
- (2) фульвестрант 8,0 г
- (3) лактоза 60,0 г
- (4) кукурудзяний крохмаль 35,0 г
- (5) желатин 3,0 г
- (6) стеарат магнію 2,0 г

Суміш сполуки А (8,0 г), фульвестранту (8,0 г), лактози (60,0 г) та кукурудзяного крохмалю (35,0 г) гранулювали використовуючи 10 ваг.% водного розчину желатину (30 мл, 3,0 г желатин) та, пропускають крізь 1 мм сито, висушують при 40°C та пропускають крізь сито знову. Отримані гранули змішують зі стеаратом магнію (2,0 г) та формують висушуванням. Отриманий остов таблетки вкривають цукровим покриттям, яке представляє собою водну суспензію цукрози, діоксиду титану, тальку та гумарабіку. Вкриту таблетку полірують бджолиним воском для отримання 1000 вкритих таблеток.

Приклад 8

Доксорубіцин гідрохлорид (50 мг) розчиняють у дистильованій воді для ін'єкцій Japanese Pharmacopoeia (50 мл), та доводять дистильованою водою для ін'єкцій Japanese Pharmacopoeia до 100 мл. Цей розчин фільтрують в стерильних умовах. Беруть розчин (1 мл), заповнюють у резервуар для ін'єкцій у стерильних умовах, заморожують-висушують та запаюють.

Приклад 9

Іринотекан гідрохлорид (50 мг) розчиняють у дистильованій воді для ін'єкцій Japanese Pharmacopoeia (50 мл), та доводять дистильованою водою для ін'єкцій Japanese Pharmacopoeia до 100 мл. Цей розчин фільтрують в стерильних умовах. Беруть розчин (1 мл), заповнюють у резервуар для ін'єкцій у стерильних умовах, заморожують-висушують та запаюють.

Приклад 10

- (1) сполука А 8,0 г
- (2) 5ФУ 8,0 г
- (3) лактоза 60,0 г
- (4) кукурудзяний крохмаль 35,0 г

(5) желатин 3,0 г

(6) стеарат магнію 2,0 г

Суміш сполуки А (8,0 г), 5ФУ (8,0 г), лактози (60,0 г) та кукурудзяного крохмалю (35,0 г) гранулюють, використовуючи 10 ваг.% водного розчину желатину (30 мд, 3,0 г желатин) та, пропускають крізь 1 мм сито, висушують при 40°C та пропускають крізь сито знову. Отримані гранули змішують зі стеаратом магнію (2, 0 г) та формують висушуванням. Отриманий остов таблетки вкривають цукровим покриттям, яке представляє собою водну суспензію цукрози, діоксиду титану, тальку та гумарабіку. Вкриту таблетку полірують бджолиним воском для отримання 1000 вкритих таблеток.

#### Приклад 11

Доцетаксел (50 мг) розчиняють у дистильованій воді для ін'єкцій Japanese Pharmacopoeia (50 мл), та доводять дистильованою водою для ін'єкцій Japanese Pharmacopoeia до 100 мл. Цей розчин фільтрують в стерильних умовах. Беруть розчин (1 мл), заповнюють у резервуар для ін'єкцій у стерильних умовах, заморожують-висушують та запаюють.

#### Приклад 12

(1) сполука А 8,0 г

(2) метотрексат 8,0 г

(3) лактоза 60,0 г

(4) кукурудзяний крохмаль 35,0 г

(5) желатин 3,0 г

(6) стеарат магнію 2,0 г

Суміш сполуки А (8,0 г), метотрексату (8,0 г), лактози (60,0 г) та кукурудзяного крохмалю (35,0 г) гранулюють, використовуючи 10 ваг.% водного розчину желатину (30 мд, 3,0 г желатин) та, пропускають крізь 1 мм сито, висушують при 40°C та пропускають крізь сито знову. Отримані гранули змішують зі стеаратом магнію (2, 0 г) та формують висушуванням. Отриманий остов таблетки вкривають цукровим покриттям, яке представляє собою водну суспензію цукрози, діоксиду титану, тальку та гумарабіку. Вкриту таблетку полірують бджолиним воском для отримання 1000 вкритих таблеток.

