



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 101297

(13) C2

(51) МПК

C07C 69/74 (2006.01)

C07C 69/75 (2006.01)

C07C 229/28 (2006.01)

C07D 213/16 (2006.01)

C07D 401/08 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/4412 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

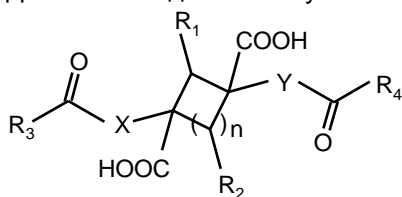
(21) Номер заявки: а 2008 00830
(22) Дата подання заявки: 21.06.2006
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.03.2013
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 200510027131.X
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 24.06.2005
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: CN
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.04.2008, Бюл. № 8
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.03.2013, Бюл. № 6
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/CN2006/001410, 21.06.2006

(72) Винахідник(и):
Нан Файун (CN/CN),
Вонг Мінгвей (CN/CN),
Зхоу Кайхонг (CN/CN),
Лі На (CN/CN),
Вонг Квангксінг (CN/CN),
Ксіє Ксін (CN/CN),
Ліу Квінг (CN/CN)
(73) Власник(и):
ШАНГХАЙ ІНСТІТУТ ОФ МАТЕРІЯ
МЕДІКА, ЧАЙНІЗ АКАДЕМІ ОФ САЙНС,
555 Zuchongzhi Road, Zhangjiang Hi-Tech
Park, Pudong New District, Shanghai 201203,
China (CN)
(74) Представник:
Портна Людмила Семенівна, реєстр.
№150
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
CN 1626521 A, 15.06.2005
BULLETIN OF THE CHEMICAL SOCIETY OF
JAPAN vol. 66, no. 8, August 1993, pages
2190 - 2195, XP008074853

(54) ЗАМІЩЕНА ЦИКЛІЧНА СПОЛУКА, СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ ТА ЇЇ МЕДИЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ

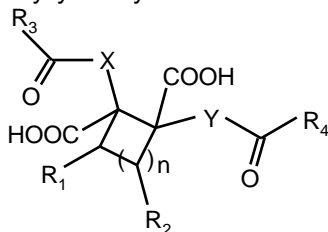
(57) Реферат:

Даний винахід забезпечує заміщену циклічну сполуку наступної загальної формули I або II:



I

або



II

UA 101297 C2

спосіб її одержання та її застосування як регулятора рецептора глюкагоноподібного пептиду 1 для попередження або лікування метаболічних розладів, включаючи, але не обмежуючись, діабет, резистентність до інсуліну та ожиріння тощо.

Область техніки, до якої відноситься винахід

Даний винахід забезпечує заміщену циклічну сполуку, спосіб її одержання та її медичне застосування як рецептора глюкагоноподібного пептиду 1 (GLP-1R) для попередження або лікування метаболічних розладів (включаючи, але не обмежуючись, цукровий діабет, резистентність до інсуліну та ожиріння, тощо).

Передумови створення винаходу

Цукровий діабет є клінічним синдромом, що викликаний взаємодією різних факторів, включаючи генетичні особливості та фактори навколишнього середовища. Діабет, перш за все, поділяється на тип I та тип II. Основний патофізіологічний механізм цукрового діабету типу I відноситься до абсолютної зниженої секреції інсуліну, яку переважно клінічно лікують шляхом поповнення інсуліну, та, тому, цукровий діабет типу I також називають як інсулін-залежний цукровий діабет. Понад 95 % хворих страждають на цукровий діабет типу II. В клінічному дослідженні знайдено, що більшість хворих, що страждають на цукровий діабет типу II, може синтезувати нормальний або навіть надлишковий інсулін, але оскільки чутливість клітин-мішеней до інсуліну зменшена (що також називають як "резистентність до інсуліну"), це викликає відносну недостатність інсуліну, цукровий діабет типу II також називають як неінсулін-залежний цукровий діабет. Резистентність до інсуліну є ключовим фактором прояву та розвитку цукрового діабету типу II.

Оскільки патогенез зазначених вище двох видів цукрового діабету є різним, то ліки для їх лікування є досить різними. На даний час, ліки для лікування цукрового діабету типу I переважно включають екзогенний інсулін (включаючи генетично рекомбінантний людський інсулін та тваринний інсулін), ліки, що мають інсуліноподібний вплив, інсуліноподібний фактор росту 1 та гіпоглікемічну таблетку Jin Qi, тощо. Ліки для лікування цукрового діабету типу II включають сульфонілсечовини, бігуаніди, інші сенсibiliзатори інсуліну та допоміжні засоби, тощо.

Після того, як гіпоглікемічні ліки на основі сульфонілсечовин зв'язуються з рецепторами β -клітинної мембрани панкреатичного острівця, калієві іонні канали закриваються, таким чином блокуючи відтік іонів калію та викликаючи деполяризацію клітинної мембрани осередку, так, що канали Ca^{2+} відкриваються, дозволяючи позаклітинним іонам кальцію витікати усередину. Збільшення концентрації внутрішньоклітинних іонів кальцію ініціює вивільнення інсуліну. Гіпоглікемічні ліки на основі сульфонілсечовин можуть бути поділені на два покоління відповідно до часу їх появи. Перше покоління включає толпропамід, та друге покоління включає глібенкламід (діабета), гліклазид (діамікрон), гліпізид (мінідіаб) та гліквідон, тощо.

Гіпоглікемічні ліки на основі бігуанідів можуть пригнічувати апетит, поліпшувати зв'язування інсуліну з рецепторами, сприяти анаеробному гліколізу глюкози в клітинах, перешкоджати клітинному диханню та інгібувати печінковий глюконеогенез. Гіпоглікемічні ліки на основі бігуанідів переважно включають метформін, фенформін та буформін.

Інші гіпоглікемічні ліки переважно включають ліки на основі тіазолідиніону (такі як троглітазон, розиглітазон та піоглітазон, тощо), регулятори β 3-адреноцепторів, антагоністи глюкагонових рецепторів, агенти, що перешкоджають метаболізму жирних кислот, інгібітори α -глікозидази (такі як акарбоз, воглібоз, міглітол, тощо) та інгібітори альдозоредуктази і подібні.

Глибоке дослідження на ендогенному пептидному гормоні, пов'язаному з глікометаболізмом, забезпечило нову ідею для лікування цукрового діабету. Коли людське тіло споживає живильні речовини, аргентофільні клітини вивільнюють ентеропептидний гормон, що переважно включає глюкагоноподібний пептид 1 (GLP 1) та глюкозо-залежний інсулінотропний пептид (GIP), який регулює метаболізм організму шляхом впливу на генерацію інсуліну, шлунково-кишкову перистальтику, клітинну проліферацію панкреатичного острівця, тощо. GLP-1 секретується кишковими клітинами Лангерганса, та активує аденілатциклазу, щоб поліпшити рівень cAMP за допомогою специфічного зв'язування з рецептором GLP-1 β -клітин панкреатичного острівця для того, щоб додатково активувати протеїн кіназу. Метаболічний сигнал (метаболізм вуглеводів) та сигнал кінази (зв'язування з GLP-1) взаємодіють на рівні клітинної мембрани, щоб остаточно примусити канал Ca^{2+} відкритися та примусити Ca^{2+} витікати усередину, таким чином додатково стимулюючи секреції інсуліну, одночасно інгібуючи генерацію глюкагону, таким чином, що концентрація цукру в крові після приймання їжі зменшується та підтримується на постійному рівні. Також, GLP-1 має функцію нейрорегулювання, та може затримувати спорожнення шлунку та пригнічувати апетит. Звичайно, вплив GLP-1 на стимуляцію секреції інсуліну залежить від концентрації цукру в крові. Оскільки концентрація глюкози в крові знижується, вплив GLP-1 на стимуляцію секреції інсуліну відповідно зменшується, тобто має місце самообмежуваний гіпоглікемічний ефект, та, таким

чиним, гіпоглікемія не відбувається. Ліки з GLP-1-подібною дією є дуже бажаними для лікування цукрового діабету.

GLP-1, який вводять безпосередньо за допомогою ін'єкції хворим на діабет протягом безперервних 6 тижнів, може ефективно контролювати рівні цукру та вільних жирних кислот в крові, та може покращувати функцію β -клітин. Оскільки період напіввиведення GLP-1 в тілі складає менше, ніж 5 хвилин, його клінічне застосування дуже обмежене. Аналог GLP-1, який зв'язується з альбуміном, який розроблений Novo Nordisk Co, Danmark (торгівельне найменування "Liraglutide"), може мати період напіввиведення до 10 годин. Результати фази клінічних досліджень показують, що лікарський засіб очевидно може поліпшити симптоми цукрового діабету, одночасно не викликаючи помітного небезпечного побічного ефекту. Може бути передбачено, що незабаром буде проведено фазу III клінічних досліджень. Ексендін-4 (також названий як AC2993, з торговельним найменуванням Ексенатид) є аналогом GLP-1 (поліпептид, що складається з 39 амінокислот), що розроблений Amylin Medical Co, США, який був спочатку виділений зі слини американського ядозубу. В клінічних дослідженнях знайдено, що у звичайних добровольців Ексендін-4 може затримувати спорожнення шлунку, пригнічувати апетит та стимулювати секрецію інсуліну; для хворих на діабет типу II Ексендін-4 може стимулювати секрецію інсуліну та очевидно може зменшувати концентрації цукру та глюкагону в крові після прийняття їжі, та може знижувати масу тіла хворих після тривалого використання. Побічні ефекти, що при цьому виникають, переважно включають тимчасовий головний біль, нудоту та блювоту. Ексендін-4 був дозволений американським Управлінням з контролю за продуктами та медикаментами для продажу як ліки для лікування діабету типу II в кінці квітня 2005 року. Унаслідок використання технології контрольованого вивільнення Medisorb Alkermes Co, препарат контрольованого вивільнення на основі Ексендін-4, AC2993LAR, який розроблений Amylin Co, необхідно вводити за допомогою ін'єкції тільки один раз в місяць, він знаходиться на фазі II клінічних досліджень. Базуючись на ефекті GLP-1R агоністів сприяти росту та проліферації β -клітин панкреатичного острівця, Американські Національні інститути охорони здоров'я запустили фазу I клінічних досліджень застосування Ексендін-4 (AC2993) для лікування цукрового діабету типу I. Оскільки поліпептидні лікарські засоби є незручними для перорального введення, різні міжнародні фармацевтичні організації зосереджені на пошуку непептидних регуляторів GLP-1R та розробці нових видів ліків для лікування цукрового діабету, щоб мати незалежну інтелектуальну властивість. Проте, на даний час не повідомлено про непептидні регулятори GLP-1R, за винятком GLP-1 та його аналогів.

Суть винаходу

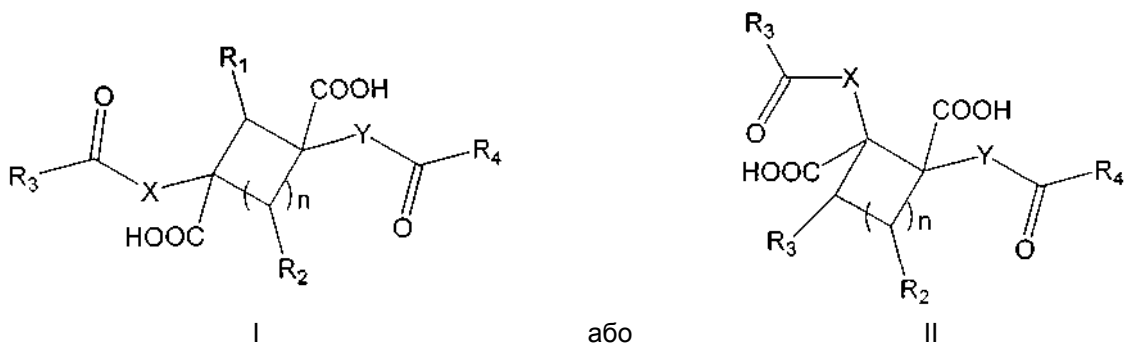
Об'єктом даного винаходу є сполука наступної загальної формули I або II та її
35 фармацевтично прийнятні солі.

Іншим об'єктом даного винаходу є спосіб одержання сполук наступної загальної формули I або II.

Ще іншим об'єктом даного винаходу є фармацевтична композиція, що містить сполуку наступної загальної формули I або II.

40 Ще іншим об'єктом даного винаходу є медичне застосування сполуки наступної загальної формули I або II як регулятора рецептора глюкагоноподібного пептиду 1 для попередження або лікування метаболічних розладів (включаючи, але не обмежуючись, діабет, резистентність до інсуліну та ожиріння, тощо).

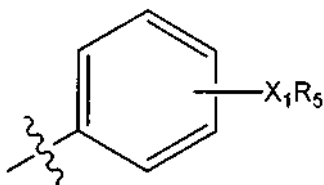
Винахід забезпечує регулятори рецептора глюкагоноподібного пептиду 1, таким чином
45 додаючи членів до групи лікарських засобів для попередження та лікування діабету. Винахід
відноситься до сполуки наступної загальної формули I або II та її фармацевтично прийнятних
солей, та всіх її стереоізомерів та оптичних ізомерів або проліків, які мають такий же
фармакологічний ефект, її ефірів, сольватів або комплексів з металами



карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, аміді, карбаміду, меркапто, метилтію, етилтію; X та Y незалежно являють собою O, S або N.

Більш переважно, коли n означає 1 - 3, де R_1 та R_2 незалежно являють собою один із замісників, вибраних з групи, що включає: водень, галоген, алкан, циклоалкан, гідроксил, нітро, карбоксил, альдегід, алкокси, аміно, алкіламіно, аміді, карбамід, меркапто, алкілтію, ефір, тіоефір, арил, 2-, 3- або 4-піридил, фурил, піраніл, тієніл, піроліл; арил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, аміді, карбаміду, меркапто, метилтію, етилтію; 2-, 3- або 4-піридил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, аміді, карбаміду, меркапто, метилтію, етилтію; фурил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, аміді, карбаміду, меркапто, метилтію, етилтію; піраніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, аміді, карбаміду, меркапто, метилтію, етилтію; тієніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, аміді, карбаміду, меркапто, метилтію, етилтію; піроліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, аміді, карбаміду, меркапто, метилтію, етилтію; R_3 та R_4 незалежно являють собою один із замісників, вибраних з групи, що включає: водень, алкан, циклоалкан, алкокси, аміно, алкіламіно, аміді, карбамід, алкілтію, арил, 2-, 3- або 4-піридил, фурил, піраніл, тієніл, піроліл; арил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, аміді, карбаміду, меркапто, метилтію, етилтію; 2-, 3- або 4-піридил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, аміді, карбаміду, меркапто, метилтію, етилтію; фурил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, аміді, карбаміду, меркапто, метилтію, етилтію; піраніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, аміді, карбаміду, меркапто, метилтію, етилтію; тієніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, аміді, карбаміду, меркапто, метилтію, етилтію; піроліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, аміді, карбаміду, меркапто, метилтію, етилтію; X та Y незалежно являють собою O, S або N.

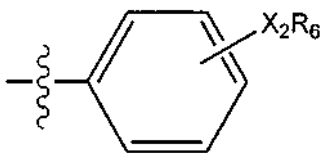
Більш переважно, сполука формул I та II, наведених вище, являє собою циклічну сполуку, в якій: коли n означає 0; X та Y незалежно являють собою O, S або N; R_1 являє собою



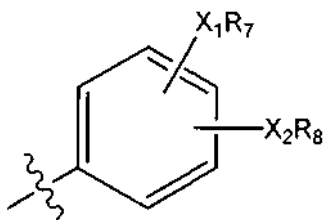
де R_5 являє собою один замісник, вибраний з групи, що включає: H; C_1 - C_6 алкіл; C_1 - C_6 алкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1 - C_6 алкокси або гідроксилу; C_2 - C_6 алкеніл; C_2 - C_6 алкініл; C_3 - C_6 циклоалкіл; C_3 - C_6 циклоалкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1 - C_6 алкокси або гідроксилу; арил; бензил; фурил; піраніл; тієніл; піроліл; 2-, 3- або 4-піридил; арил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, аміді, карбаміду, меркапто, метилтію, етилтію; 2-, 3- або 4-піридил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, аміді, карбаміду, меркапто, метилтію, етилтію; фурил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, аміді, карбаміду, меркапто, метилтію, етилтію; піраніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, аміді, карбаміду, меркапто, метилтію, етилтію; тієніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, аміді, карбаміду, меркапто, метилтію, етилтію; піроліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, аміді, карбаміду, меркапто, метилтію, етилтію; C_1 - C_6 алканоліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1 - C_6 алкокси або гідроксилу; C_2 - C_6 алкеноіл; C_2 - C_6 алкіноіл; C_3 - C_6 циклоалканоліл; C_3 - C_6 циклоалканоліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1 - C_6 алкокси або

гідроксилу; адамантин форміл; заміщений адамантин форміл; ароїл; бензоїл; фууроїл; піраноїл; теноїл; піроїл; X_1 являє собою O, S або NH;

R_3 та R_4 незалежно являють собою

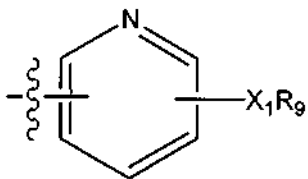


5 де R_6 являє собою один замісник, вибраний з групи, що включає: H ; C_1-C_6 алкіл; C_1-C_6 алкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; C_2-C_6 алкеніл; C_2-C_6 алкініл; C_3-C_6 циклоалкіл; C_3-C_6 циклоалкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; арил; бензил; фурил; піраніл; тієніл; піроліл; 2-, 3- або 4-піридил; арил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; 2-, 3- або 4-піридил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; фурил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; піраніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; тієніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; піроліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; C_1-C_6 алканойл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; C_2-C_6 алкенойл; C_2-C_6 алкіноіл; C_3-C_6 циклоалканойл; C_3-C_6 циклоалканойл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; адамантин форміл; заміщений адамантин форміл; ароіл; бензоіл; фууроіл; піранойл; теноіл; піроіл; X_1 являє собою O , S або NH ;
25 або R_3 та R_4 незалежно являють собою

