



УКРАЇНА

(19) UA (11) 92914 (13) C2

(51) МПК

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/4439 (2011.01)

A61P 25/18 (2006.01)

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

(54) ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ ЯК ПОЗИТИВНІ АЛОСТЕРИЧНІ МОДУЛЯТОРИ МЕТАБОТРОПНИХ ГЛУТАМАТНИХ РЕЦЕПТОРІВ

1

(21) а200714056

(22) 17.05.2006

(24) 27.12.2010

(86) РСТ/IB2006/001882, 17.05.2006

(31) 05101399

(32) 18.05.2005

(33) GB

(46) 27.12.2010, Бюл. № 24, 2010 р.

(72) ФАРИНА МАРКО, ІТ, ГАГЛІАРДІ СТЕФАНІЯ, ІТ,
ЛЬО ПУЛ ЕМАНЮЕЛ, СН, ПАЛОМБІ ДЖОВАННІ,
ІТ, РОШЕ ЖАН-ФІЛІП, СН

(73) АДДЕКС ФАРМА СА, СН

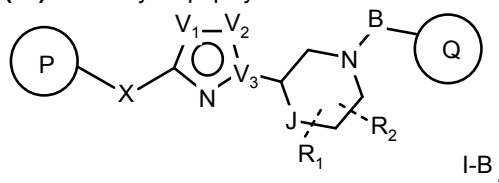
(56) WO2004014370 A2 19.02.2004

WO2004087653 A2 14.10.2004

WO2005080386 A 01.09.2005

WO2005044797 A 19.05.2005

(57) 1. Сполука формули I-B

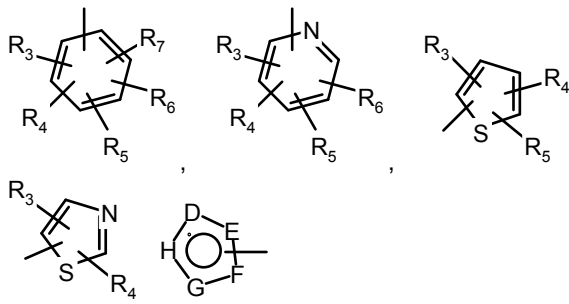


де:

V₁, V₂ й V₃ являють собою незалежно вуглець, кисень або азот;R₁ і R₂ незалежно один від одного являють собою: водень, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, арилалкіл, гетероарилалкіл, гідроксил, аміногрупу, аміноалкіл, гідроксіалкіл, -(C₁-C₆)алкоксил, або R₁ й R₂ разом можуть утворювати (C₃-C₇)циклоалкільне кільце, карбонільний зв'язок C=O або вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок;

Р і Q незалежно один від одного являють собою арильну або гетероарильну групу формули

2

R₃, R₄, R₅, R₆ й R₇ незалежно один від одного являють собою: водень, галоген, -CN, -NO₂, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₃-C₆)циклоалкіл, -(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, галоген-(C₁-C₆)алкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл, арил, -OR₈, -NR₈R₉, -C(=NR₁₀)NR₈R₉, -N(=NR₁₀)NR₈R₉, -NR₈COR₉, -NR₈CO₂R₉, -NR₈SO₂R₉, -NR₁₀CONR₈R₉, -SR₈, -S(=O)R₈, -S(=O)₂R₈, -S(=O)₂NR₈R₉, -C(=O)R₈, -COOR₈, -C(=O)NR₈R₉, -C(=NR₈)R₉ або -C(=NOR₈)R₉; при цьому, можливо, два замісники разом з атомами, що перебувають між ними, утворюють біциклічне гетероциклоалкільне, арильне або гетероарильне кільце, причому кожне кільце, можливо, додатково несе заміщення 1-5 групами, кожна з яких незалежно являє собою: галоген, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -O-(C₀-C₆)алкіл, -O-(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -O(арил), -O(гетероарил), -O-(C₁-C₃)алкіларил, -O-(C₁-C₃)алкілгетероарил, -N((-C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₃)алкіларил) або -N((-C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₃)алкілгетероарил);R₈, R₉, R₁₀ незалежно один від одного являють собою: водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл, (C₃-C₇)циклоалкілалкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, галоген-(C₁-C₆)алкіл, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил, кожен з яких, можливо, несе заміщення 1-5 групами, кожна з яких незалежно являє собою: галоген, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -O-(C₀-C₆)алкіл, -O-(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -O(арил), -O(гетероарил), -