#### Експериментальний приклад 1

Вплив сумісного застосування (in vitro) сполуки А та трастузумабу на лінію клітин BT-474 раку молочної залози людини

Лінія клітин раку молочної залози людини BT-474 (ATCC (American Type Culture Collection) catalog No.HTB-20, Lasfargues EY, In Vitro 15:723-729(1979)), які є пасажно культивованими клітинами, які сильно експресують HER2, обробляли трипсином та суспендували у середовищі RPMI-1640 (GibcoInvitrogen), яке містить 10% сироватки плоду бика (GibcoInvitrogen). Щільність клітин клітинної суспензії вимірювали лічильником клітин Sysmex CDA500, та щільність клітин доводили до  $4 \times 10^4$  клітин/мл використовуючи вищезгадане середовище, яке додавали до кожної лунки 96-лункового культурального планшету (Nunc) по 0,15 мл та культивували протягом ночі при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. Туди додавали середовище, яке містить сполуку А у кількості 40 - 200 нмоль/л, у вказаній концентрації, середовище, яке містить трастузумаб (Herceptin (торгівельна марка) (Genentech,

Inc.) catalog No. NDC 50242-134-68, 79 - 400 ng/mL) у вказаній концентрації, або середовище, яке містить сполуку А у кількості 40 - 200 нмоль/л, та трастузумаб у кількості 79 - 400 нг/мл, у вказаній концентрації. Після культивування при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> протягом 5 днів, клітини кожної лунки фіксували, забарвлювали та колориметрували. Влив сумісного застосування визначали за способом Chou TC, Talalay P Adv. Enzyme Regul 22: 27-55 (1984) (Фіг. 1).

Сполука А показала синергічний вплив з трастузумабом на лінію клітин раку молочної залози BT-474, яка значно експресує HER2.

#### Експериментальний приклад 2

Вплив сумісного застосування (in vivo) сполуки А та трастузумабу на лінію клітин BT-474 раку молочної залози

Лінія клітин раку молочної залози BT-474 (ATCC (American Type Culture Collection) catalog No.HTB-20, Lasfargues EY, In Vitro 15:723-729(1979)), яка включає пасажно культивовані клітини, які значно експресують HER2, обробляли трипсином та суспендували у RPMI-1640 середовищі (GibcoInvitrogen), яке містить 10% сироватку плоду бика (GibcoInvitrogen). Густину клітин клітинної суспензії розраховували клітинним лічильником Sysmex CDA500, та густину клітин доводили до  $1 \times 10^6$  клітин/мл, використовуючи вищевказане середовище. Суспензію розводили такою ж кількістю Matrigel (Basement Membrane Matrix, phenol-free, Cat.No.40234C, Becton Dickinson) для отримання клітинної суспензії ( $5 \times 10^7$  клітин/мл) для трансплантації голим мишам. Для трансплантації клітин брали мишей BALB/cAJcl-nu/nu, самок, віком 5-тижнів від CLEA Japan, Inc. Через тиждень після акліматизації мишей, вищезгадану клітинну суспензію для трансплантації вводили підшкірно у черевину мишам віком 6 тижнів у концентрації  $1 \times 10^7$  клітин/200 мкл. Протягом трансплантації внутрішньом'язово вводили естрадіол дипропіонат (OVAHORMON DEPOT 5 мг ASKA Pharmaceutical Co., Ltd.) у праву задню ногу у кількості 50 мкл. Окрім цього, через тиждень після трансплантації, таким же чином внутрішньом'язово вводили естрадіол дипропіонат у ліву задню ногу у кількості 50 мкл. Через два тижні після трансплантації вимірювали об'єм пухлини, та мишей з об'ємом пухлини від 200 до 300 мм<sup>3</sup> використовували для тестування.