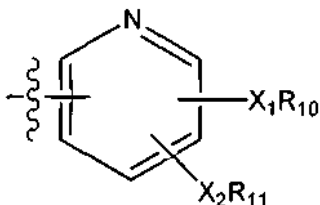


де R₇ та R₈ незалежно являють собою один із замісників, вибраних з групи, що включає: Н; C₁-C₆ алкіл; C₁-C₆ алкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C₁-C₆ алкокси або гідроксилу; C₂-C₆ алкеніл; C₂-C₆ алкініл; C₃-C₆ циклоалкіл; C₃-C₆ циклоалкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C₁-C₆ алкокси або гідроксилу; арил; бензил; фурил; піраніл; тієніл; піроліл; 2-, 3- або 4-піридил; арил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; 2-, 3- або 4-піридил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; фурил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; піраніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; тієніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; піроліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; C₁-C₆ алканойл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C₁-C₆ алкокси або гідроксилу; C₂-C₆ алкеноїл; C₂-C₆ алкіноїл; C₃-C₆ циклоалканоїл; C₃-C₆ циклоалканоїл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C₁-C₆

алкокси або гідроксилу; адамантин форміл; заміщений адамантин форміл; ароїл; бензоїл; фуроїл; піраноїл; теноїл; піроїл; X_1 являє собою O, S або NH; X_2 являє собою O, S або NH; або R_3 та R_4 незалежно являють собою

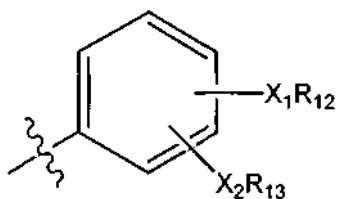


5 де R₉ являє собою один замісник, вибраний з групи, що включає: Н; C₁-C₆ алкіл; C₁-C₆ алкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C₁-C₆ алкокси або гідроксилу; C₂-C₆ алкеніл; C₂-C₆ алкініл; C₃-C₆ циклоалкіл; C₃-C₆ циклоалкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C₁-C₆ алкокси або гідроксилу; арил; бензил; фурил; піраніл; тієніл; піроліл; 2-, 3- або 4-піридил; арил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; 2-, 3- або 4-піридил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; фурил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; піраніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; тієніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; піроліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; C₁-C₆ алканоліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C₁-C₆ алкокси або гідроксилу; C₂-C₆ алкеноліл; C₂-C₆ алкіноіл; C₃-C₆ циклоалканоліл; C₃-C₆ циклоалканоліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C₁-C₆ алкокси або гідроксилу; адамантин форміл; заміщений адамантин форміл; ароіл; бензоіл; фуроіл; піраноліл; теноіл; піроіл; X₁ являє собою О, S або NH;
25 або R₃ та R₄ незалежно являють собою



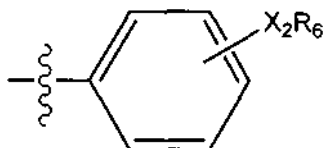
де R_{10} та R_{11} незалежно являють собою один із замісників, вибраних з групи, що включає: H; C_1-C_6 алкіл; C_1-C_6 алкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; C_2-C_6 алкеніл; C_2-C_6 алкініл; C_3-C_6 циклоалкіл; C_3-C_6 циклоалкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; арил; бензил; фурил; піраніл; тієніл; піроліл; 2-, 3- або 4-піридил; арил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; 2-, 3- або 4-піридил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; фурил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; піраніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; тієніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; піроліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; C_1-C_6 алканойл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; C_2-C_6 алкеноїл; C_2-C_6 алкіноїл; C_3-C_6 циклоалканоїл; C_3-C_6 циклоалканоїл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6

алкокси або гідроксилу; адамантин форміл; заміщений адамантин форміл; ароїл; бензоїл; фуроїл; піраноїл; теноїл; піроїл; коли X_1 являє собою O, S або NH; X_2 являє собою O, S або NH; коли R_1 являє собою



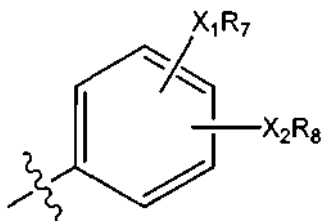
5 де R_{12} та R_{13} незалежно являють собою один із замісників, вибраних з групи, що включає: H; C_1-C_6 алкіл; C_1-C_6 алкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; C_2-C_6 алкеніл; C_2-C_6 алкініл; C_3-C_6 циклоалкіл; C_3-C_6 циклоалкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; арил; бензил; фурил; піраніл; тієніл; піроліл; 2-, 3- або 4-піридил; арил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідо, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; 2-, 3- або 4-піридил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідо, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; фурил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідо, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; піраніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідо, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; тієніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідо, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; піроліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідо, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; C_1-C_6 алканойл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; C_2-C_6 алкенойл; C_2-C_6 алкінойл; C_3-C_6 циклоалканойл; C_3-C_6 циклоалканойл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; адамантин форміл; заміщений адамантин форміл; ароїл; бензоїл; фуроїл; піранойл; теноїл; піроїл; X_1 являє собою O, S або NH; X_2 являє собою O, S або NH;

25 R_3 та R_4 незалежно являють собою



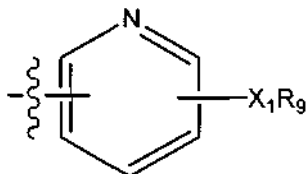
де R₆ являє собою один замісник, вибраний з групи, що включає: H; C₁-C₆ алкіл; C₁-C₆ алкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C₁-C₆ алкокси або гідроксилу; C₂-C₆ алкеніл; C₂-C₆ алкініл; C₃-C₆ циклоалкіл; C₃-C₆ циклоалкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C₁-C₆ алкокси або гідроксилу; арил; бензил, фурил; піраніл; тієніл; піроліл; 2-, 3- або 4-піридил; арил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; 2-, 3- або 4-піридил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; фурил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; піраніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; тієніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; піроліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; піроліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; C₁-C₆ алканойл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C₁-C₆ алкокси або гідроксилу; C₂-C₆ алкеноїл; C₂-C₆ алкіноїл; C₃-C₆ циклоалканойл; C₃-C₆ циклоалканойл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C₁-C₆ алкокси або

гідроксилу; адамантин форміл; заміщений адамантин форміл; ароїл; бензоїл; фууроїл; піраноїл; теноїл; піроїл; X_2 являє собою O, S або NH;
або R_3 та R_4 незалежно являють собою



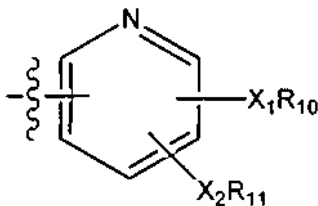
5 де R_7 та R_8 незалежно являють собою один із замісників, вибраних з групи, що включає: H; C_1-C_6 алкіл; C_1-C_6 алкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; C_2-C_6 алкеніл; C_2-C_6 алкініл; C_3-C_6 циклоалкіл; C_3-C_6 циклоалкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; арил; бензил; фурил; піраніл; тієніл; піроліл; 2-, 3- або 4-піридил; арил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідо, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; 2-, 3- або 4-піридил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідо, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; фурил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідо, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; піраніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідо, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; тієніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідо, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; піроліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідо, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; C_1-C_6 алканойл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; C_2-C_6 алкенойл; C_2-C_6 алкінойл; C_3-C_6 циклоалканойл; C_3-C_6 циклоалканойл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; адамантин форміл; заміщений адамантин форміл; ароїл; бензоїл; фуроїл; піранойл; теноїл; піроїл; X_1 являє собою O, S або NH; X_2 являє собою O, S або NH;

25 або R_3 та R_4 незалежно являють собою



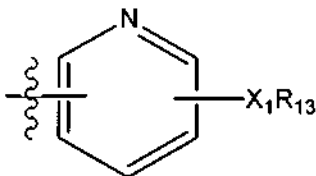
де R₉ являє собою один замісник, вибраний з групи, що включає: H; C₁-C₆ алкіл; C₁-C₆ алкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C₁-C₆ алкокси або гідроксилу; C₂-C₆ алкеніл; C₂-C₆ алкініл; C₃-C₆ циклоалкіл; C₃-C₆ циклоалкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C₁-C₆ алкокси або гідроксилу; арил; бензил, фурил; піраніл; тієніл; піроліл; 2-, 3- або 4-піридил; арил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; 2-, 3- або 4-піридил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; фурил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; піраніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; тієніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; піроліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C₁-C₆ алкокси або гідроксилу; C₂-C₆ алкеноїл; C₂-C₆ алкіноїл; C₃-C₆ циклоалканоїл; C₃-C₆ циклоалканоїл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C₁-C₆ алкокси або

гідроксилу; адамантин форміл; заміщений адамантин форміл; ароїл; бензоїл; фууроїл; піраноїл; теноїл; піроїл; X_1 являє собою O, S або NH;
або R_3 та R_4 незалежно являють собою

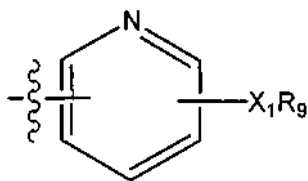


5 де R_{10} та R_{11} незалежно являють собою один із замісників, вибраних з групи, що включає: Н; C_1-C_6 алкіл; C_1-C_6 алкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; C_2-C_6 алкеніл; C_2-C_6 алкініл; C_3-C_6 циклоалкіл; C_3-C_6 циклоалкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; арил; бензил; фурил; піраніл; тієніл; піроліл; 2-, 3- або 4-піридил; арил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідо, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; 2-, 3- або 4-піридил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідо, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; фурил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідо, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; піраніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідо, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; тієніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідо, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; піроліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідо, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; C_1-C_6 алканойл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; C_2-C_6 алкенойл; C_2-C_6 алкінойл; C_3-C_6 циклоалканойл; C_3-C_6 циклоалканойл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; адамантин форміл; заміщений адамантин форміл; ароїл; бензоїл; фуроїл; піранойл; теноїл; піроїл; X_1 являє собою О, S або NH; X_2 являє собою О, S або NH.

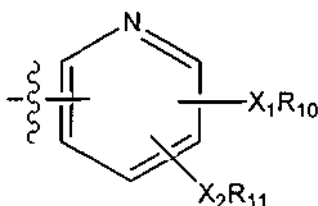
Крім того, більш переважно, коли R_1 являє собою



де R_{13} являє собою один замісник, вибраний з групи, що включає: Н; C_1-C_6 алкіл; C_1-C_6 алкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; C_2-C_6 алкеніл; C_2-C_6 алкініл; C_3-C_6 циклоалкіл; C_3-C_6 циклоалкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; арил; бензил; фурил; піраніл; тієніл; піроліл; 2-, 3- або 4-піридил; арил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; 2-, 3- або 4-піридил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; фурил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; піраніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; тієніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; піроліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; C_1-C_6 алканойл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; C_2-C_6 алкенойл; C_2-C_6 алкінойл; C_3-C_6 циклоалканойл; C_3-C_6 циклоалканойл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; адамантин форміл; заміщений адамантин форміл; ароїл; бензоїл; фууроїл; піранойл; теноїл; піроїл; коли X_1 являє собою О, S або NH;

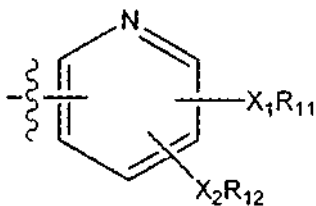


де R_9 являє собою один замісник, вибраний з групи, що включає: H ; C_1-C_6 алкіл; C_1-C_6 алкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксили; C_2-C_6 алкеніл; C_2-C_6 алкініл; C_3-C_6 циклоалкіл; C_3-C_6 циклоалкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксили; арил; бензил; фурил; піраніл; тієніл; піроліл; 2-, 3- або 4-піридил; арил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксили, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; 2-, 3- або 4-піридил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксили, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; фурил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксили, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; піраніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксили, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; тієніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксили, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; піроліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксили, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; C_1-C_6 алканойл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксили; C_2-C_6 алкенойл; C_2-C_6 алкінойл; C_3-C_6 циклоалканойл; C_3-C_6 циклоалканойл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксили; адамантин форміл; заміщений адамантин форміл; ароїл; бензоїл; фуроїл; піранойл; теноїл; піроїл; X_1 являє собою O , S або NH ;
або R_3 та R_4 незалежно являють собою

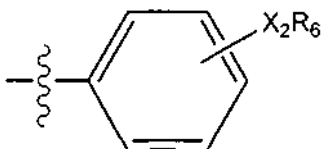


де R_{10} та R_{11} незалежно являють собою один із замісників, вибраних з групи, що включає: H ; C_1-C_6 алкіл; C_1-C_6 алкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; C_2-C_6 алкеніл; C_2-C_6 алкініл; C_3-C_6 циклоалкіл; C_3-C_6 циклоалкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; арил; бензил; фурил; піраніл; тієніл; піроліл; 2-, 3- або 4-піридил; арил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; 2-, 3- або 4-піридил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; фурил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; піраніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; тієніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; піроліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; C_1-C_6 алканойл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; C_2-C_6 алкеноїл; C_2-C_6 алкіноїл; C_3-C_6 циклоалканойл; C_3-C_6 циклоалканойл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; адамантин форміл; заміщений адамантин форміл; ароїл; бензоїл; фуроїл; піранойл; теноїл; піроїл; X_1 являє собою O , S або NH ; X_2 являє собою O , S або NH .

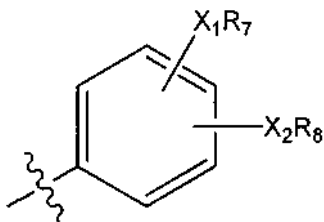
Коли R_1 являє собою



де R_{11} та R_{12} незалежно являють собою один із замісників, вибраних з групи, що включає: H ; C_1-C_6 алкіл; C_1-C_6 алкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; C_2-C_6 алкеніл; C_2-C_6 алкініл; C_3-C_6 циклоалкіл; C_3-C_6 циклоалкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; арил; бензил; фурил; піраніл; тієніл; піроліл; 2-, 3- або 4-піридил; арил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідо, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; 2-, 3- або 4-піридил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідо, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; фурил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідо, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; піраніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідо, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; тієніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідо, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; піроліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідо, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; C_1-C_6 алканойл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; C_2-C_6 алкеноїл; C_2-C_6 алкіноїл; C_3-C_6 циклоалканойл; C_3-C_6 циклоалканойл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; адамантин форміл; заміщений адамантин форміл; ароїл; бензоїл; фуроїл; піранойл; теноїл; піроїл; X_1 являє собою O , S або NH ; X_2 являє собою O , S або NH ; R_3 та R_4 незалежно являють собою

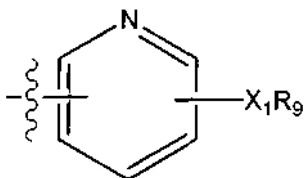


де R_6 являє собою один замісник, вибраний з групи, що включає: H ; C_1-C_6 алкіл; C_1-C_6 алкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксили; C_2-C_6 алкеніл; C_2-C_6 алкініл; C_3-C_6 циклоалкіл; C_3-C_6 циклоалкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксили; арил; бензил; фурил; піраніл; тієніл; піроліл; 2-, 3- або 4-піридил; арил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксили, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; 2-, 3- або 4-піридил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксили, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; фурил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксили, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; піраніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксили, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; тієніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксили, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; піроліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксили, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; C_1-C_6 алканойл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксили; C_2-C_6 алкенойл; C_2-C_6 алкіноіл; C_3-C_6 циклоалканойл; C_3-C_6 циклоалканойл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксили; адамантин форміл; заміщений адамантин форміл; ароіл; бензоіл; фуроіл; піранойл; теноіл; піроіл; X_2 являє собою O , S або NH ; або R_3 та R_4 незалежно являють собою

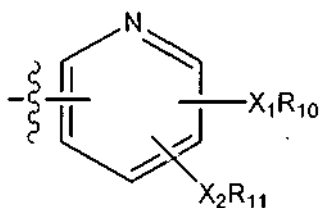


де R_7 та R_8 незалежно являють собою один із замісників, вибраних з групи, що включає: H ; C_1-C_6 алкіл; C_1-C_6 алкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; C_2-C_6 алкеніл; C_2-C_6 алкініл; C_3-C_6 циклоалкіл; C_3-C_6 циклоалкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; арил; бензил; фурил; піраніл; тієніл; піроліл; 2-, 3- або 4-піридил; арил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідо, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; 2-, 3- або 4-піридил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідо, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; фурил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідо, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; піраніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідо, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; тієніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідо, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; піроліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідо, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; C_1-C_6 алканойл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; C_2-C_6 алкенойл; C_2-C_6 алкінойл; C_3-C_6 циклоалканойл; C_3-C_6 циклоалканойл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; адамантин форміл; заміщений адамантин форміл; ароїл; бензоїл; фуроїл; піранойл; теноїл; піроїл; X_1 являє собою O , S або NH ; X_2 являє собою O , S або NH ;

або R_3 та R_4 незалежно являють собою

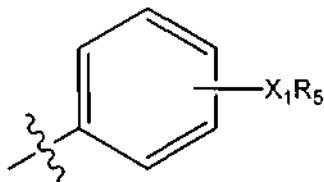


25 де R₉ являє собою один замісник, вибраний з групи, що включає: H; C₁-C₆ алкіл; C₁-C₆ алкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C₁-C₆ алкокси або гідроксилу; C₂-C₆ алкеніл; C₂-C₆ алкініл; C₃-C₆ циклоалкіл; C₃-C₆ циклоалкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C₁-C₆ алкокси або гідроксилу; арил; бензил; фурил; піраніл; тієніл; піроліл; 2-, 3- або 4-піридил; арил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; 2-, 3- або 4-піридил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; фурил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; піраніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; тієніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; піроліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; C₁-C₆ алканойл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C₁-C₆ алкокси або гідроксилу; C₂-C₆ алкеноїл; C₂-C₆ алкіноїл; C₃-C₆ циклоалканойл; C₃-C₆ циклоалканойл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C₁-C₆ алкокси або гідроксилу; адамантин форміл; заміщений адамантин форміл; ароїл; бензоїл; фууроїл; піраноїл; 45 теноїл; піроїл; X₁ являє собою O, S або NH;
або R₃ та R₄ незалежно являють собою



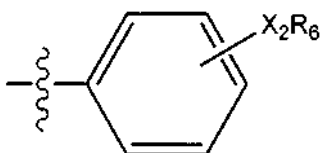
де R_{10} та R_{11} незалежно являють собою один із замісників, вибраних з групи, що включає: Н; C_1 - C_6 алкіл; C_1 - C_6 алкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1 - C_6 алкокси або гідроксилу; C_2 - C_6 алкеніл; C_2 - C_6 алкініл; C_3 - C_6 циклоалкіл; C_3 - C_6 циклоалкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1 - C_6 алкокси або гідроксилу; арил; бензил; фурил; піраніл; тієніл; піроліл; 2-, 3- або 4-піридил; арил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; 2-, 3- або 4-піридил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; фурил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; піраніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; тієніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; піроліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; C_1 - C_6 алканоліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1 - C_6 алкокси або гідроксилу; C_2 - C_6 алкеноіл; C_2 - C_6 алкіноіл; C_3 - C_6 циклоалканоліл; C_3 - C_6 циклоалканоліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1 - C_6 алкокси або гідроксилу; адамантин форміл; заміщений адамантин форміл; ароіл; бензоіл; фуроіл; піраноліл; теноіл; піроіл; X_1 являє собою О, S або NH; X_2 являє собою О, S або NH.