(13) C2

(11) 92914

(19) UA

$N((C_0-C_6)алкіл)_2$, $-N((C_0-C_6)алкіл)((C_3-C_7)циклоалкіл)$ або $-N((C_0-C_6)алкіл)(арил)$;
 D, E, F, G і H в Р і Q незалежно один від одного являють собою $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ або $-S-$;
 В являє собою одинарний зв'язок, $-C(=O)-(C_0-C_2)алкіл-$, $-C(=O)-(C_2-C_6)алкеніл-$, $-C(=O)-(C_2-C_6)алкініл-$, $-C(=O)-O-$, $-C(=O)NR_8-(C_0-C_2)алкіл-$, $-C(=NR_8)NR_9-S(=O)-(C_0-C_2)алкіл-$, $-S(=O)_2-(C_0-C_2)алкіл-$, $-S(=O)_2NR_8-(C_0-C_2)алкіл-$, $C(=NR_8)-(C_0-C_2)алкіл-$, $-C(=NOR_8)-(C_0-C_2)алкіл-$ або $C(=NOR_8)NR_9-(C_0-C_2)алкіл-$;
 R_8 і R_9 , незалежно один від одного являють собою групи, визначені вище;
 Х обирають із: $-NR_{11}C(=O)O-$, можливо заміщеного $-(C_1-C_6)алкілу-$, $-(C_2-C_6)алкінілу-$, $-(C_2-C_6)алкенілу-$, $-(C_3-C_7)циклоалкілу-$, $-(C_3-C_8)циклоалкенілу-$, $-(C_1-C_6)галогеналкілу-$, $-(C_1-C_6)ціаноалкілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-O-(C_0-C_6)алкілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-O-(C_2-C_6)алкінілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-O-(C_2-C_6)алкенілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-O-(C_3-C_7)циклоалкілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-O-(C_4-C_{10})алкілциклоалкілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)-(C_0-C_6)алкілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)-(C_2-C_6)алкінілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)-(C_2-C_6)алкенілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)-(C_3-C_7)алкілциклоалкілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)-(C_4-C_{10})циклоалкілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)O-(C_0-C_6)алкілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)O-(C_2-C_6)алкінілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)O-(C_2-C_6)алкенілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)O-(C_3-C_7)циклоалкілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)O-(C_4-C_{10})алкілциклоалкілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)NR_{11}-(C_0-C_6)алкілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)NR_{11}-(C_2-C_6)алкінілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)NR_{11}-(C_2-C_6)алкенілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)NR_{11}-(C_3-C_7)циклоалкілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)NR_{11}-(C_4-C_{10})алкілциклоалкілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S-(C_0-C_6)алкілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S-(C_2-C_6)алкінілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S-(C_2-C_6)алкенілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S-(C_3-C_7)циклоалкілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S-(C_4-C_{10})алкілциклоалкілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S(O)-(C_2-C_6)алкінілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S(O)-(C_2-C_6)алкенілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S(O)-(C_3-C_7)циклоалкілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S(O)-(C_4-C_{10})алкілциклоалкілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S(O)_2-(C_2-C_6)алкінілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S(O)_2-(C_2-C_6)алкенілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S(O)_2-(C_3-C_7)циклоалкілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S(O)_2-(C_4-C_{10})алкілциклоалкілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S(O)_2NR_{11}-(C_0-C_6)алкілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S(O)_2NR_{11}-(C_2-C_6)алкінілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S(O)_2NR_{11}-(C_2-C_6)алкенілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S(O)_2NR_{11}-(C_3-C_7)циклоалкілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S(O)_2NR_{11}-(C_4-C_{10})алкілциклоалкілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}-(C_0-C_6)алкілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}-(C_2-C_6)алкінілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}-(C_2-C_6)алкенілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}-(C_3-C_7)циклоалкілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}-(C_4-C_{10})алкілциклоалкілу-$, $NR_{11}C(=O)-(C_2-C_6)алкінілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}C(=O)-(C_2-C_6)алкенілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}C(=O)-(C_3-C_7)циклоалкілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}C(=O)-(C_4-C_{10})алкілциклоалкілу-$, $NR_{12}C(=O)NR_{11}-(C_0-C_6)алкілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{12}C(=O)NR_{11}-(C_2-C_6)алкінілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{12}C(=O)NR_{11}-(C_2-C_6)алкенілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{12}C(=O)NR_{11}-(C_3-C_7)циклоалкілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{12}C(=O)NR_{11}-(C_4-C_{10})алкілциклоалкілу-$,