Сполуку А доводили до концентрації 10 мг/мл 0,5% водним розчином метилцелюлози, та суспензію вищевказаної сполуки А вводили орально мишам у кількості 10 мл/кг маси тіла. Сполуку А вводили двічі на день вранці та ввечері (перерва між введеннями складала 7 годин або більше) протягом 14 послідовних днів. Уєрозведений розчин трастузумабу (21 мг/мл) (Herceptin (торгівельна марка) (Genentech, Inc.) catalog No. NDC 50242-134-68), розводили до 1 мг/мл сольовим розчином, та внутрішньочеревинно вводили у кількості 10 мл/кг маси тіла. Трастузумаб вводили двічі на тиждень всього 4 рази. Об'єм пухлини вимірювали кожні 2 або 3 дні, та кінцевий об'єм пухлини розраховували наступного дня після завершення 14

дней введення та визначали вплив сумісного введення (Фіг. 2).

Сполука А показала синергійний вплив з трастузумабом на лінію ракових клітин BT-474, яка сильно експресує HER2.

#### Експериментальний приклад 3

Вплив сумісного застосування (in vivo) сполуки А та трастузумабу на лінію ракових клітин (4-1ST), яка сильно експресує HER2

Пухлину 4-1ST (наявну від Central Institute for Experimental Animals), яка включала клінічну лінію клітин раку шлунку, яка сильно експресувала HER2, трансплантовану та перенесену голим мишам in vivo, видаляли з голих мишей та асептично розрізали на шматочки розміром 2-3 мм<sup>2</sup>. Вищезгаданий шматочок фіксували на троакарі та трансплантували підшкірно у черевину голих мишей. Для трансплантації брали голих мишей BALB/cAJc l-nu/nu, самок, віком 5-тижнів, наявних від CLEA Japan, Inc. Через тиждень після акліматизації мишей шматочок пухлини трансплантували підшкірно у черевину мишей віком 6-тижнів. Об'єм пухлини вимірювали через два тижні після трансплантації та мишей з об'ємом пухлини від 200 до 300 мм<sup>3</sup> використовували для тестування.

Сполуку А доводили до концентрації 10 мг/мл 0,5% водним розчином метилцелюлози, та суспензію вищезгаданої сполуки А вводили орально мишам у кількості 10 мл/кг маси тіла. Сполуку А вводили двічі на день вранці та після обіду (перерва між введеннями складала 7 годин або більше) протягом 14 послідовних днів. Нерозведений розчин трастузумабу (Herceptin (торгівельна марка) (Genentech, Inc.) catalog No. NDC 50242-134-68), (21 мг/мл) розводили до 1 мг/мл сольовим розчином та вводили внутрішньочеревинно у кількості 10 мл/кг маси тіла. Трастузумаб вводили два рази на тиждень всього чотири рази. Об'єм пухлини вимірювали кожні два або три дні, та кінцевий об'єм пухлини вимірювали наступного дня після закінчення 14 днів введення та визначали вплив сумісного застосування (Фіг. 3).

Сполука А мала синергійний вплив з трастузумабом на пухлину шлунку 4-1ST, яка сильно експресувала HER2.

#### Експериментальний Приклад 4

Вплив сумісного застосування (in vivo) сполуки А та цетуксімабу на лінію ракових клітин (4-1ST), яка сильно експресує HER2

Пухлину 4-1ST (наявну від Central Institute for Experimental Animals), яка включала клінічну лінію клітин раку шлунку, яка сильно експресувала HER2, трансплантовану та перенесену голим мишам in vivo, видаляли з голих мишей та асептично розрізали на шматочки розміром 2-3 мм<sup>2</sup>. Вищезгаданий шматочок фіксували на троакарі та трансплантували підшкірно у черевину голих мишей. Для трансплантації брали голих мишей BALB/cAJc l-nu/nu, самок, віком 5-тижнів, наявних від CLEA Japan, Inc. Через тиждень після акліматизації мишей шматочок пухлини трансплантували підшкірно у черевину мишей віком 6-тижнів. Об'єм пухлини вимірювали через два тижні після трансплантації та мишей з об'ємом пухлини від 200 до 300 мм<sup>3</sup> використовували для тестування.