Крім того, більш переважно, коли n означає будь-яке число від 1 до 3; X та Y незалежно являють собою О, S або N; R_1 та R_2 незалежно являють собою



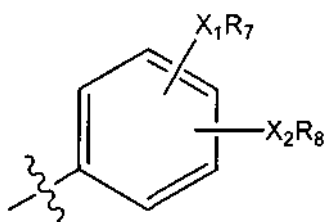
де R_5 являє собою один замісник, вибраний з групи, що включає: Н; C_1 - C_6 алкіл; C_1 - C_6 алкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1 - C_6 алкокси або гідроксилу; C_2 - C_6 алкеніл; C_2 - C_6 алкініл; C_3 - C_6 циклоалкіл; C_3 - C_6 циклоалкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1 - C_6 алкокси або гідроксилу; арил; бензил; фурил; піраніл; тієніл; піроліл; 2-, 3- або 4-піридил; арил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; 2-, 3- або 4-піридил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; фурил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; піраніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; тієніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; піроліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; C_1 - C_6 алканоліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1 - C_6 алкокси або гідроксилу; C_2 - C_6 алкеноіл; C_2 - C_6 алкіноіл; C_3 - C_6 циклоалканоліл; C_3 - C_6 циклоалканоліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1 - C_6 алкокси або гідроксилу; адамантин форміл; заміщений адамантин форміл; ароіл; бензоіл; фуроіл; піраноліл; теноіл; піроіл; X_1 являє собою О, S або NH;

R_3 та R_4 незалежно являють собою

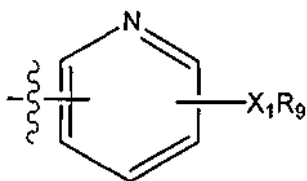


де R_6 являє собою один замісник, вибраний з групи, що включає: Н; C_1-C_6 алкіл; C_1-C_6 алкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксили; C_2-C_6 алкеніл; C_2-C_6 алкініл; C_3-C_6 циклоалкіл; C_3-C_6 циклоалкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксили; арил; бензил; фурил; піраніл; тієніл; піроліл; 2-, 3- або 4-піридил; арил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксили, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; 2-, 3- або 4-піридил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксили, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; фурил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксили, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; піраніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксили, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; тієніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксили, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; піроліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксили, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; C_1-C_6 алканойл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксили; C_2-C_6 алкенойл; C_2-C_6 алкінойл; C_3-C_6 циклоалканойл; C_3-C_6 циклоалканойл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксили; адамантин форміл; заміщений адамантин форміл; ароїл; бензоїл; фуроїл; піранойл; теноїл; піроїл; X_2 являє собою О, S або NH;

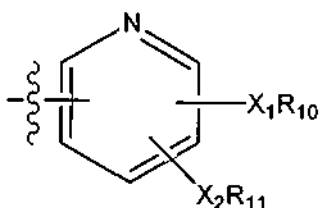
або R_3 та R_4 незалежно являють собою



де R_7 та R_8 незалежно являють собою один із замісників, вибраних з групи, що включає: H ; C_1-C_6 алкіл; C_1-C_6 алкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; C_2-C_6 алкеніл; C_2-C_6 алкініл; C_3-C_6 циклоалкіл; C_3-C_6 циклоалкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; арил; бензил; фурил; піраніл; тієніл; піроліл; 2-, 3- або 4-піридил; арил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідо, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; 2-, 3- або 4-піридил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідо, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; фурил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідо, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; піраніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідо, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; тієніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідо, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; піроліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідо, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; C_1-C_6 алканойл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; C_2-C_6 алкеноїл; C_2-C_6 алкіноїл; C_3-C_6 циклоалканойл; C_3-C_6 циклоалканойл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; адамантин форміл; заміщений адамантин форміл; ароїл; бензоїл; фуроїл; піранойл; теноїл; піроїл; X_1 являє собою O , S або NH ; X_2 являє собою O , S або NH ;
або R_3 та R_4 незалежно являють собою

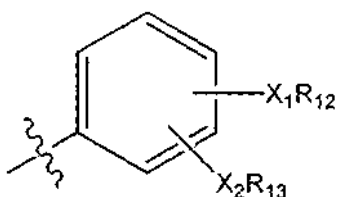


де R_9 являє собою один замісник, вибраний з групи, що включає: Н; C_1-C_6 алкіл; C_1-C_6 алкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксили; C_2-C_6 алкеніл; C_2-C_6 алкініл; C_3-C_6 циклоалкіл; C_3-C_6 циклоалкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксили; арил; бензил; фурил; піраніл; тієніл; піроліл; 2-, 3- або 4-піридил; арил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксили, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; 2-, 3- або 4-піридил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксили, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; фурил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксили, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; піраніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксили, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; тієніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксили, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; піроліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксили, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; C_1-C_6 алканойл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксили; C_2-C_6 алкенойл; C_2-C_6 алкінойл; C_3-C_6 циклоалканойл; C_3-C_6 циклоалканойл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксили; адамантин форміл; заміщений адамантин форміл; ароїл; бензоїл; фуроїл; піранойл; теноїл; піроїл; X_1 являє собою О, S або NH;
або R_3 та R_4 незалежно являють собою



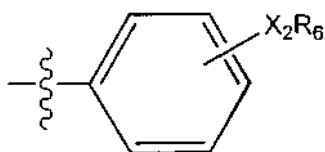
де R_{10} та R_{11} незалежно являють собою один із замісників, вибраних з групи, що включає: H ; C_1-C_6 алкіл; C_1-C_6 алкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; C_2-C_6 алкеніл; C_2-C_6 алкініл; C_3-C_6 циклоалкіл; C_3-C_6 циклоалкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; арил; бензил; фурил; піраніл; тієніл; піроліл; 2-, 3- або 4-піридил; арил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідо, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; 2-, 3- або 4-піридил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідо, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; фурил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідо, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; піраніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідо, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; тієніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідо, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; піроліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідо, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; C_1-C_6 алканойл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; C_2-C_6 алкеноїл; C_2-C_6 алкіноїл; C_3-C_6 циклоалканойл; C_3-C_6 циклоалканойл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; адамантин форміл; заміщений адамантин форміл; ароїл; бензоїл; фуроїл; піранойл; теноїл; піроїл; X_1 являє собою O , S або NH ; X_2 являє собою O , S або NH .

Коли R_1 та R_2 незалежно являють собою



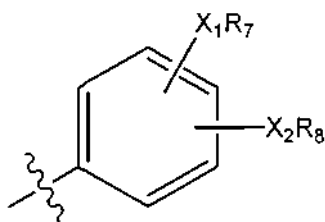
де R_{12} та R_{13} незалежно являють собою один із замісників, вибраних з групи, що включає: H ; C_1-C_6 алкіл; C_1-C_6 алкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; C_2-C_6 алкеніл; C_2-C_6 алкініл; C_3-C_6 циклоалкіл; C_3-C_6 циклоалкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; арил; бензил; фурил; піраніл; тієніл; піроліл; 2-, 3- або 4-піридил; арил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; 2-, 3- або 4-піридил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; фурил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; піраніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; тієніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; піроліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; C_1-C_6 алканоїл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; C_2-C_6 алкеноїл; C_2-C_6 алкіноїл; C_3-C_6 циклоалканоїл; C_3-C_6 циклоалканоїл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; адамантин форміл; заміщений адамантин форміл; ароїл; бензоїл; фуроїл; піраноїл; теноїл; піроїл; X_1 являє собою O , S або NH ; X_2 являє собою O , S або NH ;

R_3 та R_4 незалежно являють собою

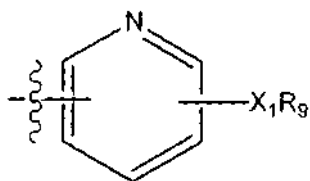


де R_6 являє собою один замісник, вибраний з групи, що включає: H; C_1-C_6 алкіл; C_1-C_6 алкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; C_2-C_6 алкеніл; C_2-C_6 алкініл; C_3-C_6 циклоалкіл; C_3-C_6 циклоалкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; арил; бензил фурил; піраніл; тієніл; піроліл; 2-, 3- або 4-піридил; арил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбамід, меркапто, метилтіо, етилтіо; 2-, 3- або 4-піридил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; фурил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; піраніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; тієніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; піроліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; C_1-C_6 алканойл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; C_2-C_6 алкеноїл; C_2-C_6 алкіноїл; C_3-C_6 циклоалканойл; C_3-C_6 циклоалканойл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; адамантин форміл; заміщений адамантин форміл; ароїл; бензоїл; фуроїл; піранойл; теноїл; піроїл; X_2 являє собою O, S або NH;

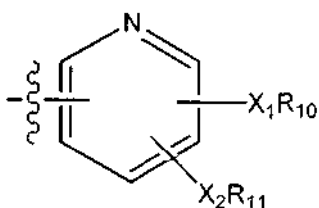
або R_3 та R_4 незалежно являють собою



де R_7 та R_8 незалежно являють собою один із замісників, вибраних з групи, що включає: Н; C_1-C_6 алкіл; C_1-C_6 алкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; C_2-C_6 алкеніл; C_2-C_6 алкініл; C_3-C_6 циклоалкіл; C_3-C_6 циклоалкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; арил; бензил; фурил; піраніл; тієніл; піроліл; 2-, 3- або 4-піридил; арил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; 2-, 3- або 4-піридил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; фурил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; піраніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; тієніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; піроліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; C_1-C_6 алканоїл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; C_2-C_6 алкеноїл; C_2-C_6 алкіноїл; C_3-C_6 циклоалканоїл; C_3-C_6 циклоалканоїл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; адамантин форміл; заміщений адамантин форміл; ароїл; бензоїл; фууроїл; піраноїл; теноїл; піроїл; X_1 являє собою О, S або NH; X_2 являє собою О, S або NH; або R_3 та R_4 незалежно являють собою

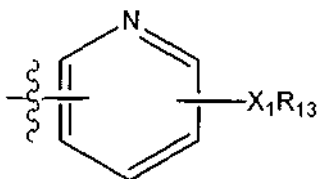


де R_9 являє собою один замісник, вибраний з групи, що включає: Н; C_1-C_6 алкіл; C_1-C_6 алкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; C_2-C_6 алкеніл; C_2-C_6 алкініл; C_3-C_6 циклоалкіл; C_3-C_6 циклоалкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; арил; бензил; фурил; піраніл; тієніл; піроліл; 2-, 3- або 4-піридил; арил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; 2-, 3- або 4-піридил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; фурил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; піраніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; тієніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; піроліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; C_1-C_6 алканойл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; C_2-C_6 алканойл; C_2-C_6 алкіноіл; C_3-C_6 циклоалканойл; C_3-C_6 циклоалканойл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; адамантин форміл; заміщений адамантин форміл; ароіл; бензоіл; фуроіл; піранойл; теноіл; піроіл; X_1 являє собою О, S або NH;
або R_3 та R_4 незалежно являють собою



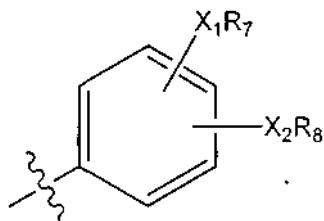
де R_{10} та R_{11} незалежно являють собою один із замісників, вибраних з групи, що включає: H; C_1-C_6 алкіл; C_1-C_6 алкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; C_2-C_6 алкеніл; C_2-C_6 алкініл; C_3-C_6 циклоалкіл; C_3-C_6 циклоалкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; арил; бензил; фурил; піраніл; тієніл; піроліл; 2-, 3- або 4-піридил; арил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; 2-, 3- або 4-піридил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; фурил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; піраніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; тієніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; піроліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; C_1-C_6 алканойл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; C_2-C_6 алкеноїл; C_2-C_6 алкіноїл; C_3-C_6 циклоалканойл; C_3-C_6 циклоалканойл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; адамантин форміл; заміщений адамантин форміл; ароїл; бензоїл; фуроїл; піранойл; теноїл; піроїл; X_1 являє собою O, S або NH; X_2 являє собою O, S або NH.

Крім того, більш переважно, коли R_1 та R_2 незалежно являють собою



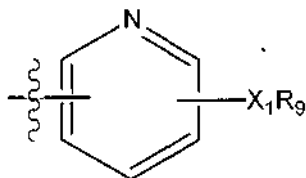
де R_{13} являє собою один замісник, вибраний з групи, що включає: H; C_1-C_6 алкіл; C_1-C_6 алкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксили; C_2-C_6 алкеніл; C_2-C_6 алкініл; C_3-C_6 циклоалкіл; C_3-C_6 циклоалкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксили; арил; бензил фурил; піраніл; тієніл; піроліл; 2-, 3- або 4-піридил; арил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксили, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; 2-, 3- або 4-піридил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксили, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; фурил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксили, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; піраніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксили, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; тієніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксили, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; піроліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксили, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; C_1-C_6 алканойл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксили; C_2-C_6 алкеноїл; C_2-C_6 алкіноїл; C_3-C_6 циклоалканойл; C_3-C_6 циклоалканойл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксили; адамантин форміл; заміщений адамантин форміл; ароїл; бензоїл; фуроїл; піранойл; теноїл; піроїл; коли X_1 являє собою O, S або NH;

R_3 та R_4 незалежно являють собою



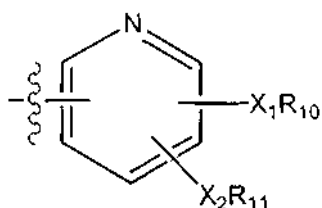
де R_7 та R_8 незалежно являють собою один із замісників, вибраних з групи, що включає: H ; C_1-C_6 алкіл; C_1-C_6 алкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; C_2-C_6 алкеніл; C_2-C_6 алкініл; C_3-C_6 циклоалкіл; C_3-C_6 циклоалкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; арил; бензил; фурил; піраніл; тієніл; піроліл; 2-, 3- або 4-піридил; арил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; 2-, 3- або 4-піридил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; фурил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; піраніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; тієніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; піроліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; C_1-C_6 алканойл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; C_2-C_6 алкеноїл; C_2-C_6 алкіноїл; C_3-C_6 циклоалканойл; C_3-C_6 циклоалканойл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; адамантин форміл; заміщений адамантин форміл; ароїл; бензоїл; фуроїл; піранойл; теноїл; піроїл; X_1 являє собою O , S або NH ; X_2 являє собою O , S або NH ;

або R_3 та R_4 незалежно являють собою



де R_9 являє собою один замісник, вибраний з групи, що включає: H; C_1-C_6 алкіл; C_1-C_6 алкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксили; C_2-C_6 алкеніл; C_2-C_6 алкініл; C_3-C_6 циклоалкіл; C_3-C_6 циклоалкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксили; арил; бензил; фурил; піраніл; тієніл; піроліл; 2-, 3- або 4-піридил; арил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксили, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; 2-, 3- або 4-піридил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксили, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; фурил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксили, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; піраніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксили, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; тієніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксили, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; піроліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксили, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; C_1-C_6 алканойл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксили; C_2-C_6 алкеноїл; C_2-C_6 алкіноїл; C_3-C_6 циклоалканойл; C_3-C_6 циклоалканойл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксили; адамантин форміл; заміщений адамантин форміл; ароїл; бензоїл; фуроїл; піранойл; теноїл; піроїл; X_1 являє собою O, S або NH;

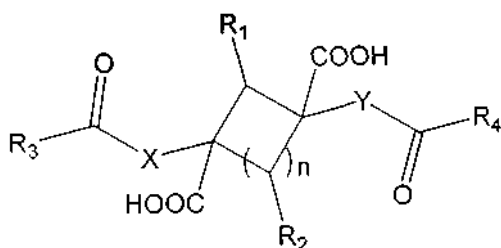
або R_3 та R_4 незалежно являють собою



де R_{10} та R_{11} незалежно являють собою один із замісників, вибраних з групи, що включає: Н; C_1-C_6 алкіл; C_1-C_6 алкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; C_2-C_6 алкеніл; C_2-C_6 алкініл; C_3-C_6 циклоалкіл; C_3-C_6 циклоалкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; арил; бензил; фурил; піраніл; тієніл; піроліл; 2-, 3- або 4-піридил; арил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; 2-, 3- або 4-піридил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; фурил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; піраніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; тієніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; піроліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1-C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; C_1-C_6 алканойл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; C_2-C_6 алкенойл; C_2-C_6 алкінойл; C_3-C_6 циклоалканойл; C_3-C_6 циклоалканойл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, C_1-C_6 алкокси або гідроксилу; адамантин форміл; заміщений адамантин форміл; ароїл; бензоїл; фуроїл; піранойл; теноїл; піроїл; X_1 являє собою О, S або NH; X_2 являє собою О, S або NH.