$C_6)алкіл-NR_{11}S(O)_2-(C_0-C_6)алкілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}S(O)_2-(C_2-C_6)алкінілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}S(O)_2-(C_2-C_6)алкенілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}S(O)_2-(C_3-C_7)циклоалкілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}S(O)_2-(C_4-C_{10})алкілциклоалкілу-$, $NR_{12}C(=S)NR_{11}-(C_0-C_6)алкілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{12}C(=S)NR_{11}-(C_2-C_6)алкінілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{12}C(=S)NR_{11}-(C_2-C_6)алкенілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{12}C(=S)NR_{11}-(C_3-C_7)циклоалкілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{12}C(=S)NR_{11}-(C_4-C_{10})алкілциклоалкілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-OC(=O)-(C_0-C_6)алкілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-OC(=O)-(C_2-C_6)алкінілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-OC(=O)-(C_2-C_6)алкенілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-OC(=O)-(C_4-C_{10})алкілциклоалкілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-OC(=O)-(C_3-C_7)циклоалкілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-OC(=O)NR_{11}-(C_0-C_6)алкілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-OC(=O)NR_{11}-(C_2-C_6)алкінілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-OC(=O)NR_{11}-(C_2-C_6)алкенілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-OC(=O)NR_{11}-(C_3-C_7)циклоалкілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-OC(=O)NR_{11}-(C_4-C_{10})алкілциклоалкілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}C(=O)O-(C_0-C_6)алкілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}C(=O)O-(C_2-C_6)алкінілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}C(=O)O-(C_2-C_6)алкенілу-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}C(=O)O-(C_3-C_7)циклоалкілу-$ або $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}C(=O)O-(C_4-C_{10})алкілциклоалкілу-$;

Х і Y не можуть одночасно являти собою хімічний зв'язок;

R_{11} і R_{12} незалежно один від одного являють собою: водень, $-(C_1-C_6)алкіл$, $-(C_3-C_6)циклоалкіл$, $-(C_3-C_7)циклоалкілалкіл$, $-(C_2-C_6)алкеніл$, $-(C_2-C_6)алкініл$, галоген- $-(C_1-C_6)алкіл$, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил, кожен з яких, можливо несе заміщення 1-5 групами, кожна з яких незалежно являє собою: галоген, $-CN$, $-(C_1-C_6)алкіл$, $-O(C_0-C_6)алкіл$, $-O(C_3-C_7)циклоалкілалкіл$, $-O(арил)$, $-O(гетероарил)$, $-N((C_0-C_6)алкіл)((C_0-C_6)алкіл)$, $-N((C_0-C_6)алкіл)((C_3-C_7)циклоалкіл)$ або $-N((C_0-C_6)алкіл)(арил)$;

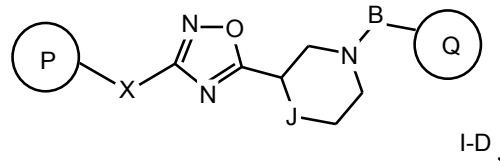
J являє собою одинарний зв'язок, $-C(R_{13})(R_{14})-$, $-O-$, $-N(R_{13})-$ або $-S-$;

R_{13} , R_{14} незалежно один від одного являють собою: водень, $-(C_1-C_6)алкіл$, $-(C_3-C_6)циклоалкіл$, $-(C_3-C_7)циклоалкілалкіл$, $-(C_2-C_6)алкеніл$, $-(C_2-C_6)алкініл$, галоген- $-(C_1-C_6)алкіл$, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил, кожен з яких можливо несе заміщення 1-5 групами, кожна з яких незалежно являє собою: галоген, $-CN$, $-(C_1-C_6)алкіл$, $-O(C_0-C_6)алкіл$, $-O(C_3-C_7)циклоалкілалкіл$, $-O(арил)$, $-O(гетероарил)$, $-N((C_0-C_6)алкіл)((C_0-C_6)алкіл)$, $-N((C_0-C_6)алкіл)((C_3-C_7)циклоалкіл)$ або $-N((C_0-C_6)алкіл)(арил)$;