Сполуку А доводили до концентрації 10 мг/мл 0,5% водним розчином метилцелюлози, та суспензію вищезгаданої сполуки А вводили орально мишам у кількості 10 мл/кг маси тіла. Сполуку А вводили двічі на день вранці та після обіду (перерва між введеннями складала 7 годин або більше) протягом 14 послідовних днів. Нерозведений розчин цетуксімабу (Herceptin (торгівельна марка) (Genentech, Inc.) catalog No. NDC 50242-134-68), (21 мг/мл) розводили до 1 мг/мл сольовим розчином та вводили внутрішньочеревинно у кількості 10 мл/кг маси тіла. Цетуксімаб вводили два рази на тиждень всього чотири рази. Об'єм пухлини вимірювали кожні два або три дні, та кінцевий об'єм пухлини вимірювали наступного дня після закінчення 14 днів введення та визначали вплив сумісного застосування (Фіг. 4).

Сполука А мала синергійний вплив з цетуксімабом на пухлину шлунку 4-1ST, яка сильно експресувала HER2.

#### Експериментальний Приклад 5

Вплив сумісного застосування (in vivo) сполуки А та ерлотинібу на лінію ракових клітин (4-1ST), яка сильно експресує HER2

Пухлину 4-1ST (наявну від Central Institute for Experimental Animals), яка включала клінічну лінію клітин раку шлунку, яка сильно експресувала HER2, трансплантовану та перенесену голим мишам in vivo, видаляли з голих мишей та асептично розрізали на шматочки розміром 2-3 мм<sup>2</sup>. Вищезгаданий шматочок фіксували на троакарі та трансплантували підшкірно у черевину голих мишей. Для трансплантації брали голих мишей BALB/cAJc l-nu/nu, самок, віком 5-тижнів, наявних від CLEA Japan, Inc. Через тиждень після акліматизації мишей шматочок пухлини трпсплантували пішкірно у черевину мишей віком 6-тижнів. Об'єм пухлини вимірювали через два тижні після трансплантації та мишей з об'ємом пухлини від 200 до 300 мм<sup>3</sup> використовували для тестування.

Сполуку А доводили до концентрації 10 мг/мл 0,5% водним розчином метилцелюлози, та суспензію вищезгаданої сполуки А вводили орально мишам у кількості 10 мл/кг маси тіла. Сполуку А вводили двічі на день вранці та після обіду (перерва між введеннями складала 7 годин або більше) протягом 14 послідовних днів. Нерозведений розчин ерлотинібу (Herceptin (торгівельна марка) (Genentech, Inc.) catalog No. NDC 50242-134-68), (21 мг/мл) розводили до 1 мг/мл сольовим розчином та вводили внутрішньочеревинно у кількості 10 мл/кг маси тіла. Ерлотиніб вводили два рази на тиждень всього чотири рази. Об'єм пухлини вимірювали кожні два або три дні, та кінцевий об'єм пухлини вимірювали наступного дня після закінчення 14 днів введення та визначали вплив сумісного застосування (Фіг. 5).

Сполука А мала синергійний вплив з ерлотинібом на пухлину шлунку 4-1ST, яка сильно експресувала HER2.

#### Експериментальний Приклад 6

Вплив сумісного застосування (in vivo) сполуки А та паклітакселу на лінію ракових клітин молочної залози BT-474