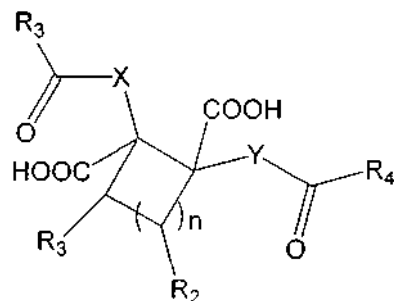
Крім того, переважно, сполука або її фармацевтично прийнятні солі забезпечені у формі фармацевтичної композиції, або самі по собі, або в комбінації з фармацевтично прийнятними носіями або наповнювачами. Даний винахід також забезпечує лікарський засіб, що містить сполуку, описану вище, який корисний для попередження або лікування метаболічних розладів (включаючи, але не обмежуючись, діабет, резистентність до інсуліну та ожиріння, тощо).

З іншого боку, винахід відноситься до способу попередження або лікування метаболічних розладів, включаючи, але не обмежуючись, діабет, резистентність до інсуліну та ожиріння, тощо. Спосіб включає введення суб'єкту, який потребує або який бажає розпочати лікування або попередження, ефективної дози сполуки, яка селективно регулює рецептор глюкагоноподібного пептиду 1, або її фармацевтично прийнятних солей для лікування або попередження хвороб або симптомів. Переважно, зазначені вище метаболічні розлади попереджують або лікують за допомогою введення ефективної дози сполуки наступної загальної формули I або II, або її фармацевтично прийнятних солей та всіх її стереоізомерів та оптичних ізомерів або проліків, які мають такий же фармакологічний ефект, її ефірів, сольватів або комплексів з металами



I

або



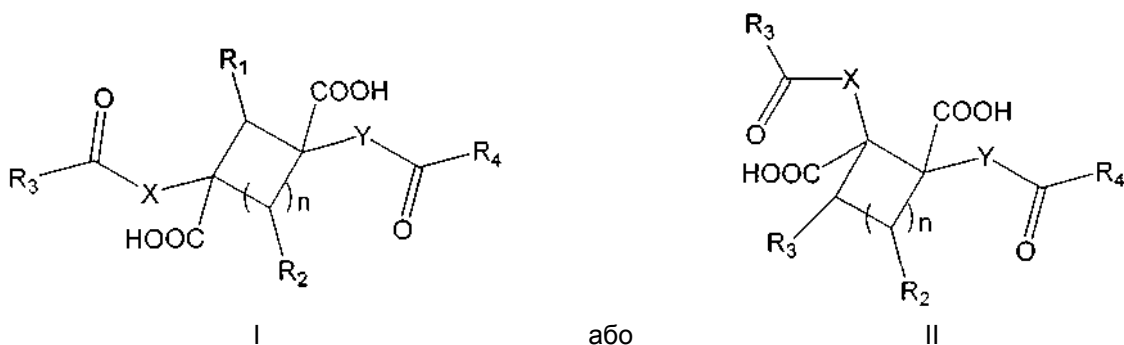
II

де n означає будь-яке число від 0 до 3, X та Y незалежно являють собою О, S або N; де R_1 та R_2 незалежно являють собою один із замісників, вибраних з групи, що включає: водень, галоген, алкан, циклоалкан, гідроксил, нітро, карбоксил, альдегід, алкокси, аміно,

алкіламіно, амід, карбамід, меркапто, алкілтіо, ефір, тіоефір, арил, 2-, 3- або 4-піридил, фурил, піраніл, тієніл, піроліл; арил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; 2-, 3- або 4-піридил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; фурил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; піраніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; тієніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; піроліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо;

R₃ та R₄ незалежно являють собою один із замісників, вибраних з групи, що включає: водень, алкан, циклоалкан, алкокси, аміно, алкіламіно, амід, карбамід, алкілтіо, арил, 2-, 3- або 4-піридил, фурил, піраніл, тієніл, піроліл; арил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; 2-, 3- або 4-піридил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; фурил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; піраніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; тієніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; піроліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо.

З іншого боку, даний винахід відноситься до комбінованого препарату, який містить, саму по собі або в комбінації з фармацевтично прийнятними носіями або наповнювачами, сполуку, яка здатна селективно регулювати рецептор глюкагоноподібного пептиду 1, особливо активувати функції рецептора, або її фармацевтично прийнятні солі та всі її стереоізмери та оптичні ізомери, або проліки, які мають такий же фармакологічний ефект, її ефіри, сольвати або комплекси з металами. Сполука описується наступною формулою I або II:



де n означає будь-яке число від 0 до 3, X та Y незалежно являють собою O, S або N;

де R_1 та R_2 незалежно являють собою один із замісників, вибраних з групи, що включає: водень, галоген, алкан, циклоалкан, гідроксил, нітро, карбоксил, альдегід, алкокси, аміно, алкіламіно, амід, карбамід, меркапто, алкілтіо, ефір, тіоефір, арил, 2-, 3- або 4-піридил, фурил, піраніл, тієніл, піроліл; арил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; 2-, 3- або 4-піридил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; фурил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; піраніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; тієніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; піроліл, заміщений однією, двома

або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію;

R₃ та R₄ незалежно являють собою один із замісників, вибраних з групи, що включає: водень, алкан, циклоалкан, алкокси, аміно, алкіламіно, амідю, карбамід, алкілтію, арил, 2-, 3- або 4-піридил, фурил, піраніл, тієніл, піроліл; арил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; 2-, 3- або 4-піридил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; фурил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; тієніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію; піроліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амідю, карбамідю, меркапто, метилтію, етилтію.

Даний винахід забезпечує набір, що містить зазначений вище комбінований препарат. Винахід, крім того, забезпечує застосування зазначеного вище комбінованого препарату для попередження або лікування метаболічних розладів (включаючи, але не обмежуючись, діабет, резистентність до інсуліну та ожиріння, тощо), таким чином досягаючи терапевтичного ефекту селективного активування рецептора глюкагоноподібного пептиду 1, та поліпшення симптомів та якості життя хворих на діабет.

Для того, щоб пояснити суть винаходу, без його обмеження, даний винахід детально описаний в наступних частинах.

А. Визначення

Якщо не визначено інше, технічні та наукові терміни, що використовуються в даній заявці, мають значення, що звичайно зрозумілі фахівцю в даній галузі техніки. Всі патенти, заявки, опубліковані заявки та інші публікації та послідовності, які отримані з банку генів та інших баз даних, включені в дану заявку в повному обсязі шляхом посилання. Коли існує будь-яке протиріччя або відмінність між визначеннями в даній частині та визначеннями, які включені або процитовані в будь-яких патентах, заявках, опублікованих заявках та інших публікаціях та послідовностях, які отримані з банку генів та інших баз даних, дійсними є визначення, надані в даній частині.

Термін "а" або "один", який використовується в даній заявці, відноситься до "принаймні одного" або до "одного або більше".

Термін "метаболічні розлади", який використовується в даній заявці, відноситься до характерних симптомів та/або хвороб, які виникають внаслідок порушення обміну сахариду, жиру або протеїну, тощо, викликаного різними факторами.

Термін "діабет", який використовується в даній заявці, відноситься до полі-патогенного порушення обміну речовин, який характеризується хронічною гіперглікемією, що супроводжується порушенням обміну сахариду, жиру або протеїну, викликаного порушенням секреції та/або функції інсуліну. З подовженням часу захворюваності на діабет, якщо метаболічні розлади в тілі не можуть бути цілком контрольовані, вони призведуть до хронічних ускладнень в тканинах/органах, таких як очі, нирка, нерви, кровоносні судини та серце, та можуть врешті викликати сліпоту, гангрену нижчих кінцівок, уремію, апоплексію мозку або інфаркт міокарда, та навіть можуть бути небезпечними для життя.

Термін "резистентність до інсуліну", який використовується в даній заявці, відноситься до стану, при якому чутливість периферійних тканин в людському тілі до інсуліну зменшена, та тканини-мішені, такі як м'язи та жир, протидіють дії інсуліну, сприяючи поглинанню глюкози. Резистентність до інсуліну значно поширена при цукровому діабеті типу II, вона існує більше, ніж у 90 %, та є одним з основних факторів, що викликають цукровий діабет типу II.

Термін "ожиріння", який використовується в даній заявці, відноситься до феномена, при якому кількість жиру в людському тілі є зайвою, маса тіла чоловіка складає більше понад 25 % від стандартної маси, або вага тіла жінки складає більше понад 30 % від стандартної маси. Фактори, що викликають ожиріння, включають спадковість, гіпоталамічний розлад, розлад діяльності залоз внутрішньої секреції, гіперфагію та нестачу фізичних вправ.

Термін "ефективна доза" сполуки для лікування конкретного захворювання відноситься до дози, яка достатня для поліпшення або полегшення до деякої міри симптомів, що супроводжують захворювання. Доза може бути введена у формі єдиного дозування, а також може бути введена відповідно до схеми лікування. Доза може вилікувати хворобу, але звичайно

її вводять для поліпшення симптомів. Може бути необхідним повторюване введення лікарського засобу для поліпшення симптомів.

Термін "фармацевтично прийнятні солі, ефіри або інші похідні", який використовується в даній заявці, включає будь-які солі, ефіри або інші похідні, які легко можуть бути одержані за допомогою способу, відомого фахівцю в даній галузі техніки. Сполуки, які отримані або одержані таким чином, можуть бути введені як лікарські засоби тварині та людині без будь-якого шкідливого впливу. Сполуки або мають лікарську активність, або є проліками.

Термін "лікування", який використовується в даній заявці, відноситься до дії, при якій хвороби та симптоми будь-яким шляхом поліпшуються або мають інші корисні зміни. Лікування також включає фармацевтичне застосування сполук за даним винаходом.

Термін "поліпшення" симптомів окремої хвороби за допомогою введення конкретної фармацевтичної композиції відноситься до стану, для якого характерне або якому властиве будь-яке послаблення, безстрокове, тимчасове, постійне або коротке при застосуванні фармацевтичної композиції.

Термін "по суті чистий", який використовується в даній заявці, відноситься до достатньої однорідності, таким чином, що фахівець в даній галузі техніки не може виявити жодної домішки, використовуючи стандартний аналітичний спосіб, який використовується для оцінки чистоти. Зазначений стандартний аналітичний спосіб включає, наприклад, тонкошарову хроматографію (ТШХ), гель-електрофорез та високоефективну рідинну хроматографію (ВЕРХ). Або, „достатньо чистий" також відноситься до стану, при якому знайдені фізично-хімічні властивості речовини, наприклад, ензимна активність та біологічна активність, не будуть змінюватися, навіть при додатковому очищенні. Способи очищення сполуки, для одержання по суті хімічно чистої сполуки, добре відомі фахівцю в даній галузі техніки. Проте, по суті хімічно чиста сполука може бути сумішшю стереоізомерів або ізомерів. В даному випадку, подальше очищення може збільшувати характерну активність сполуки.

Термін "проліки", який використовується в даній заявці, відноситься до сполуки, яку вводять *in vivo*, яка може бути метаболізована або перетворена на активну форму в умовах біології, фармакології або терапії. Для одержання проліків фармацевтично активна сполука буде модифікована таким чином, що активна сполука може бути відновлена в процесі метаболізму. Проліки можуть бути розроблені як попередник, що має змінену метаболічну стабільність або властивість перенесення, щоб замаскувати побічний ефект або токсичність лікарського засобу, та поліпшити смак лікарського засобу або змінити його інші властивості. Якщо фармацевтично активна сполука є відомою, фахівець в даній галузі техніки може розробити проліки сполуки, базуючись на знанні фармакокінетики та метаболізму лікарського засобу *in vivo*. [Див. Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, 1985, pages 388-392].

Термін "по суті" ідентичний або уніфікований, або подібний значенням, які використовується в даній заявці, які можуть бути дещо змінені в контексті відповідно до розуміння приблизно релевантних способів фахівцем в даній галузі техніки, загалом ідентичний, принаймні, 70 %, переважно, принаймні, 80 %, більш переважно, принаймні, 90 %, та найбільш переважно, принаймні, 95 %.

Термін "композиція", який використовується в даній заявці, відноситься до будь-якої суміші, яка може бути розчином, суспензією, рідиною, порошком, маззю, водною, неводною або будь-якою сумішшю.

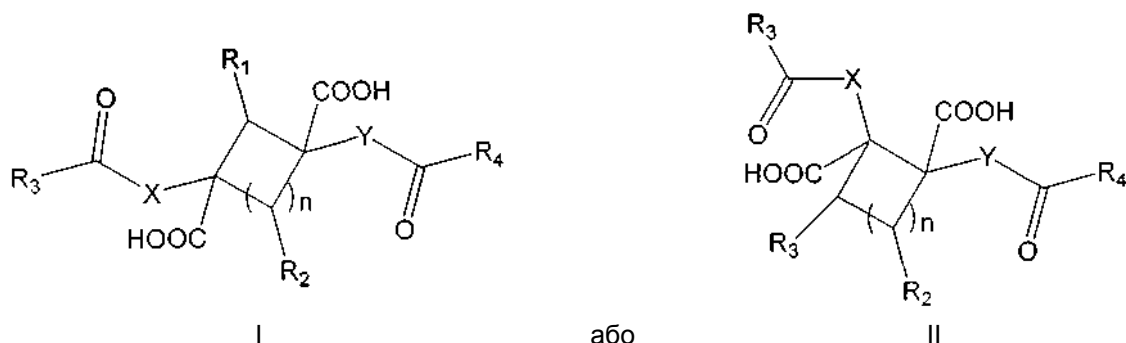
Термін "комбінація", який використовується в даній заявці, відноситься до будь-якої комбінації двох або більше речовин.

Термін "суб'єкт", який використовується в даній заявці, включає людей та тварин, таких як собака, кіт, велика рогата худоба, свиня, гризун, тощо. Досвідчені фахівці повинні розуміти, що суб'єкт, як такий, є прийнятним та бажає розпочати попередження та лікування діабету та його ускладнень.

Якби не вказано інше, будь-які скорочення захисних груп, амінокислот та інших сполук, які використовуються в даній заявці, є універсальними, загальновідомими скорочення або біохімічними назвами, які опубліковані Комітетом IUPAC-IUB.

В. Регулятор рецептора глюкагоноподібного пептиду 1

Даний винахід забезпечує регулятор рецептора глюкагоноподібного пептиду 1, таким чином додаючи членів до групи лікарських засобів для попередження та лікування діабету. Винахід відноситься до сполуки наступної загальної формули I або II, або її фармацевтично прийнятних солей, та всіх її стереоізомерів та оптичних ізомерів, або проліків, які мають такий же фармакологічний ефект, її ефірів, сольватів або комплексів з металами



де n означає будь-яке число від 0 до 3, X та Y незалежно являють собою O, S або N;

де R_1 та R_2 незалежно являють собою один із замісників, вибраних з групи, що включає: водень, галоген, алкан, циклоалкан, гідроксил, нітро, карбоксил, альдегід, алкокси, аміно, алкіламіно, амід, карбамід, меркапто, алкілтіо, ефір, тіоефір, арил, 2-, 3- або 4-піридил, фурил, піраніл, тієніл, піроліл; арил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; 2-, 3- або 4-піридил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; фурил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; піраніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; тієніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; піроліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо;

R₃ та R₄ незалежно являють собою один із замісників, вибраних з групи, що включає: водень, алкан, циклоалкан, алкокси, аміно, алкіламіно, амід, карбамід, алкілтіо, арил, 2-, 3- або 4-піридил, фурил, піраніл, тієніл, піроліл; арил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; 2-, 3- або 4-піридил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; фурил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; піраніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; тієніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; піроліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо.

Сполука за даним винаходом може існувати у формі конкретного стереоізомеру, як наприклад R-ізомер або S-ізомер, або у вигляді їх суміші, наприклад, рацемічна суміш. Сполуки, що розглядаються в даній заявці, включають всі види сполук, що мають фармацевтичну активність, або їх розчини чи суміші. Також включені гідратні форми, такі як водні розчини, продукти гідролізу або іонізовані продукти сполук. Крім того, дані сполуки можуть містити різну кількість молекул води.

Сполука за даним винаходом може бути одержана або синтезована відповідно до будь-якого придатного способу. Переважно, сполуку одержують за допомогою способу синтезу, наведеного в наступній частині F.

Крім того, переважно, сполука або її фармацевтично прийнятні солі забезпечені у формі фармацевтичної композиції, або самі по собі, або в комбінації з фармацевтично прийнятними носіями або наповнювачами.

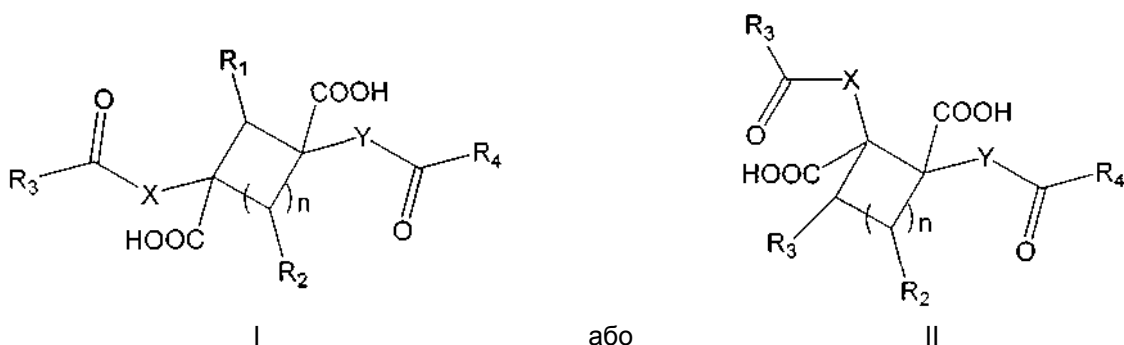
Сполука за даним винаходом може бути одержана у формі її фармацевтично прийнятних солей, використовуючи будь-які прийнятні кислоти. Наприклад, можуть бути використані неорганічні кислоти, такі як соляна кислота, бромистоводнева кислота, азотна кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота та інші; органічні кислоти, такі як мурашина кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, бензойна кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, бурштинова кислота, винна кислота, лимонна кислота та інші; алкілсульфонові кислоти, такі як

метансульфонова кислота, етансульфонова кислота та інші; та арилсульфонові кислоти, такі як бензолсульфонова кислота, р-толуолсульфонова кислота та інші.