будь-який N може являти собою N-оксид;

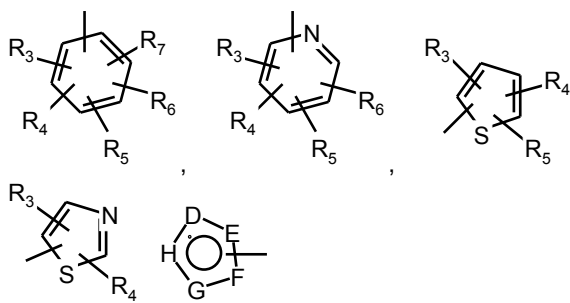
або фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват зазначеної сполуки.

2. Сполука за п. 1, що відповідає формулі I-D



де:

Р і Q незалежно один від одного являють собою арильну або гетероарильну групу формули



R₃, R₄, R₅, R₆ і R₇ незалежно один від одного являють собою: водень, галоген, -CN, -NO₂, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₃-C₆)циклоалкіл, -(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, галоген-(C₁-C₆)алкіл, гетероарил, гетероарил алкіл, ариалалкіл, арил, -OR₈, -NR₈R₉, -C(=NR₁₀)NR₈R₉, -N(=NR₁₀)NR₈R₉, -NR₈COOR₉, -NR₈CO₂R₉, -NR₈SO₂R₉, -NR₁₀CONR₈R₉, -SR₈, -S(=O)R₈, -S(=O)₂R₈, -S(=O)₂NR₈R₉, -C(=O)R₈, -COOR₈, -C(=O)NR₈R₉, -C(=NR₈)R₉, або -C(=NOR₈)R₉; при цьому, можливо, два замісники разом з атомами, що перебувають між ними, утворюють біциклічне гетероциклоалкільне, арильне або гетероарильне кільце; причому кожне кільце, можливо, додатково несе заміщення 1-5 групами, кожна з яких незалежно являє собою: галоген, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -O-(C₀-C₆)алкіл, -O-(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -O(арил), -O(гетероарил), -O-(C₁-C₃)алкіларил, -O-(C₁-C₃)алкілгетероарил, -N((-C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₃)алкіларил) або -N((-C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₃)алкілгетероарил);

R₈, R₉, R₁₀ незалежно один від одного являють собою: водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл, (C₃-C₇)циклоалкілалкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, галоген-(C₁-C₆)алкіл, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил, кожен з яких можливо несе заміщення 1-5 групами, кожна з яких незалежно являє собою: галоген, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -O-(C₀-C₆)алкіл, -O-(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -O(арил), -O(гетероарил), -N((C₀-C₆)алкіл)₂, -N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкіл) або -N((C₀-C₆)алкіл)(арил);

D, E, F, G і H в P і Q незалежно один від одного являють собою -C(R₃)=, -C(R₃)=C(R₄)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R₃)- або -S-;

В являє собою одинарний зв'язок, $-C(=O)-(C_0-C_2)$ алкіл-, $-C(=O)-(C_2-C_6)$ алкеніл-, $-C(=O)-(C_2-C_6)$ алкініл-, $-C(=O)-O-$, $-C(=O)NR_8-(C_0-C_2)$ алкіл-, $-C(=NR_8)NR_9-S(=O)-(C_0-C_2)$ алкіл-, $-S(=O)_2-(C_0-C_2)$ алкіл-, $-S(=O)_2NR_8-(C_0-C_2)$ алкіл-, $C(=NR_8)-(C_0-C_2)$ алкіл-, $-C(=NOR_8)-(C_0-C_2)$ алкіл- або $C(=NOR_8)NR_9-(C_0-C_2)$ алкіл-:

R_8 і R_9 незалежно один від одного являють собою групи, визначені вище;

Х являє собою -NR₁₁C(=O)O-, можливо заміщений
 -(C₁-C₆)алкіл-, -(C₂-C₆)алкініл-, -(C₂-C₆)алкеніл-,
 (C₃-C₇)циклоалкіл-, -(C₃-C₈)циклоалкеніл-, -(C₁-
 C₆)галогеналкіл-, -(C₁-C₆)ціаноалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-
 O-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-O-(C₂-C₆)алкініл-, -
 (C₀-C₆)алкіл-O-(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₀-C₆)алкіл-O-(C₃-
 C₇)циклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-O-(C₄-
 C₁₀)алкілциклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-C(=O)-
 (C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-C(=O)-
 (C₂-C₆)алкініл-, -(C₀-
 C₆)алкіл-C(=O)-(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₀-C₆)алкіл-