Лінію ракових клітин молочної залози BT-474 (ATCC (American Type Culture Collection) catalog No. HTB-20, Lasfargues EY, In Vitro 15:723-729(1979)), яка містить клітини з тонкою клітинною стінкою, які сильно експресують HER2, обробляли трипсином та суспендували у середовищі RPMI-1640 (GibcoInvitrogen), яке містить 10% сироватку плоду бика (GibcoInvitrogen). Густину клітин клітинної суспензії вимірювали клітинним лічильником Sysmex CDA500, та густину клітин доводили до концентрації  $1 \times 10^8$  клітин/мл, використовуючи вищевказане середовище. Суспензію розводили такою ж кількістю Matrigel (Основний матрикс мембран, вільний від фенольного-червоного, Cat.No.40234C, Becton Dickinson) з метою отримання клітинної суспензії ( $5 \times 10^7$  клітин/мл) для трансплантації голим мишам. Для трансплантації використовували голих мишей BALB/cAJc I-nu/nu, самиць, віком 5-тижнів, наявних від CLEA Japan, Inc. Чрез тиждень після акліматизації мишей, вищезгадану клітинну суспензію для трансплантації вводили підшкірно у черевину мишам віком 6 тижнів у концентрації  $1 \times 10^7$  клітин/200 мкл. Протягом трансплантації внутрішньом'язово вводили естрадіол дипропіонат (OVAHORMON DEPOT 5 мг ASKA Pharmaceutical Co., Ltd.) у праву задню ногу у кількості 50 мкл. Окрім цього, через тиждень після трансплантації, таким же чином внутрішньом'язово вводили естрадіол дипропіонат у ліву задню ногу у кількості 50 мкл. Через два тижні після трансплантації вимірювали об'єм пухлини та мишей з об'ємом пухлини від 200 до 300 мм<sup>3</sup> використовували для тестування.

Сполуку А доводили до концентрації 10 мг/мл 0,5% водним розчином метилцелюлози, та суспензію вищевказаної сполуки А орально вводили мишам у кількості 10 мл/кг маси тіла. Сполуку А вводили двічі на день вранці та ввечері (перерва між введеннями складала 7 годин або більше) протягом 14 послідовних днів. Паклітаксел (Taxol (торгівельна марка)) (Cat.No.163-18614 Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) розводили у розчині кремофор-етанол (1:1 v/v) до концентрації 30 мг/мл, та цей розчин використовували як нерозведений розчин. Розчин паклітакселу для введення одержували шляхом розведення нерозведеного розчину сольовим розчином до концентрації 3 мг/мл, та вищезгаданий розчин паклітакселу вводили мишам внутрішньочеревинно у кількості 10 мл/кг маси тіла. Паклітаксел вводили двічі на тиждень всього 4 рази. Об'єм пухлини вимірювали кожні 2 або 3 дні, та кінцевий об'єм пухлини вимірювали наступного дня після завершення 14 дня введення та визначали вплив сумісного застосування (Фіг. 6). З'ясували, що сильніший вплив на пухлину раку молочної залози BT-474, яка сильно експресує HER2, мало сумісне застосування сполуки А та паклітакселу, ніж їх застосування по однині.

#### Експериментальний Приклад 7

Вплив сумісного застосування (in vitro) сполуки А та фульвестранту на лінію ракових клітин молочної залози BT-474

Лінію ракових клітин молочної залози людини BT-474 обробляли трипсином та суспендували у середовищі RPMI 1640 (Invitrogen), яке містить

10% сироватку плоду бика (Invitrogen). Клітини BT-474 сіяли на 96-лунковий планшет у кількості 6000 клітин/100 мкл/лунку. Наступного дня тільки фульвестрант, тільки сполуку А або суміш фульвестранту та сполуки А розводили серіями та додавали. Після додавання сполуки суміш охолоджували у CO<sub>2</sub> інкубаторі протягом 5 днів. 50 мкл 25% розчину глутаральдегіду (Wako) додавали до 200 мкл середовища та суміш витримували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Планшет один раз промивали PBS, додавали 200 мкл PBS, додавали 25 мкл 50% трихлороцтової кислоти, та суміш витримували при 4°C протягом 1 години або довше. Планшет промивали 5 разів водопровідною водою, надлишки води видаляли шляхом струшування планшету проти Kimtowel. Додавали 50 мкл 0,4% (o/v) Сульфородаміну Б (SRB, Sigma), який містить 1% (v/v) розчину оцтової кислоти, до кожної лунки, та через 15 хвилин планшет промивали три рази 1% розчином оцтової кислоти (v/v). Планшет повністю висушили, додавали 10 мМ розчин Tris, та суміш сильно струшували на струшувачі для планшет, оптичну густину вимірювали при 550 нм (Bio-Rad, Benchmark Plus). При розрахуванні за 100% приймали контроль вільний від лікарських засобів (Фіг. 7). Сумісне застосування сполуки А та фульвестранту сильніше інгібувало ріст клітин у порівнянні із застосуванням кожного з них по однині.