С. Спосіб попередження та лікування

Даний винахід відноситься до способу попередження або лікування метаболічних розладів (включаючи, але не обмежуючись, діабет, резистентність до інсуліну та ожиріння, тощо). Спосіб включає введення суб'єкту, який потребує або який бажає розпочати лікування або попередження, ефективної дози сполуки, яка селективно регулює рецептор глюкагоноподібного пептиду 1, або її фармацевтично прийнятних солей для лікування або попередження хвороб або симптомів.

Переважно, зазначені вище метаболічні розлади попереджують або лікують за допомогою введення ефективної дози сполуки наступної загальної формули I або II, або її фармацевтично прийнятних солей та всіх її стереоізомерів та оптичних ізомерів або проліків, які мають такий же фармакологічний ефект, її ефірів, сольватів або комплексів з металами



де n означає будь-яке число від 0 до 3, X та Y незалежно являють собою O , S або N ;

де R_1 та R_2 незалежно являють собою один із замісників, вибраних з групи, що включає: водень, галоген, алкан, циклоалкан, гідроксил, нітро, карбоксил, альдегід, алкокси, аміно, алкіламіно, амід, карбамід, меркапто, алкілтіо, ефір, тіоефір, арил, 2-, 3- або 4-піридил, фурил, піраніл, тієніл, піроліл; арил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; 2-, 3- або 4-піридил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; фурил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; піраніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; тієніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; піроліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо;

R_3 та R_4 незалежно являють собою один із замісників, вибраних з групи, що включає: водень, алкан, циклоалкан, алкокси, аміно, алкіламіно, амід, карбамід, алкілтіо, арил, 2-, 3- або 4-піридил, фурил, піраніл, тієніл, піроліл; арил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; 2-, 3- або 4-піридил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; фурил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; піраніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; тієніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; піроліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо.

Спосіб може бути використаний для попередження та лікування будь-якого суб'єкту, переважно ссавця, більш переважно людини.

Спосіб може бути використаний для попередження будь-яких хвороб або симптомів, які викликані або які супроводжують порушення секреції та/або функції інсуліну. Переважні хвороби або симптоми включають діабет, резистентність до інсуліну та ожиріння, тощо.

При попередженні або лікуванні зазначених вище хвороб та симптомів, сполука за винаходом може бути використана сама по собі або в комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування діабету, включаючи сенсibilізатори інсуліну, які наявні в продажу або які з'являться в продажу. В комбінації зі сполукою за даним винаходом можуть бути використані будь-які лікарські засоби, прийнятні для лікування діабету. Типові сенсibilізатори інсуліну включають розиглітазон та піоглітазон, тощо.

В одному переважному втіленні винаходу, сполуку за винаходом використовують без залучення зазначених вище сенсibilізаторів інсуліну. Більш переважно сполуку за винаходом використовують для лікування або попередження хвороб або симптомів, які є наслідком резистентності до ліків або шкідливих побічних ефектів, викликаних введенням лікарських засобів для лікування діабету (включаючи сенсibilізатори інсуліну), які наявні в продажу або які з'являться в продажу.

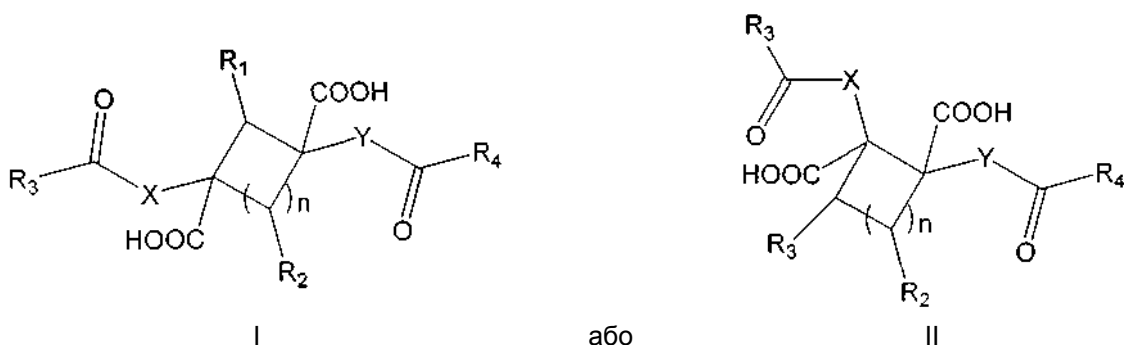
Сполука за винаходом може бути введена або сама по собі, або в комбінації з іншими прийнятними лікарськими засобами для лікування діабету, включаючи сенсibilізатори інсуліну, будь-яким прийнятним чином. Наприклад, сполука за винаходом або її фармацевтично прийнятні солі можуть бути введені за допомогою внутрішньопорожнинної ін'єкції, підшкірної ін'єкції, внутрішньовенної ін'єкції, внутрішньом'язової ін'єкції або інтрадермальної ін'єкції, перорального або місцевого застосування.

Крім того, в одному специфічному втіленні винаходу, спосіб додатково включає діагностику та прогнозовану оцінку хвороб або симптомів у суб'єкта, якому вводять лікарський засіб. Для діагностики і оцінки релевантних хвороб або симптомів та прогнозу можуть бути використані будь-які прийнятні способи. Діагностика та прогноз можуть ґрунтуватися на виявленні та/або ідентифікації будь-яких або всіх субстанцій в тілі, таких як глікозильований гемоглобін, ензим, антиген, антитіло, нуклеїнова кислота або інші патогенні та клінічні маркери, та відносних симптомів. Наприклад, можуть бути використані способи діагностики або прогнозу, розкриті в міжнародній патентній заявці WO 01/44815 та патенті US 5,571,674.

D. Комбінований препарат, набір та спосіб комбінації лікарських засобів

З іншого боку, даний винахід також відноситься до комбінованого препарату, який містить сполуку, яка селективно регулює функцію рецептора глюкагоноподібного пептиду 1, або її фармацевтично прийнятні солі, та один або більше лікарський засіб для лікування діабету, включаючи сенсibilізатори інсуліну.

Переважно, комбінований препарат містить сполуку за винаходом наступної загальної формули I або II, або її фармацевтично прийнятні солі та всі її стереоізмери та оптичні ізомери, або проліки, які мають такий же фармакологічний ефект, її ефіри, сольвати або комплекси з металами, та один або більше лікарський засіб для лікування діабету, включаючи сенсibilізатори інсуліну,



де n означає будь-яке число від 0 до 3, X та Y незалежно являють собою O, S або N;

де R_1 та R_2 незалежно являють собою один із замісників, вибраних з групи, що включає: водень, галоген, алкан, циклоалкан, гідроксил, нітро, карбоксил, альдегід, алкокси, аміно, алкіламіно, амід, карбамід, меркапто, алкілтіо, ефір, тіоефір, арил, 2-, 3- або 4-піридил, фурил, піраніл, тієніл, піроліл; арил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо, етилтіо; 2-, 3- або 4-піридил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтіо.

етилтію; фурил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтію, етилтію; піраніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтію, етилтію; тієніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтію, етилтію; піроліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтію, етилтію;

R₃ та R₄ незалежно являють собою один із замісників, вибраних з групи, що включає: водень, алкан, циклоалкан, алкокси, аміно, алкіламіно, амід, карбамід, алкілтію, арил, 2-, 3- або 4-піридил, фурил, піраніл, тієніл, піроліл; арил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтію, етилтію; 2-, 3- або 4-піридил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтію, етилтію; фурил, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтію, етилтію; піраніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтію, етилтію; тієніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтію, етилтію; піроліл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄ алкілу, нітро, карбоксилу, альдегіду, алкокси, аміно, амід, карбаміду, меркапто, метилтію, етилтію.

В комбінованому препараті за винаходом можуть бути використані будь-які прийнятні лікарські засоби для лікування діабету, включаючи сенсibilізатори інсуліну. В одному специфічному втіленні, лікарські засоби, що використовуються в комбінованому препараті, можуть включати один з множини зазначених вище лікарських засобів для лікування діабету, включаючи сенсibilізатори інсуліну.

В іншому специфічному втіленні, забезпечений спосіб попередження та/або лікування хвороб або симптомів, які викликані або які супроводжують порушення секреції та/або функції інсуліну, який включає введення суб'єкту, який потребує або який бажає розпочати лікування або попередження, ефективної дози зазначеного вище комбінованого препарату або його фармацевтично прийнятних солей для лікування або попередження зазначених хвороб або симптомів.

В ще іншому специфічному втіленні, забезпечено набір, який містить сполуку за винаходом або її фармацевтично прийнятні солі, та інструкцію щодо застосування зазначеної сполуки або її фармацевтично прийнятних солей для лікування або попередження хвороб або симптомів, які викликані або які супроводжують порушення секреції та/або функції інсуліну.

У ще іншому втіленні, забезпечено набір, який містить зазначений вище комбінований препарат та інструкцію щодо застосування зазначеного комбінованого препарату для лікування або попередження хвороб або симптомів, які викликані або які супроводжують порушення секреції та/або функції інсуліну.

Е. Препарати та дозування

Відповідно до винаходу, сполуку за винаходом, саму по собі або в комбінації з іншими лікарськими засобами, носіями або наповнювачами, виготовляють у вигляді препаратів, прийнятних для будь-яких маршрутів введення, таких як внутрішньопорожнинна ін'єкція, підшкірна ін'єкція, внутрішньовенна ін'єкція, внутрішньом'язова ін'єкція, інтрадермальна ін'єкція, пероральне або місцеве застосування. Спосіб в даній заявці включає доставку лікарського препарату за допомогою ін'єкції, яку вводять у формі єдиної дози з ампули або з посудини, що містить багато доз, разом з доданим буфером. Препарат може бути присутній у формі, наприклад, суспензії, розчину або емульсії в маслянистому або водному середовищі. Препарат може містити додатковий засіб, такий як суспендуєчий агент, стабілізуючий агент та/або диспергуючий агент. Крім того, перед використанням, активний інгредієнт може знаходитися у формі порошку, дозованої форми разом з прийнятним носієм, стерильною та апірогенною водою або іншими розчинниками. При місцевому застосуванні за винаходом можуть бути використані піна, гель, протирання, мазь, трансдермальний пластр або крем.

Фармацевтична композиція та спосіб введення, які застосовуються у винаході, включають, але не обмежуються, композиції та способи, описані в патентах US 5,736,154, 6,197,801 B1, 5,741,511, 5,886,039, 5,941,868, 6,258,374 B1 та 5,686,102.

Дозування для лікування або попередження можуть змінюватися в залежності від важкості хвороби та маршруту введення. Дозування та частота введення будуть залежати від віку, ваги тіла, стану здоров'я та індивідуальної реакції пацієнта.

Необхідно зазначити (лікар також повинен знати для діагнозу/лікування), що потрібно вживати необхідні заходи для зупинки, переривання або зменшення дозування лікування відповідно до отруйності та побічних реакцій. Навпаки, якщо клінічна реакція не очевидна (виключаючи отруйність та побічну реакцію), лікар повинен належним чином змінити терапевтичний режим та збільшити дозування.

Можуть бути використані будь-які прийнятні маршрути введення. Форма дозування включає таблетки, коржи, бобоподібні капсули, дисперсанти, суспензії, розчини, капсули, пластири та аналоги, тощо.

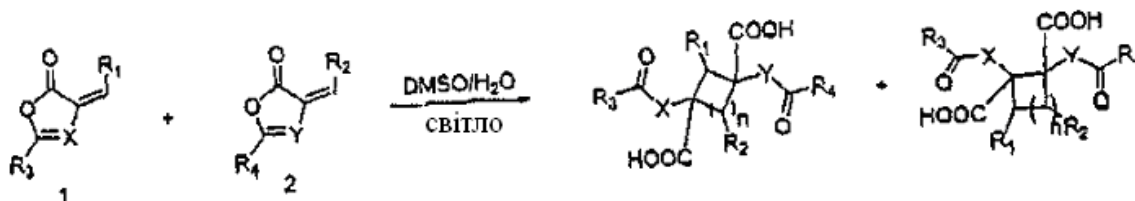
В практичному застосуванні, сполука за винаходом, сама по собі або в комбінації з іншим препаратом(ами), може бути ретельно змішана, згідно загальних фармацевтичних способів змішування, з фармацевтичними носіями або наповнювачами, такими як β -циклодекстрин та 2-гідроксипропіл- β -циклодекстрин. Відповідно до потреб введення лікарського засобу можуть бути використані звичайні носії, спеціальні носії для місцевого або парентерального маршруту введення. Для одержання парентеральних дозованих форм, таких як композиції для внутрішньовенної ін'єкції або інфузії, може бути використане відповідне фармацевтичне середовище, включаючи воду, етиленгліколь, масло, буфер, цукор, антисептик, ліпосому, тощо, яке відоме фахівцю в даній галузі техніки. Приклади цих парентеральних композицій включають, але не обмежуються, 5 % М/О глюкози, фізіологічний розчин або інші розчини. Сполука за винаходом, сама по собі або в комбінації з іншим препаратом(ами), може бути введена, використовуючи пляшечку для внутрішньовенної ін'єкції із загальним об'ємом дозування від 1 мл до 2000 мл. Кількість розчину для розведення може змінюватися в залежності від загального дозування введення.

Винахід також забезпечує набір для здійснення схеми лікування. Набір містить, в одній або більше пляшечках, ефективну дозу сполуки за винаходом у фармацевтично прийнятній формі, саму по собі або в комбінації з іншим препаратом(ами). Лікарський засіб переважно вводять разом зі стерильним фізіологічним розчином, розчином глюкози, буферним розчином або іншими фармацевтично прийнятними стерильними рідинами. Або, композиція може бути ліофілізована або висушена; та в цьому випадку, набір необов'язково додатково містить фармацевтично прийнятний розчин, переважно стерильний розчин, в пляшечці, для того, щоб відновити композицію для одержання розчину для ін'єкції. Типовим фармацевтично прийнятним розчином є фізіологічний розчин та розчин глюкози.

В іншому втіленні, набір за винаходом додатково містить голки або шприци для введення композиції, які переважно упаковані в стерильній формі, та/або запаковані спиртові подушечки. Набір необов'язково включає інструкцію, забезпечену для лікарів або пацієнтів.

F. Способи одержання

Всі вихідні речовини, що використовуються у винаході, синтезовані за допомогою посилання на спосіб, описаний в китайському патенті (заявка № 200310109331.0). Винахід здійснено за допомогою наступних стадій:



Сполуку 1 (1 еквів.) та сполуку 2 (1 еквів.) розчиняють у прийнятній кількості дихлорметану, води, дихлоретану, DMSO, діоксану або їх суміші (до цієї суміші необов'язково додають каталітичну кількість дифеніл кетону). Реакцію проводять шляхом регулювання температури в діапазоні від 0 °C до 60 °C, при опроміненні ртутною лампою високого тиску 150 Вт або при природному освітленні протягом від 1 дня до 2 місяців. Протягом реакції проходження реакції контролюють за допомогою ВЕРХ. Після завершення реакції реакційний розчин ліофілізують, щоб видалити розчинник, та потім залишок відокремлюють за допомогою колоночної хроматографії, одержуючи продукт.

Опис креслень

Фігура 1: наведено активуючий ефект GLP-1 на GLP-1R, який модельований S4P.

Фігура 2: наведено активуючий ефект S3-20-32, S3-11-14, S6-14 та S8 на GLP-1R.

Фігура 3: наведено впливи S4P, S3-20-32 та S3-11-14 на концентрацію внутрішньоклітинного cAMP.

Фігура 4: наведено впливи S8 та S6-14 на концентрацію внутрішньоклітинного cAMP.

Фігура 5: наведено профіль доза-реакція екзогенного cAMP.

Фігура 6: наведено інгібуючий ефект антагоніста GLP-1R Ексендін₉₋₃₉ на біологічну активність S4P.

Спосіб здійснення винаходу

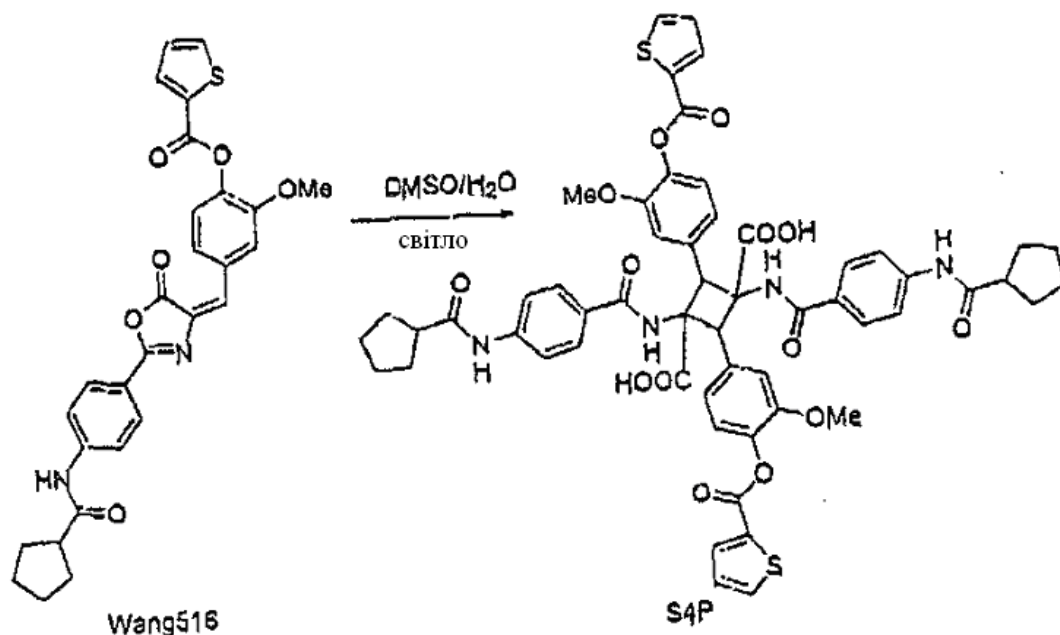
Експериментальні прилади та реагенти

Система ВЕРХ HP 1100, обладнана бінарним градієнтним насосом, підключеними вакуумними дегазаторами, автоматичним пробовідбірником, термостатованим ярусом колонки та фотоелектричним детектором з діодною матрицею. Хроматографічна колонка - ZORBAX SB-C18 (2,1 x 150 мм, 3,5 мкм), мобільна фаза - ацетонітрил/вода в співвідношенні 65:35, швидкість потоку складає 0,2 мл/хв та довжина хвилі виявлення складає 254 нм. Температуру плавлення визначають, використовуючи прилад для визначення температури плавлення типу IA6304; спектри ЯМР вимірювали, використовуючи спектрометри типу Varian Mercury-300 та Varian Mercury plus 400 (де розчинник - CDCl₃, CD₃OD або DMSO-d₆); ESI-MS знімали, використовуючи мас-спектрометр типу AB Mariner; та EI здійснювали, використовуючи мас-спектрометр типу Finnigan MAT95. Всі вихідні речовини, які використовуються в синтезі, є комерційно доступними продуктами, якщо спеціально не вказано інше.