$C(=O)-(C_3-C_7)$ алкілциклоалкіл-, $-(C_0-C_6)$ алкіл-
 $C(=O)-(C_4-C_{10})$ циклоалкіл-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $C(=O)O-$
 (C_0-C_6) алкіл-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $C(=O)O-(C_2-C_6)$ алкініл-,
 $-(C_0-C_6)$ алкіл- $C(=O)O-(C_2-C_6)$ алкеніл-, $-(C_0-C_6)$ алкіл-
 $C(=O)O-(C_3-C_7)$ циклоалкіл-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $C(=O)O-$
 (C_4-C_{10}) алкілциклоалкіл-, $-(C_0-C_6)$ алкіл-
 $(C_0)NR_{11}(C_0-C_6)$ алкіл-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $C(=O)NR_{11}-(C_2-$
 $C_6)$ алкеніл-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $C(=O)NR_{11}-(C_2-$
 $C_7)$ циклоалкіл-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $C(=O)NR_{11}-(C_4-$
 $C_{10})$ алкілциклоалкіл-, $-(C_0-C_6)$ алкіл-S- (C_0-C_6) алкіл-
 $-(C_0-C_6)$ алкіл-S- (C_2-C_6) алкініл-, $-(C_0-C_6)$ алкіл-S- $(C_2-$
 $C_6)$ алкеніл-, $-(C_0-C_6)$ алкіл-S- (C_3-C_7) циклоалкіл-,
 (C_0-C_6) алкіл-S- (C_4-C_{10}) алкілциклоалкіл-, $-(C_0-$
 $C_6)$ алкіл-S(O)- (C_0-C_6) алкіл-, $-(C_0-C_6)$ алкіл-O- $(C_2-$
 $C_6)$ алкініл-, $-(C_0-C_6)$ алкіл-S(O)- (C_2-C_6) алкеніл-, $-(C_0-$
 $C_6)$ алкіл-S(O)- (C_3-C_7) циклоалкіл-, $-(C_0-C_6)$ алкіл-S(O)- $(C_4-$
 $C_{10})$ алкілциклоалкіл-, $-(C_0-C_6)$ алкіл-S(O) $_2-$
 (C_0-C_6) алкіл-, $-(C_0-C_6)$ алкіл-S(O) $_2-(C_2-C_6)$ алкініл-,
 $-(C_0-C_6)$ алкіл-S(O) $_2-(C_2-C_6)$ алкеніл-, $-(C_0-C_6)$ алкіл-S(O) $_2-$
 (C_3-C_7) циклоалкіл-, $-(C_0-C_6)$ алкіл-S(O) $_2-(C_4-$
 $C_{10})$ алкілциклоалкіл-, $-(C_0-C_6)$ алкіл-S(O) $_2NR_{11}-(C_0-$
 $C_6)$ алкіл-, $-(C_0-C_6)$ алкіл-S(O) $_2NR_{11}-(C_2-C_6)$ алкініл-,
 $-(C_0-C_6)$ алкіл-S(O) $_2NR_{11}-(C_2-C_6)$ алкеніл-, $-(C_0-$
 $C_6)$ алкіл-S(O) $_2NR_{11}-(C_3-C_7)$ циклоалкіл-, $-(C_0-$
 $C_6)$ алкіл-S(O) $_2NR_{11}-(C_4-C_{10})$ алкілциклоалкіл-, $-(C_0-$
 $C_6)$ алкіл-NR $_{11}-(C_0-C_6)$ алкіл-, $-(C_0-C_6)$ алкіл-NR $_{11}-(C_2-$
 $C_6)$ алкініл-, $-(C_0-C_6)$ алкіл-NR $_{11}-(C_2-C_6)$ алкеніл-, $-(C_0-$
 $C_6)$ алкіл-NR $_{11}-(C_3-C_7)$ циклоалкіл-, $-(C_0-C_6)$ алкіл-NR $_{11}-(C_4-$
 $C_{10})$ алкілциклоалкіл-, $-(C_0-C_6)$ алкіл-NR $_{11}C(=O)-$