#### Експериментальний Приклад 8

Сумісне застосування (in vitro) сполуки А та фульвестранту проти лінії клітин раку молочної залози людини MCF-7

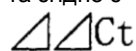
Клітини лінії клітин раку молочної залози MCF-7 посіяли на 96-лунковий планшет у кількості 3000 клітин/100 мкл/лунку. Наступного дня тільки фульвестрант, тільки сполуку А або суміш фульвестранту та сполуки А розводили серіями та додавали. Після додавання сполуки суміш охолоджували у CO<sub>2</sub> інкубаторі протягом 5 днів. 50 мкл 25% розчину глутаральдегіду (Wako) додавали до 200 мкл середовища та суміш витримували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Планшет один раз промивали PBS, додавали 200 мкл PBS, додавали 25 мкл 50% трихлороцтової кислоти, та суміш витримували при 4°C протягом 1 години або довше. Планшет промивали 5 разів водопровідною водою, надлишки води видаляли шляхом струшування планшету проти Kimtowel. Додавали 50 мкл 0,4% (o/v) Сульфородаміну Б (SRB, Sigma), який містить 1% (v/v) розчину оцтової кислоти, до кожної лунки, та через 15 хвилин планшет промивали три рази 1% розчином оцтової кислоти (v/v). Планшет повністю висушили, додавали 10 мМ розчин Tris, та суміш сильно струшували на струшувачі для планшет, та оптичну густину вимірювали при 550 нм (Bio-Rad, Benchmark Plus). При розрахуванні за 100% приймали контроль вільний від лікарських засобів (Фіг. 8). Сумісне застосування сполуки А та фульвестранту сильніше інгібувало ріст клітин у порівнянні із застосуванням кожного з них по однині.

#### Експериментальний Приклад 9



Індукція генів родини HER при обробці фульвестрантом лінії клітин раку молочної залози людини MCF-7

Клітини MCF-7 сіяли на 6-лунковий планшет у кількості  $8,6 \times 10^4$  клітин/лунку. Наступного дня клітини обробляли сполукою А (1 мкМ), фульвестрантом (1 мкМ) або сумішшю сполуки А (1 мкМ)+фульвестранту (1 мкМ). Після 120 годин загальну РНК екстрагували за допомогою набору RNeasy mini kit (Qiagen). 1 мкг загальної РНК піддавали реакції зворотної транскриптази, використовуючи набір кДНК великої ємності high capacity cDNA archive kit (P/N 4322171, Applied Biosystems) з метою отримання кДНК. Отриману кДНК розводили у 50 разів водою, вільною від нуклеази Nuclease Free water (Promega), та 5 мкл розведеної кДНК використовували для реакції ПЛР. Змішували 2×TaqMan Universal PCR Master Mix (12,5 мкл) та 20×Probe & Primer (TaqMan Gene Expression Assays, 1,25 мкл) та воду, вільну від нуклеази (6,25 мкл). Реакцію ПЛР та аналізи здійснювали за допомогою GeneAmp 7700 (Applied Biosystems). Умови реакції були 50°C×2 хв., 95°C×10 хв., після чого 95°C×15 сек., 60°C×1 хв., цей цикл повторювали 40 разів. Для даних аналізу розрахування проводили з гліцеальдегід 3-фосфат дегідрогеназою (GAPDH) як внутрішнім контролем, та згідно з



способом

(див. Applied Biosystems) (Фіг. 9).

При введенні тільки фульвестранту, який є гормональним терапевтичним агентом, збільшується кількість молекул родини HER, стимуляція покращується та вплив фульвестранту зменшується. Однак з результатів видно, що сполука А блокує молекули HER. На основі чого підтверджується перевага комбінованого застосування сполуки А та гормонального терапевтичного агента.