Наступні конкретні приклади одержання чотирьох-членних циклічних сполук додатково описують винахід, але не обмежують його.

Приклад 1: Одержання сполуки S4P та її похідних

Калібрування ЯМР: δH/C 7,26/77,0 м.ч. (CDCl₃); δH/C 2,50/39,51 м.ч. (DMSO-d₆).

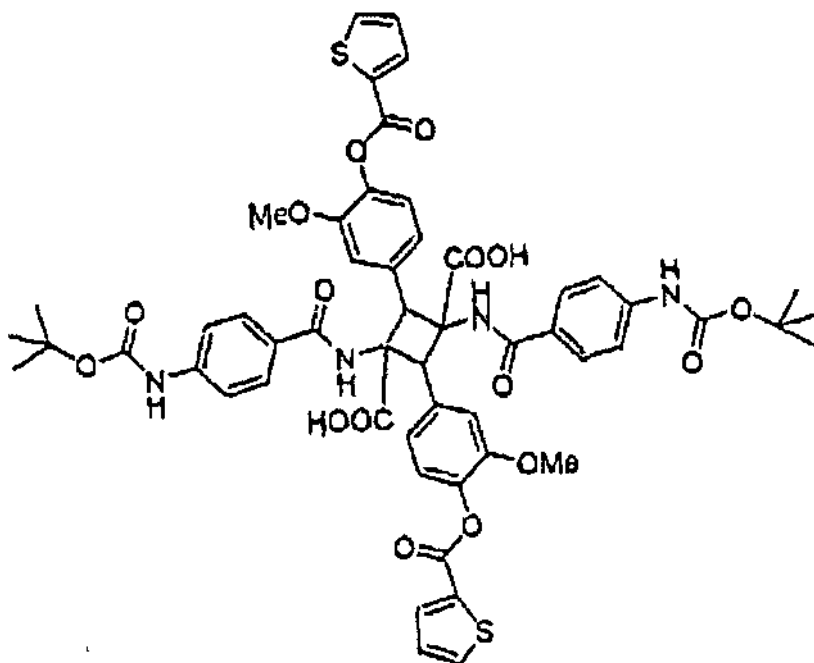


Сполуку Wang516 (1 г) розчиняли у прийнятній кількості DMSO та опромінювали під ртутною лампою високого тиску 150 Вт протягом 3 днів. Після додавання 1 мл води опромінення продовжували протягом 7 - 10 днів. Протягом опромінення проходження реакції контролювали за допомогою ВЕРХ. Після завершення реакції реакційний розчин ліофілізували, щоб видалити розчинник, та залишок відокремлювали за допомогою колоночної хроматографії, одержуючи сполуку S4P у вигляді світло-коричневої порошкоподібної твердої речовини.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 10,053 (2H, br.s), 8,630 (2H, br.s), 8,090 (2H, dd, J₁ = 4,8 Гц, J₂ = 1,2 Гц), 8,029 (2H, dd, J₁ = 3,6 Гц, J₂ = 1,2 Гц), 7,605 (4H, d, J = 8,4 Гц), 7,395 (4H, d, J = 8,1 Гц), 7,31 (2H, m), 7,280 (2H, br.s), 7,260 (2H, m), 7,206 (2H, br.d, J = 8,1 Гц), 4,987 (2H, br.s), 3,244 (6H, s), 2,740 (2H, m), 1,815 (4H, m), 1,703 (4H, m), 1,652 (4H, m), 1,526 (4H, m).

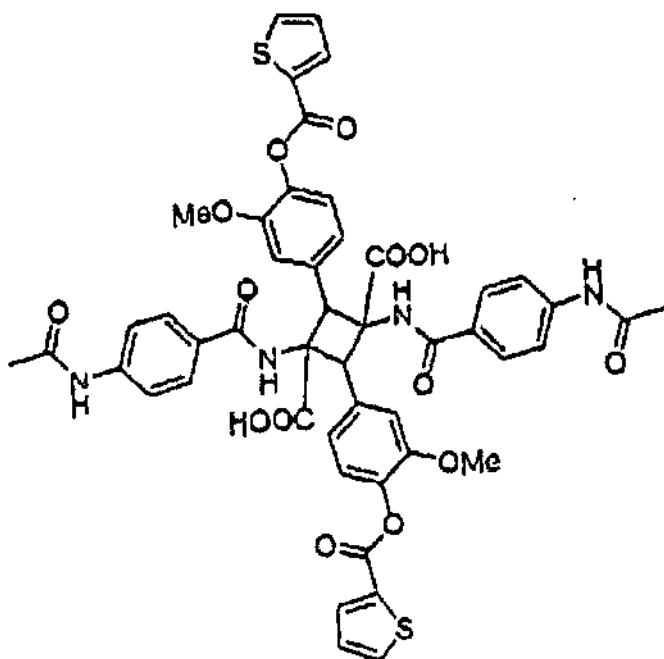
¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆) 174,7, 172,8, 166,8, 159,4, 150,1, 142,1, 137,7, 135,2, 133,6, 131,6, 129,1, 128,7, 128,1, 122,5, 122,1, 118,1, 112,5, 63,2, 54,9, 48,4, 45,3, 30,0, 25,7.

Наступний продукт був отриманий за допомогою такого ж способу:



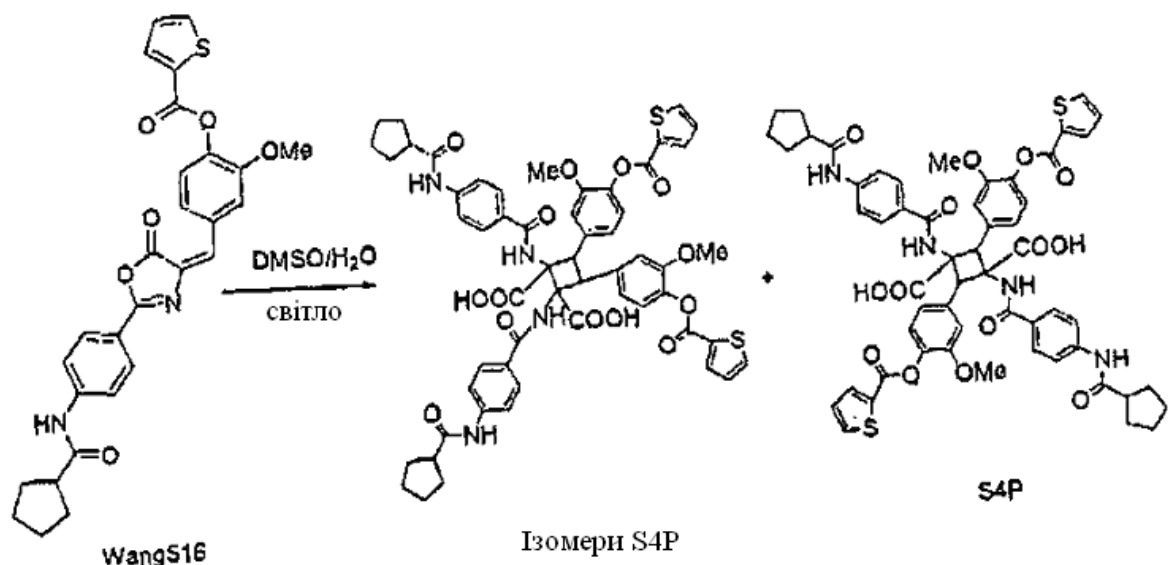
¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) 9,571 (2H, br.s), 8,607 (2H, br.s), 8,078 (2H, d, J = 4,8 Гц), 8,035 (2H, d, J = 3,3 Гц), 7,464 (4H, d, J = 8,4 Гц), 7,363 (4H, d, J = 8,1 Гц), 7,31 (2H, m), 7,30 (2H, m), 7,260 (2H, m), 7,216 (2H, br.d, J = 8,1 Гц), 4,991 (2H, br.s), 3,270 (6H, s), 1,444 (18H, s).

5 ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆) 172,8, 166,9, 159,5, 152,6, 150,2, 142,4, 137,8, 135,2, 133,6, 131,7, 128,8, 128,4, 128,2, 122, 117,1, 112, 79,6, 63,2, 54,9, 48, 28,1.



10 ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 10,118 (2H, br.s), 8,615 (2H, br.s), 8,095 (2H, dd, J₁ = 4,8 Гц, J₂ = 1,2 Гц), 8,027 (2H, dd, J₁ = 3,9 Гц, J₂ = 1,5 Гц), 7,569 (4H, d, J = 8,4 Гц), 7,365 (4H, d, J = 8,7 Гц), 7,318 (2H, dd, J₁ = 3,9 Гц, J₂ = 5,1 Гц), 7,280 (2H, m), 7,260 (2H, m), 7,203 (2H, br.d, J = 8,1 Гц), 4,981 (2H, br.s), 3,228 (6H, s), 2,015 (6H, s).

Приклад 2: Одержання сполуки S4P та її ізомерів



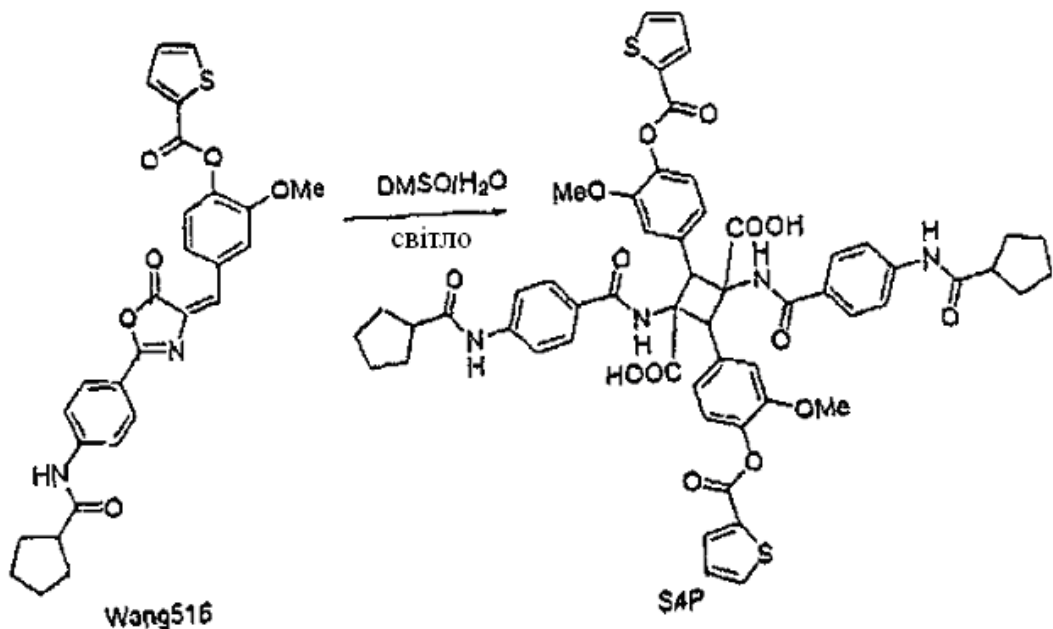
Сполуку Wang516 (10 г) розчиняли у прийнятній кількості DMSO, та опромінювали при природному освітленні при кімнатній температурі протягом 30 - 90 днів. Після завершення реакції реакційний розчин ліофілізували, щоб видалити розчинник, та залишок відокремлювали за допомогою ВЕРХ, одержуючи дуже малу кількість регіоізомеру сполуки S4P та S4P у вигляді світло-коричневої порошкоподібної твердої речовини.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) 10,125 (2H, br.s), 8,025 (2H, d, $J = 4,8$ Гц), 7,921 (2H, d, $J = 2,9$ Гц), 7,667 (4H, br.s), 7,251 (2H, m), 7,220 (2H, br.s), 6,983 (2H, d, $J = 7,7$ Гц), 6,908 (2H, d, $J = 7,7$ Гц), 5,269 (2H, br.s), 3,335 (6H, s), 2,779 (2H, m), 1,832 (4H, m), 1,715 (4H, m), 1,677 (4H, m), 1,527 (4H, m).

^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6) 174,8, 174,7, 164,7, 159,5, 149,9, 142,1, 136,5, 135,0, 131,7, 129,3, 128,7, 127,6, 121,8, 120,1, 118,4, 112,0, 64,7, 55,1, 51,8, 45,3, 30,1, 25,7.

Дані ЯМР для S4P були таким ж самими, як для Прикладу 1.

Приклад 3: Одержання сполуки S4P в присутності каталізатора



Сполуку Wang516 (20 мг) розчиняли у прийнятній кількості DMSO, до цієї суміші додавали 25 мг дифеніл кетону. Після опромінення під ртутною лампою високого тиску 150 Вт протягом 1 дня, реакційний розчин ліофілізували, щоб видалити розчинник, та залишок відокремлювали за допомогою колоночної хроматографії, одержуючи сполуку S4P у вигляді світло-коричневої порошкоподібної твердої речовини.

Приклад 4: Експерименти для перевірки біологічної активності

1. Дослідження експресії гена-репортера

GLP-1R є G-протеїн-сполученим рецептором. Коли GLP-1R зв'язується з агоністом, Gα підодиниця G протеїну активізується, щоб стимулювати аденілатциклазу, що приводить до зростання концентрації внутрішньоклітинного cAMP. Оскільки стимулююча область гену проінсуліну містить елемент, що реагує на cAMP, cAMP сприяє, після зв'язування з цим реагуючим елементом, транскрипції гену проінсуліну, таким чином стимулюючи експресію та секрецію інсуліну (Diabetes, 2000, Vol. 49: 1156-1164). В експериментальному способі використовують штам ембріональних ниркових клітин людини (HEK 293), які стійко трансфектовані вектором експресії гену GLP-1R та вектором експресії гена-репортера люциферази, при регулюванні елемента, що реагує на cAMP, щоб виявити його реакцію на тестову сполуку (Cell Biology, 1992, Vol. 89: 8641-8645; Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1987, Vol. 84: 3434-3438). При дослідженні тестових сполук, сполуки, які можуть викликати експресію гена-репортера люциферази, розглядають як такі, що мають властивість активувати GLP-1R.

1.1 Експериментальні матеріали та прилади

Клітинний штам: клітинний штам HEK 293/GLP-1R+Luc, в якому стійко експресовані GLP-1R та люцифераза (отриманий від National New Drugs Screening Center);

Ембріональна бичача сироватка (GIBCO Co.);

Культуральне середовище DMEM (GIBCO Co.);

Аналітична система Steady-Glo™ luciferase (Promega Co.);

Стандарт GLP-1 (Sigma Co.);

G418 (Invitrogen Co.);

Інкубатор з діоксидом вуглецю Forma (Forma Co.);

Планшет-рідер Victor² (Wallac Co.);

Тестові сполуки: S4P, S3-20-32, S3-11-14, S6-14 та S8.

1.2 Спосіб дослідження

Клітини HEK 293/GLP-1R+Luc засівали, в кількості 20000/100 мкл/лунка, в 96-лунковий культуральний планшет та культивували при 37 °C протягом ночі з культуральним середовищем DMEM, що містило 10 % ембріональної бичачої сироватки та 500 мкг/мл G418. Стандарт GLP-1 та тестові сполуки S4P, S3-20-32, S3-11-14, S6-14 та S8 відповідно розбавляли до певного градієнта концентрації, який потім додавали, в кількості 1 мкл/лунка, до зазначеного вище 96-лункового культурального планшета. Культивування проводили при 37 °C, 5 % CO₂ протягом 6 год. Після цього активність люциферази визначали відповідно до інструкції до набору Steady-Glo™ luciferase analytic system та зчитування проводили, використовуючи планшет-рідер Victor².

1.3 Результати дослідження

Результати (Таблиця 1) показали, що сполука S3-11-14, в кінцевій концентрації 0,03 мг/мл, має найкращу відносну активуючу властивість (86 %) на GLP-1 R. Крім того, всі тестові сполуки мали профіль, залежний від дози, відносно їх активуючої властивості на GLP-1R (Фігура 1, Фігура 2).

Таблиця 1

Результати виявлення експресії гена-репортера
(% реакції, приймаючи реакцію 30 нМ GLP-1 як 100 %)

Кінцева концентрація (мг/мл)	S4P	S3-20-32	S3-11-14	S6-14	S8
0,1	цитотоксична	57,2351	не визначено	37,4351	39,6432
0,03	цитотоксична	49,8027	86,3973	27,1892	39,7162
0,01	41,18919	39,6432	59,2162	17,2054	31,5135
0,003	35,55405	26,7189	26,9162	9,93243	19,6676
0,001	22,22703	14,0216	11,2703	5,95405	12,073
0,0003	10,19459	7,94595	5,95405	5,25135	6,97568
0,0001	5,697297	не визначено	5,35135	не визначено	не визначено
0,00003	5,275676	не визначено	не визначено	не визначено	не визначено
0,00001	5,151351	не визначено	не визначено	не визначено	не визначено
0,000003	5,156757	не визначено	не визначено	не визначено	не визначено

2. Визначення концентрації внутрішньоклітинного cAMP

Оскільки концентрація внутрішньоклітинного cAMP може бути оцінена тільки опосередковано відповідно до зазначеного вище способу виявлення активації гена-репортера,

то необхідно визначити вплив активних сполук на концентрацію внутрішньоклітинного cAMP, використовуючи набір для визначення cAMP, тобто, функціональний повторний скринінг.