 (C_0-C_6) алкіл-, $-(C_0-C_6)$ алкіл-NR $_{11}C(=O)-$
 (C_2-C_6) алкініл-, $-(C_0-C_6)$ алкіл-NR $_{11}C(=O)-$ $(C_2-$
 $C_6)$ алкеніл-, $-(C_0-C_6)$ алкіл-NR $_{11}C(=O)-$ $(C_3-$
 $C_7)$ циклоалкіл-, $-(C_0-C_6)$ алкіл-NR $_{11}C(=O)-$ $(C_4-$
 $C_{10})$ алкілциклоалкіл-, $-(C_0-C_6)$ алкіл-NR $_{12}C(=O)NR_{11}-(C_0-$
 $C_6)$ алкіл-, $-(C_0-C_6)$ алкіл-NR $_{12}C(=O)NR_{11}-(C_2-$
 $C_6)$ алкініл-, $-(C_0-C_6)$ алкіл-NR $_{12}C(=O)NR_{11}-(C_2-$
 $C_6)$ алкеніл-, $-(C_0-C_6)$ алкіл-NR $_{12}C(=O)NR_{11}-(C_3-$
 $C_7)$ циклоалкіл-, $-(C_0-C_6)$ алкіл-NR $_{12}C(=O)NR_{11}-(C_4-$
 $C_{10})$ алкілциклоалкіл-, $-(C_0-C_6)$ алкіл-NR $_{11}S(O)_2-(C_0-$
 $C_6)$ алкіл-, $-(C_0-C_6)$ алкіл-NR $_{11}S(O)_2-(C_2-C_6)$ алкініл-,
 $-(C_0-C_6)$ алкіл-NR $_{11}S(O)_2-(C_2-C_6)$ алкеніл-, $-(C_0-$
 $C_6)$ алкіл-NR $_{11}S(O)_2-(C_3-C_7)$ циклоалкіл-, $-(C_0-$
 $C_6)$ алкіл-NR $_{11}S(O)_2-(C_4-C_{10})$ алкілциклоалкіл-, $-(C_0-$
 $C_6)$ алкіл-NR $_{12}C(=S)NR_{11}-(C_0-C_6)$ алкіл-, $-(C_0-$
 $C_6)$ алкіл-NR $_{12}C(=S)NR_{11}-(C_2-C_6)$ алкініл-, $-(C_0-$
 $C_6)$ алкіл-NR $_{12}C(=S)NR_{11}-(C_2-C_6)$ алкеніл-, $-(C_0-$
 $C_6)$ алкіл-NR $_{12}C(=S)NR_{11}-(C_3-C_7)$ циклоалкіл-, $-(C_0-$
 $C_6)$ алкіл-NR $_{12}C(=S)NR_{11}-(C_4-C_{10})$ алкілциклоалкіл-,
 $-(C_0-C_6)$ алкіл-OC(=O)- (C_0-C_6) алкіл-, $-(C_0-C_6)$ алкіл-
OC(=O)- (C_2-C_6) алкініл-, $-(C_0-C_6)$ алкіл-OC(=O)- $(C_2-$
 $C_6)$ алкеніл-, $-(C_0-C_6)$ алкіл-OC(=O)- $(C_4-$
 $C_{10})$ алкілциклоалкіл-, $-(C_0-C_6)$ алкіл-OC(=O)- $(C_3-$
 $C_7)$ циклоалкіл-, $-(C_0-C_6)$ алкіл-OC(=O)NR $_{11}-(C_0-$
 $C_6)$ алкіл-, $-(C_0-C_6)$ алкіл-OC(=O)NR $_{11}-(C_2-C_6)$ алкініл-,
 $-(C_0-C_6)$ алкіл-OC(=O)NR $_{11}-(C_2-C_6)$ алкеніл-, $-(C_0-$
 $C_6)$ алкіл-OC(=O)NR $_{11}-(C_4-C_{10})$ алкілциклоалкіл-,
 $-(C_0-C_6)$ алкіл-OC(=O)NR $_{11}-(C_3-C_7)$ циклоалкіл-, $-(C_0-$
 $C_6)$ алкіл-NR $_{11}C(=O)O-(C_0-C_6)$ алкіл-, $-(C_0-C_6)$ алкіл-
NR $_{11}C(=O)O-(C_2-C_6)$ алкініл-, $-(C_0-C_6)$ алкіл-
NR $_{11}C(=O)O-(C_2-C_6)$ алкеніл-, $-(C_0-C_6)$ алкіл-
NR $_{11}C(=O)O-(C_3-C_7)$ циклоалкіл- або $-(C_0-C_6)$ алкіл-
NR $_{11}C(=O)O-(C_4-C_{10})$ алкілциклоалкіл-;