#### Експериментальний Приклад 10

Вплив комбінованого застосування (in vitro) сполуки А та хіміотерапевтичного агента на лінію ракових клітин людини

Лінії ракових клітин людини, які сильно експресують HER2, BT-474 (раку молочної залози), N87 (раку шлунку), Calu3 (раку легень) та OE19 (раку стравоходу) були наявні від ATCC та використовувались для експериментів. Тест на визначення росту клітин здійснювали, використовуючи кожну клітину та згідно з Експериментальним Прикладом 1, та розглядали реакцію пригнічення росту сполукою А та різними хіміотерапевтичними агентами. Вплив сумісного застосування визначали способом Chou TC, Talalay P Adv. Enzyme Regul 22:27-55 (1984) (Таблиця 1). На таблиці, показано Індекс комбінації при інгібуванні росту клітин на 50%.

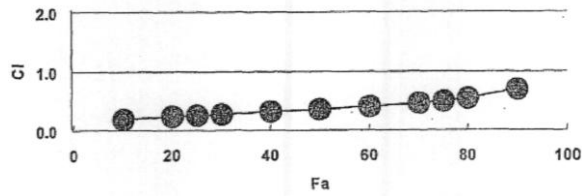
Сполука А показала додатковий вплив практично з усіма хіміотерапевтичними агентами, які застосували проти ракових клітин, які сильно експресують HER2.

Таблиця

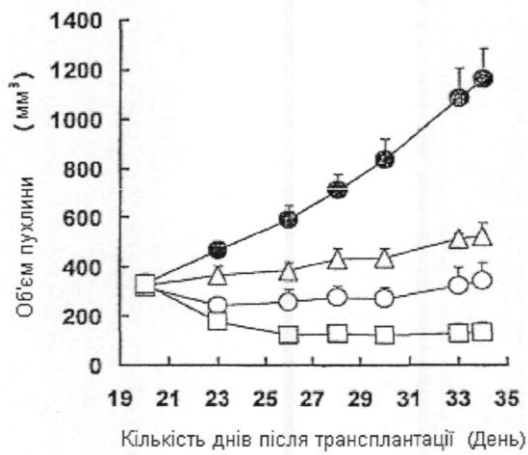
Протиракові лікарські засоби	Лінія клітин			
	BT-474	N87	Calu-3	OE19
Паклітаксел	1,10	-	1,08	1,22
Доксорубіцин гідрохлорид	1,65	1,01	1,39	0,96
Іринотекан гідрохлорид	-	1,02	1,68	0,83
5ФУ	-	0,95	-	1,43
Доцетаксел	1,10	0,57	-	0,94
Метотрексат	-	1,44	1,70	1,29

Ця заявка базується на основі заявок на патенти № 2006-275841 та 2007-057902, поданих у Японії, вміст яких включено у даному тексті за допомогою цього посилання.