2.1 Експериментальні матеріали та прилади

Набір для визначення cAMP (Molecular Devices Co., CatchPoint® Cyclic AMP kit);

Інкубатор з діоксидом вуглецю Forma (Forma Co.);

Планшет-рідер FlexStation™ (Molecular Devices Co.);

Клітинний штам HEK 293/GLP-1R+Luc, в якому стійко експресовані GLP-1R та люцифераза (отриманий від National New Drugs Screening Center);

Тестові сполуки: S4P, S3-20-32, S3-11-14, S6-14, S8;

Стандарт cAMP (що постачається в наборі).

2.2 Спосіб дослідження

Клітини HEK 293/GLP-1R+Luc засівали, в кількості 20000/100 мкл/лунка, в 96-лунковий культуральний планшет та культивували при 37 °C протягом ночі. Тестові сполуки S4P, S3-20-32, S3-11-14, S6-14 та S8 відповідно розбавляли до певного градієнта концентрації, який потім додавали, в кількості 1 мкл/лунка, до зазначеного вище 96-лункового культурального планшета. Культивування проводили при 37 °C, 5 % CO₂ протягом 10 хв. Після цього концентрацію внутрішньоклітинного cAMP визначали відповідно до інструкції до набору CatchPoint® Cyclic AMP.

2.3 Результати дослідження

Результати визначення концентрації внутрішньоклітинного cAMP наведені в Таблиці 2. Чим нижче зчитування, тим вище була концентрація внутрішньоклітинного cAMP. Зі збільшенням концентрації тестової сполуки концентрація cAMP, яка була викликана його стимулюванням, показувала експоненціальне зростання (Фігура 3, Фігура 4). Було продемонстровано, що всі тестові сполуки проявляють активність як агоністи GLP-1R. На Фігурі 5 наведено стандартну криву cAMP.

Таблиця 2

Результати визначення концентрації внутрішньоклітинного cAMP
(одиниця: ВІФ, відносна інтенсивність флуоресценції)

Кінцева концентрація (мг/мл)	S4P	S3-20-32	S3-11-14	S6-14	S8
0,03	2480,017	1864,021	не визначено	2377,238	2710,627
0,01	2310,616	1336,377	1173,811	1550,334	2172,538
0,003	2072,988	1518,5	1198,391	1736,374	1983,304
0,001	1910,855	2133,249	1632,893	2223,694	2116,336
0,0003	2708,597	2785,435	2241,339	2709,84	2866,183
0,0001	2985,794	2921,118	2799,376	2864,305	2939,641
0,00003	2924,461	2875,325	2969,218	2976,46	3016,52
0,00001	3536,618	3655,632	2866,55	3818,542	3598,147
0,000003	не визначено	не визначено	3783,91	не визначено	не визначено

3. Антагоністичне дослідження з Ексендин₉₋₃₉

Для того, щоб підтвердити, що активні сполуки мають специфічність рецептора щодо їх активуючих ефектів на ген-репортер та внутрішньоклітинний cAMP, Ексендин₉₋₃₉ (Eur. J. Pharmacol, 1994, 269: 183-191; Metabolism 2004, 53:252-259), специфічний антагоніст GLP-1R, використовували, щоб підтвердити, чи може він антагонізувати агоністичну активність зазначених вище характерних сполук щодо GLP-1R.

3.1 Експериментальні матеріали та приклади

Клітинний штам: клітинний штам HEK 293/GLP-1R+Luc, в якому стійко експресовані GLP-1R та люцифераза (отриманий від National New Drugs Screening Center);

Ембріональна бичача сироватка (GIBCO Co.);

Культуральне середовище DMEM (GIBCO Co.);

Ексендин₉₋₃₉ (AnaSpec Co.);

Аналітична система Steady-Glo™ luciferase (Promega Co.);

G418 (Invitrogen Co.);

Інкубатор з діоксидом вуглецю Forma (Forma Co.);

Планшет-рідер Victor² (Wallac Co.);

Тестова сполука: S4P.

3.2 Спосіб дослідження

Клітини НЕК 293/GLP-IR+Luc засівали, в кількості 20000/100 мкл/лунка, в 96-лунковий культуральний планшет та культивували при 37 °С протягом ночі з культуральним середовищем DMEM, що містило 10 % ембріональної бичачої сироватки та 500 мкг/мл G418.

5 Ексендин₉₋₃₉ розбавляли до певного градієнта концентрації, який потім додавали, в кількості 1 мкл/лунка, до зазначеного вище 96-лункового культурального планшету. Культивування проводили при 37 °С, 5 % CO₂ протягом 6 год. Після цього активність люцифери визначали відповідно до інструкції до набору Steady-Glo™ luciferase analytic system та зчитування проводили, використовуючи планшет-рідер Victor².

3.3 Результати дослідження

Ексендин₉₋₃₉ може інгібувати, залежним від дози чином, експресію гена-репортера, викликану S4P (див. Таблицю 3, Фігура 6), що демонструє, що біологічна активність S4P опосередкована GLP-1R.

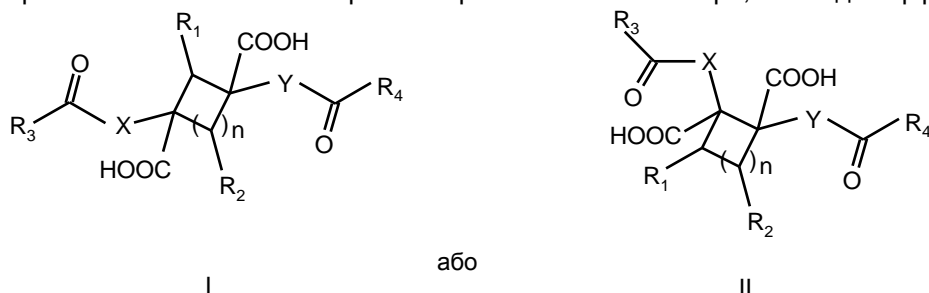
Таблиця 3

Антагоністичний ефект Ексендину₉₋₃₉ на S4P
(% реакції, приймаючи реакцію з 3 мкМ S4P як 100 %)

Кінцева концентрація Ексендину ₉₋₃₉ (нМ)	S4P
10000	15,22131
3000	14,56557
1000	27,96721
300	15,96721
100	18,77049
30	32,32787
10	52,47541
3	72,83607
1	90,77869
0,3	83,84426
0,1	96,63934
0.03	101,8115

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Заміщена циклічна сполука наступної загальної формули I чи II або її фармацевтично прийнятні солі або всі її стереоізмери або оптичні ізомери, її складні ефіри або сольвати:



де

n дорівнює 1;

 $X \text{ та } Y \in NH;$

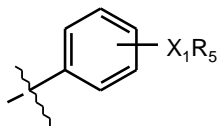
а R₁ та R₂ незалежно є одним із замісників, вибраних з групи, що складається з: арилу; 2-, 3- або 4-піридилу; арилу, заміщеного однією, двома або трьома групами, вибраними з C₁-C₄алкілу, C₁-C₆алкокси, меркапто, метилтію, етилтію, -O-C₁-C₆алканойлу, заміщеного однією, двома чи трьома групами, вибраними з галогену, C₁-C₆алкокси або гідроксилу, та тієніл-2-карбоксилату; та 2-, 3- або 4-піридилу, заміщеного однією, двома чи трьома групами, вибраними з C₁-C₄алкілу, C₁-C₆алкокси, меркапто, метилтію, етилтію, -O-C₁-C₆алканойлу, заміщеного однією, двома чи трьома групами, вибраними з галогену, C₁-C₆алкокси або гідроксилу, та тієніл-2-карбоксилату;

R₃ та R₄ незалежно є один із замісників, вибраних з групи, що складається з: арилу; 2-, 3- або 4-піридилу; арилу, заміщеного однією, двома чи трьома групами, вибраними з C₁-C₄алкілу, C₁-

С₆алкокси, меркапто, метилтію, етилтію, -NH-С₁-С₆алканолу, заміщеного однією, двома чи трьома групами, вибраними з галогену, С₁-С₆алкокси або гідроксилу, -NH-С₃-С₆циклоалканолу та -NH-С₃-С₆циклоалканолу, заміщеного однією, двома чи трьома групами, вибраними з галогену, С₁-С₆алкокси або гідроксилу; та 2-, 3- або 4-піридилу, заміщеного однією, двома чи трьома групами, вибраними з С₁-С₄алкілу, С₁-С₆алкокси, меркапто, метилтію, етилтію та -NH-С₁-С₆алканолу, заміщеного однією, двома чи трьома групами, вибраними з галогену, С₁-С₆алкокси або гідроксилу.

2. Заміщена циклічна сполука або її фармацевтично прийнятні солі за п. 1, де

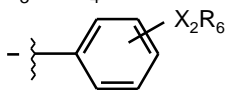
R₁ та R₂ незалежно є



де R₅ є одним із замісників, вибраних з групи, що складається з: С₁-С₆алкілу; С₁-С₆алканолу, заміщеного однією, двома чи трьома групами, вибраними з галогену, С₁-С₆алкокси або гідроксилу; та теноїлу;

X₁ є O;

R₃ та R₄ незалежно є

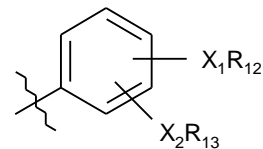


де R₆ є одним із замісників, вибраних з групи, що складається з: С₁-С₆алкілу; С₁-С₆алканолу, заміщеного однією, двома чи трьома групами, вибраними з галогену, С₁-С₆алкокси або гідроксилу; С₂-С₆алкеноїлу; С₂-С₆алкіноїлу; С₃-С₆циклоалканолу та С₃-С₆циклоалканолу, заміщеного однією, двома чи трьома групами, вибраними з галогену, С₁-С₆алкокси або гідроксилу;

де

X₂ є NH;

або R₁ та R₂ незалежно є

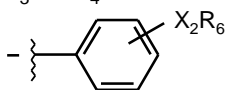


а R₁₂ та R₁₃ незалежно є одним із замісників, вибраних з групи, що складається з: С₁-С₆алкілу; С₁-С₆алканолу, заміщеного однією, двома чи трьома групами, вибраними з галогену, С₁-С₆алкокси або гідроксилу; та теноїлу;

X₁ є O;

X₂ є O;

R₃ та R₄ незалежно є

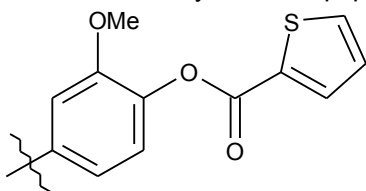


де R₆ є одним із замісників, вибраних з групи, що складається з: С₁-С₆алкілу; С₁-С₆алканолу, заміщеного однією, двома чи трьома групами, вибраними з галогену, С₁-С₆алкокси або гідроксилу; С₂-С₆алкеноїлу; С₂-С₆алкіноїлу; С₃-С₆циклоалканолу; С₃-С₆циклоалканолу, заміщеного однією, двома чи трьома групами, вибраними з галогену, С₁-С₆алкокси або гідроксилу;

де

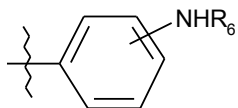
X₂ є NH.

3. Заміщена циклічна сполука або її фармацевтично прийнятні солі за п. 1, де:



R₁ та R₂ є

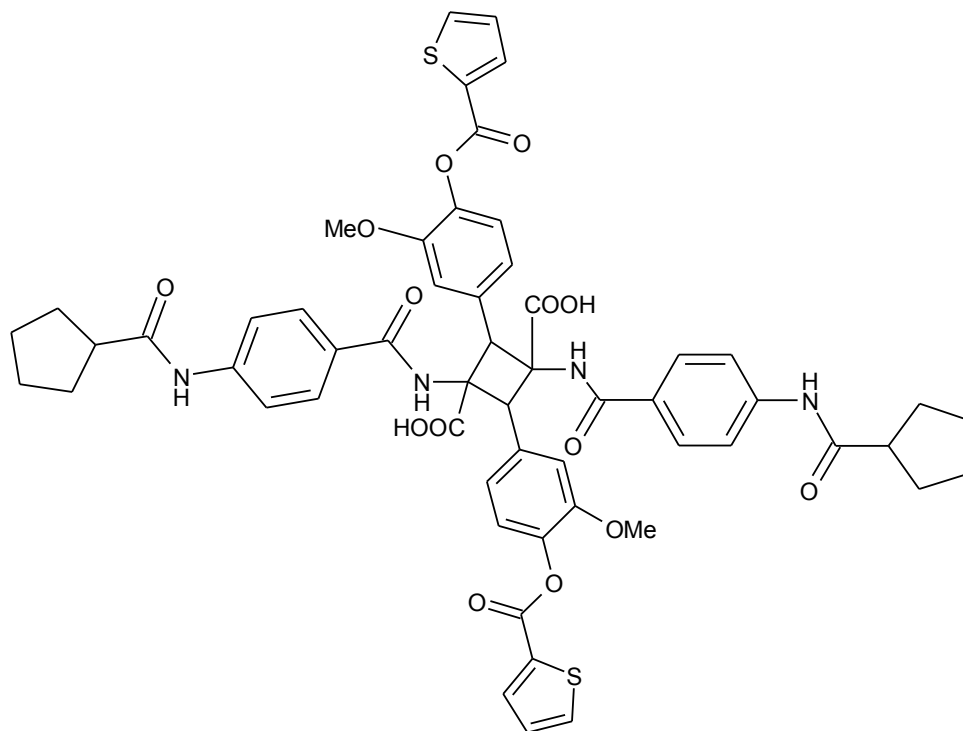
;



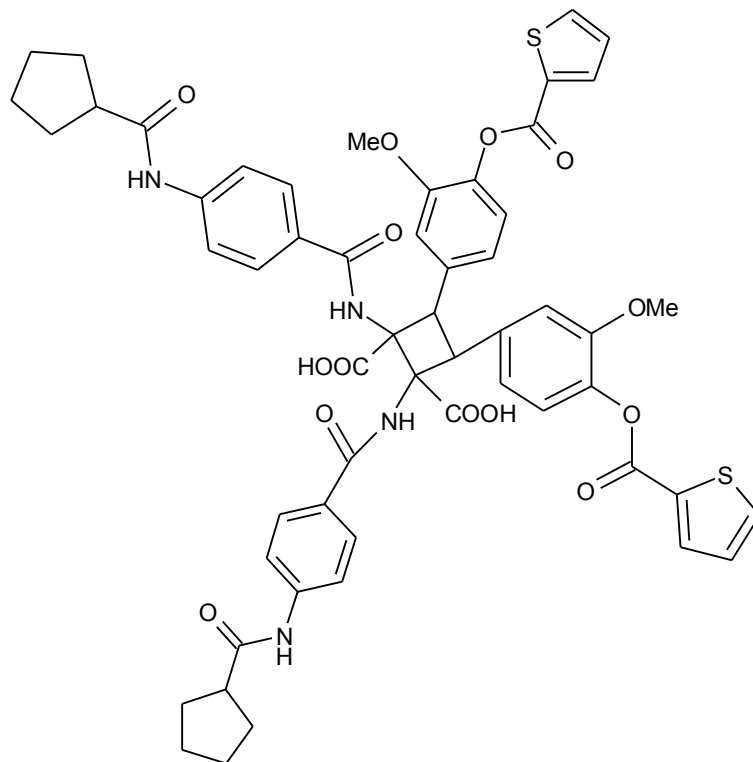
R_3 та R_4 незалежно є де R_6 є одним із замісників, вибраних з групи, що складається з: C_1 - C_6 алканойлу та C_3 - C_6 циклоалканойлу.

4. Заміщена циклічна сполука за будь-яким з пунктів 1-3, де заміщена циклічна сполука вибрана з групи:

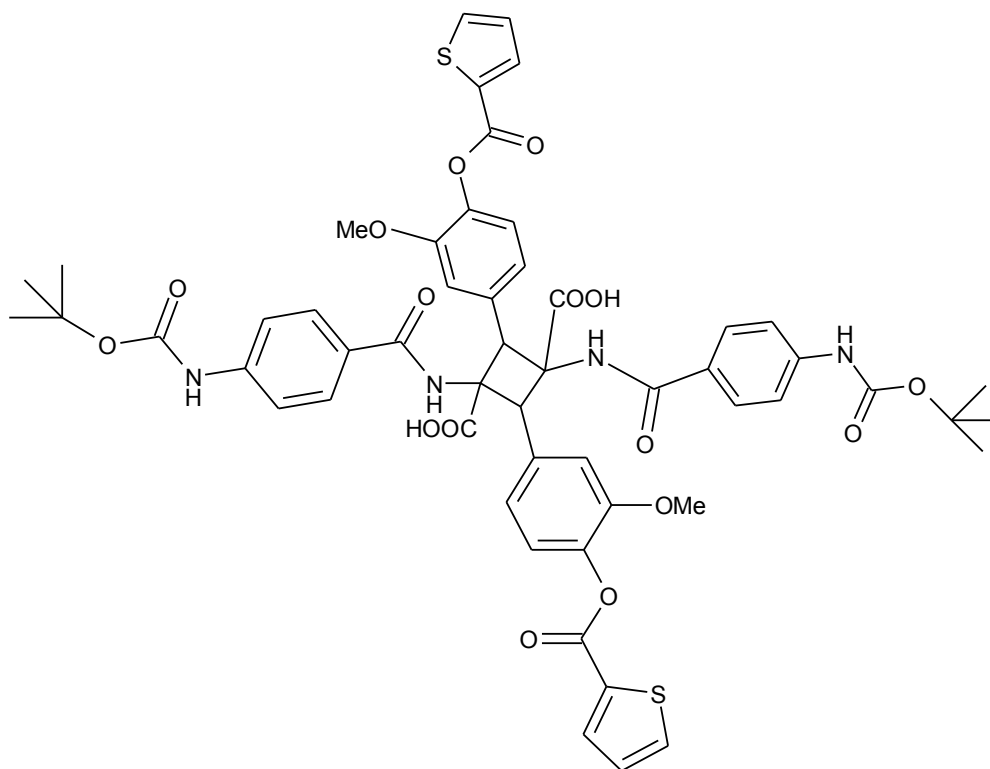
5



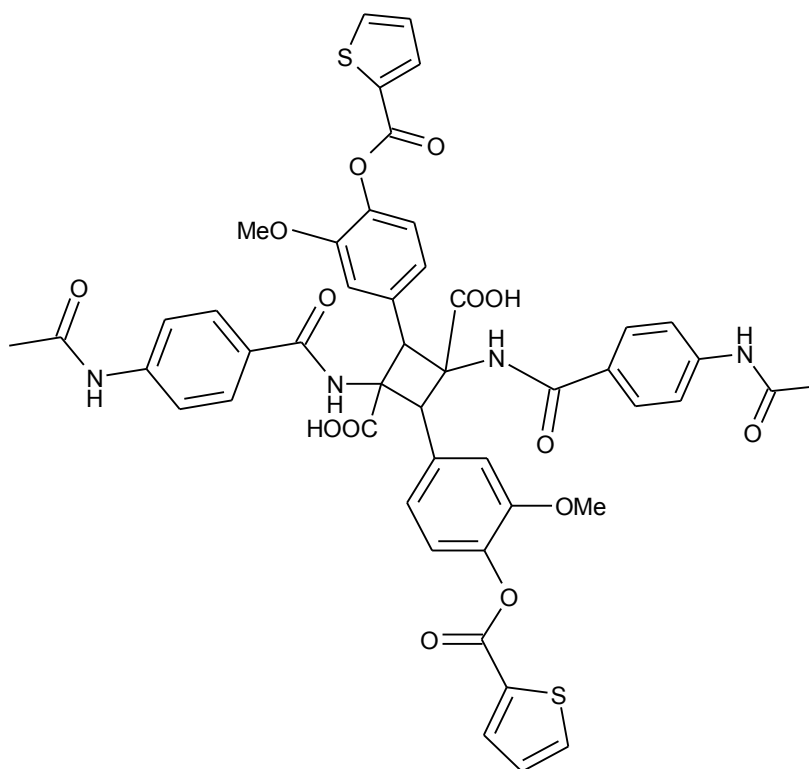
,



,



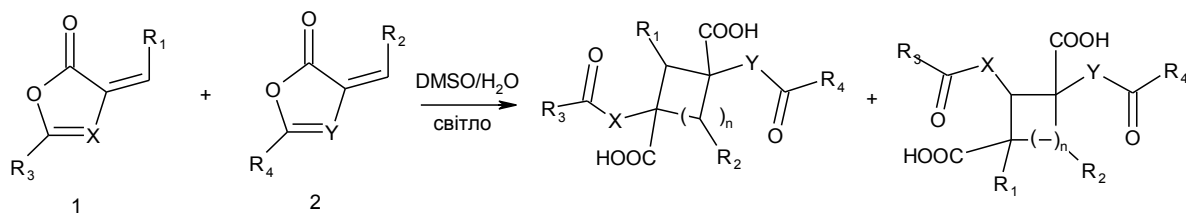
або



;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

5. Спосіб одержання заміщеної циклічної сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за п. 1, за яким проводять реакції сполуки 1 та сполуки 2 відповідно до такої схеми реакції:



де сполука 1 та сполука 2 є розчиненими у розчиннику, вибраному з групи, яка складається з дихлорметану, води, дихлоретану, ДМСО, діоксану та будь-якої їх комбінації; реакцію проводять при природному освітленні або при опроміненні ртутною лампою високого тиску при температурі від 0 °С до 60 °С; воду або дифенілкетон додають під час реакції для завершення або прискорення реакції; після завершення реакції розчин ліофілізують для видалення розчинника, і залишок розділяють методом ВЕРХ з одержанням продукту, де визначення n, X, Y, R₁, R₂, R₃, та R₄ у схемі реакції є такими, як зазначено у п. 1.

6. Застосування заміщеної циклічної сполуки або її фармацевтично прийнятних солей за будь-яким з пп. 1-4 у виробництві лікарського засобу для попередження та/або лікування хвороб або симптомів, які викликані або супроводжуються порушенням секреції або функції інсуліну.

7. Фармацевтична композиція для лікування або попередження хвороб чи симптомів, викликаних або супроводжуваних порушенням секреції або функції інсуліну, що містить як активний інгредієнт заміщену циклічну сполуку або її терапевтично прийнятні солі за будь-яким з пп. 1-4 і додатково містить фармацевтично прийнятні носії та експіцієнти.

8. Фармацевтична композиція за п. 7, де хвороби або симптоми, викликані або супроводжувани порушенням секреції або функції інсуліну, включають метаболічні розлади, які є діабетом, резистентністю до інсуліну та ожирінням.

9. Фармацевтична композиція за п. 7, де хвороби або симптоми можуть бути наслідком резистентності до ліків або шкідливих побічних ефектів, викликаних комерційно доступними лікарськими засобами для лікування діабету, які є сенсibilізаторами інсуліну.

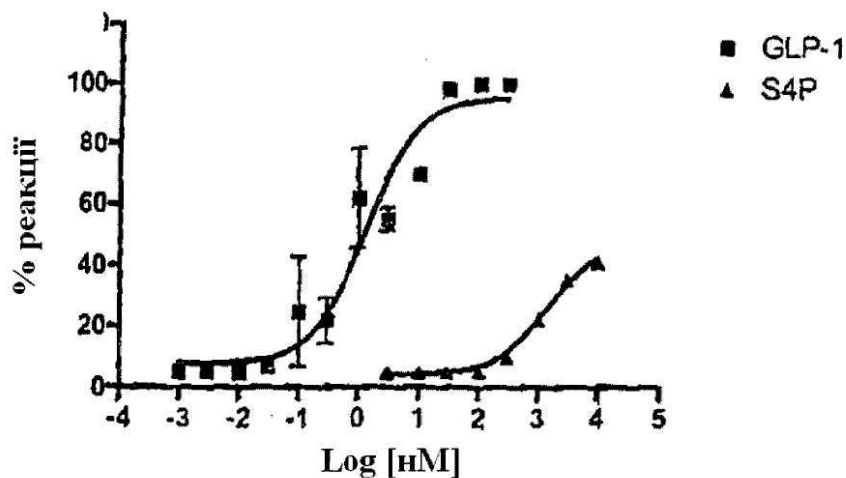
10. Комбінований препарат, що містить сполуку або її фармацевтично прийнятні солі за будь-яким з пп. 1-4 та сенсibilізатори інсуліну.

11. Комбінований препарат за п. 10, де сенсibilізатори інсуліну включають розиглітазон та піоглітазон.

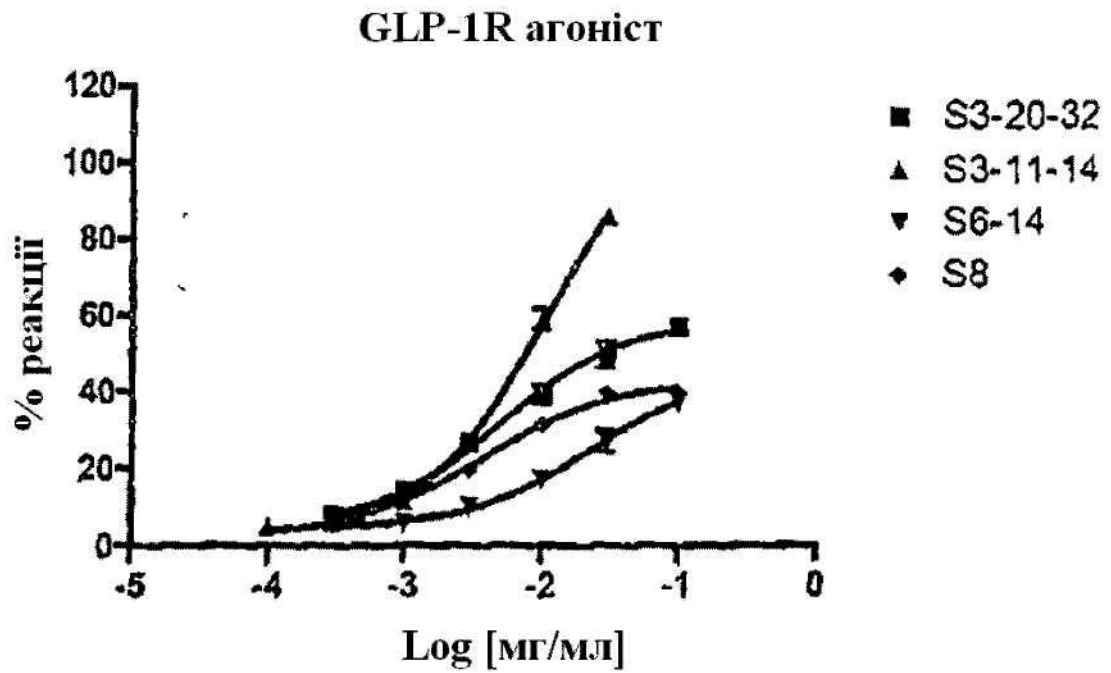
12. Набір, що містить сполуку або її фармацевтично прийнятні солі за будь-яким з пп. 1-4 та інструкцію щодо застосування сполуки або її фармацевтично прийнятних солей, для лікування або попередження хвороб або симптомів, які викликані або супроводжуються порушенням секреції або функції інсуліну.

3. Набір, що містить комбінований препарат за п. 10 та інструкцію щодо застосування комбінованого препарату, для лікування або попередження хвороб або симптомів, які викликані або супроводжуються порушенням секреції або функції інсуліну.

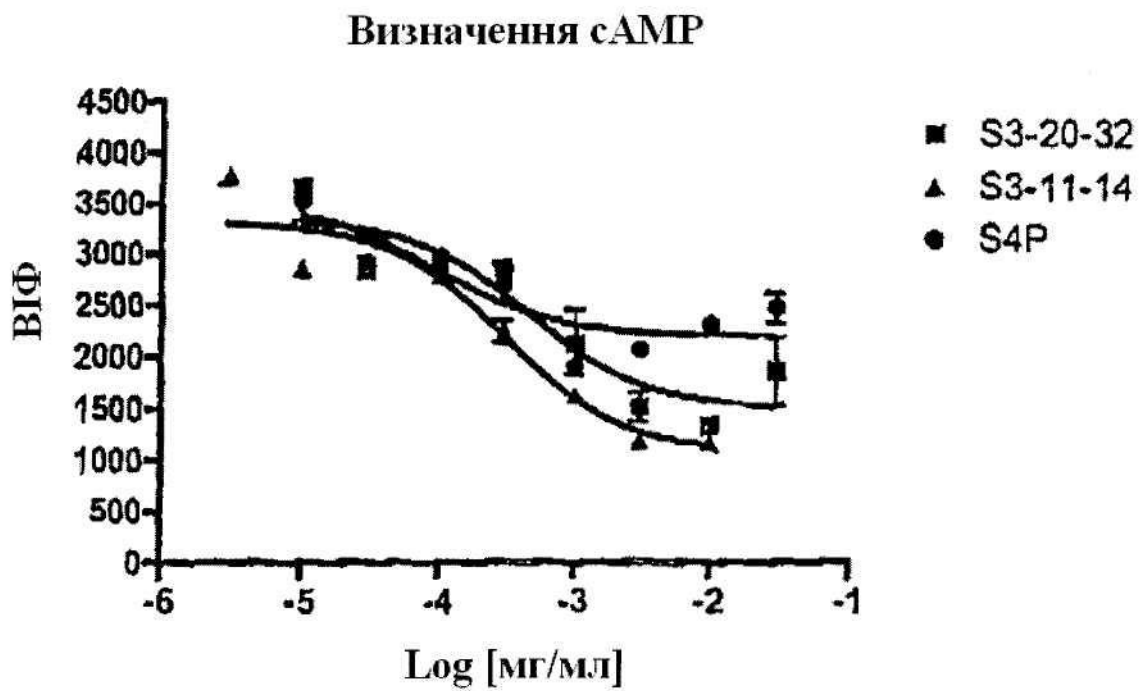
GLP-1R агоніст



Фігура 1

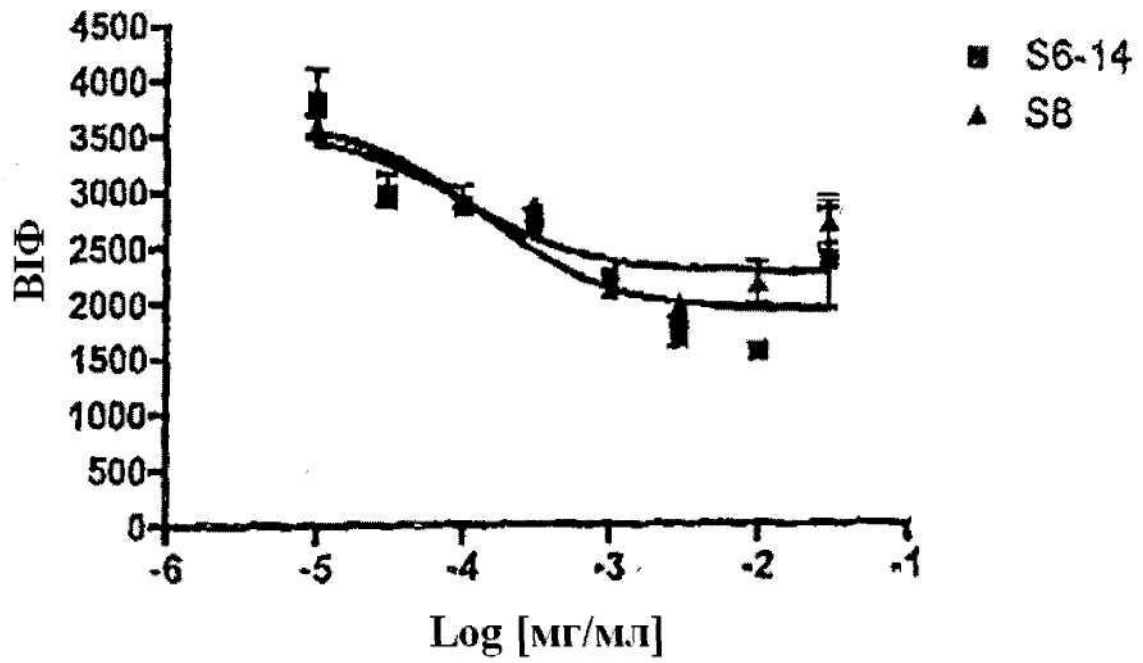


Фігура 2



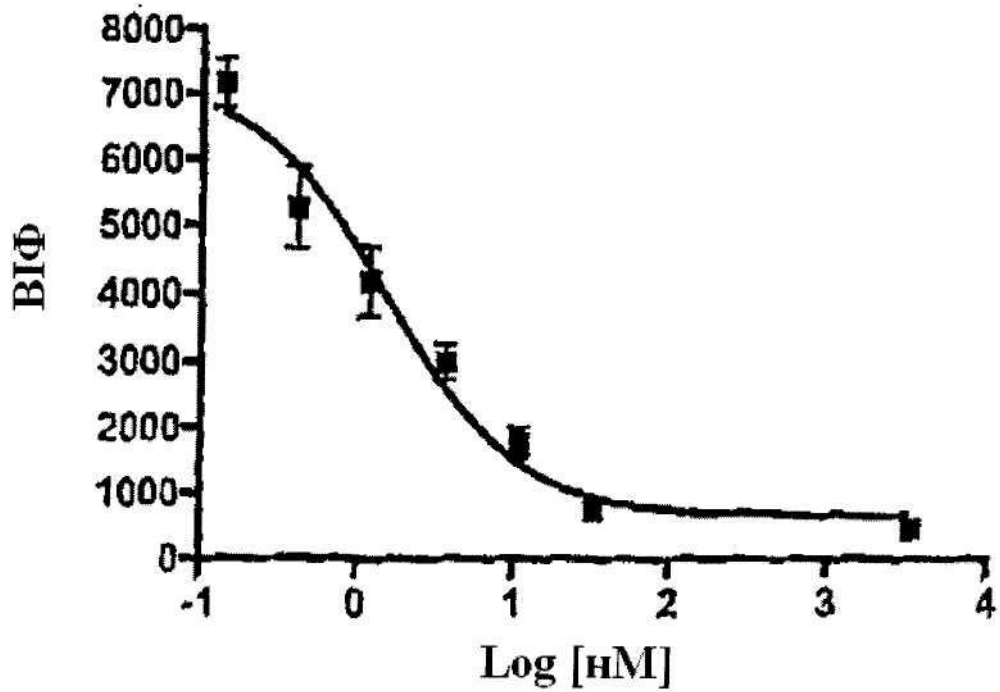
Фігура 3

Визначення cAMP



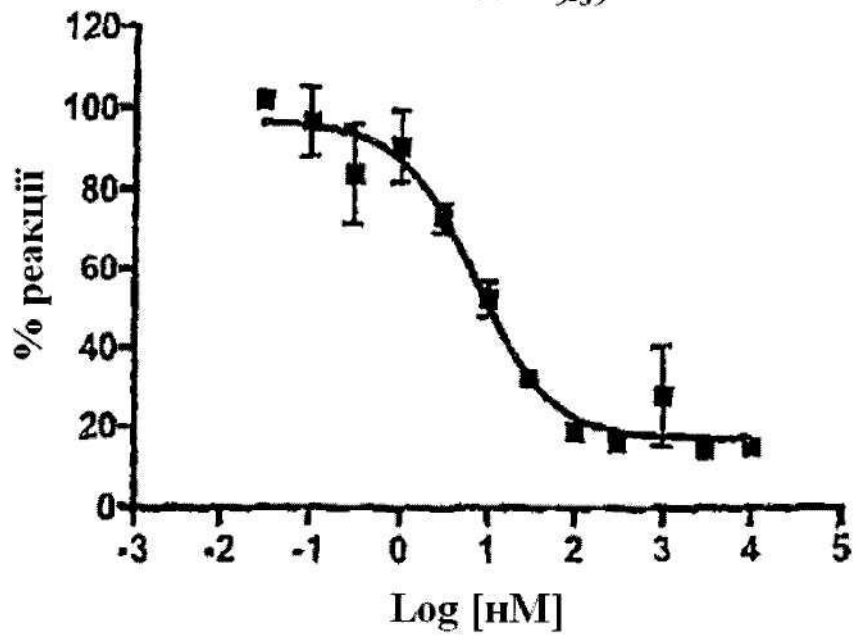
Фігура 4

Стандартна крива cAMP



Фігура 5

Антагоністичне дослідження з
Ексендин 9-39



Фігура 6

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601