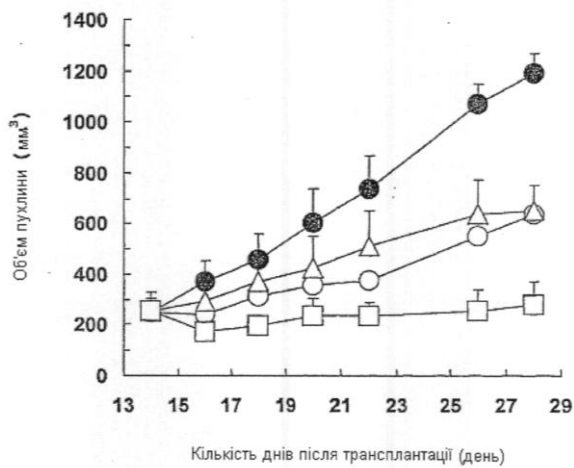
ФІГ. 1



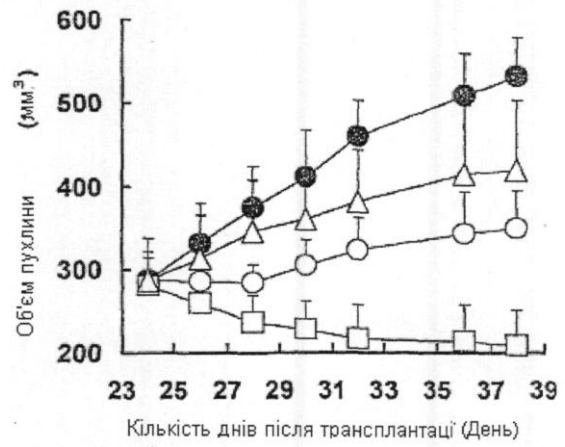
ФІГ. 3



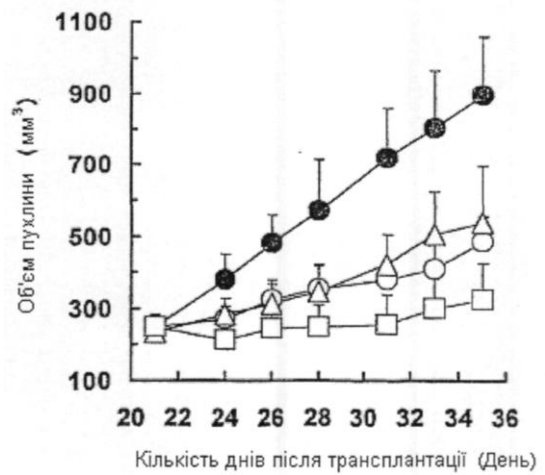
ФІГ. 5



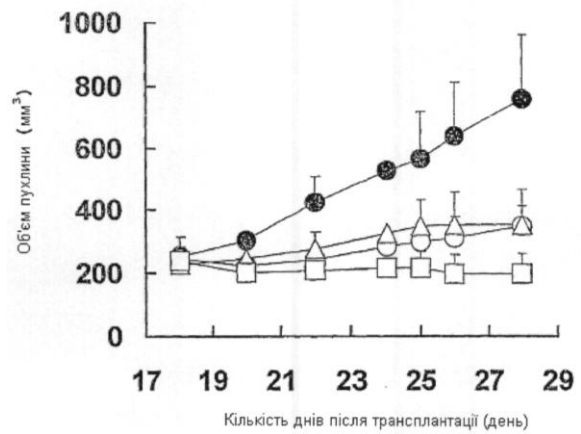
ФІГ. 2



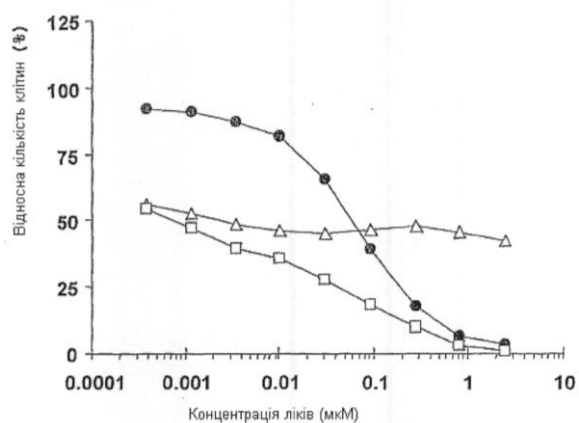
ФІГ. 4



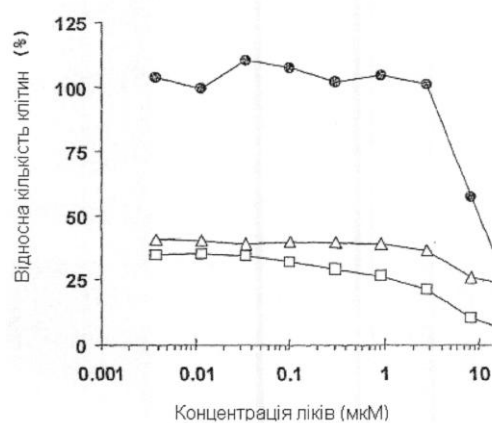
ФІГ. 6



ФІГ. 7



ФІГ. 8



ФІГ. 9