R_{11} і R_{12} незалежно один від одного являють собою: водень, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_3-C_6)$ циклоалкіл, -

(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, галоген-(C₁-C₆)алкіл, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил, кожен з яких, можливо, несе заміщення 1-5 групами, кожна з яких незалежно являє собою: галоген, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -O(C₀-C₆)алкіл, -O(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -O(арил), -O(гетероарил), -N((C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₆)алкіл), -N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкіл) або -N((C₀-C₆)алкіл)(арил); J являє собою одинарний зв'язок, -C(R₁₃)(R₁₄)-, -O-, -N(R₁₃)- або -S-;

R₁₃, R₁₄ незалежно один від одного являють собою: водень, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₃-C₆)циклоалкіл, -(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, галоген-(C₁-C₆)алкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил, кожен з яких, можливо, заміщений 1-5 групами, кожна з яких незалежно являє собою: галоген, -CN, -(C₁-C₆)алкіл-O(C₀-C₆)алкіл, -O(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -O(арил), -O(гетероарил), -N((C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₆)алкіл), -N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкіл) або -N((C₀-C₆)алкіл)(арил);

будь-який N може бути N-оксид;

або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват зазначеної сполуки.

3. Сполука за п. 2, що відповідає формулі I-D, де:

V являє собою -C(=O)-(C₀-C₂)алкіл-;

X являє собою, можливо, заміщений -(C₁-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-O-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-C(=O)-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-S-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁-(C₀-C₆)алкіл-;

R₁₁ являє собою водень, -(C₁-C₆)алкіл, замісники;

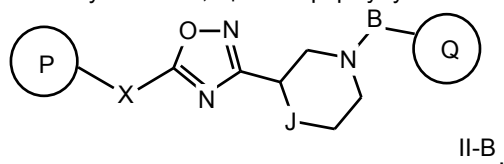
J являє собою -C(R₁₃)(R₁₄);

R₁₃, R₁₄ являють собою незалежно водень;

будь-який N може бути N-оксид;

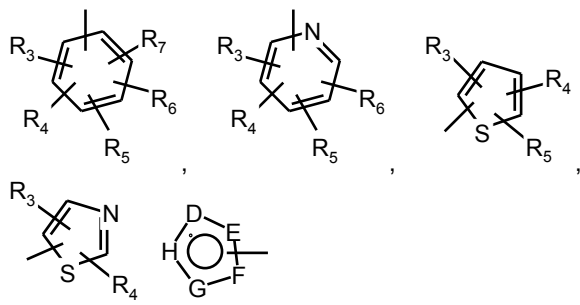
або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват зазначеної сполуки.

4. Сполука за п. 1, що має формулу II-B



де:

P і Q незалежно один від одного являють собою арильну або гетероарильну групу формули



R₃, R₄, R₅, R₆ і R₇ незалежно один від одного являють собою: водень, галоген, -CN, -NO₂, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₃-C₆)циклоалкіл, -(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, галоген-(C₁-C₆)алкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл, арил, -OR₈, -NR₈R₉,

C(=NR₁₀)NR₈R₉, -N(=NR₁₀)NR₈R₉, -NR₈COR₉, -NR₈CO₂R₉, -NR₈SO₂R₉, -NR₁₀CONR₈R₉, -SR₈, -S(=O)R₈, -S(=O)₂R₈, -S(=O)₂NR₈R₉, -C(=O)R₈, -COOR₈, -C(=O)NR₈R₉, -C(=NR₈)R₉ або -C(=NOR₈)R₉; при цьому, можливо, два замісники разом з атомами, що перебувають між ними, утворюють біциклічне гетероциклоалкільне, арильне або гетероарильне кільце; причому кожне кільце, можливо, додатково несе заміщення 1-5 групами, кожна з яких незалежно являє собою: галоген, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -O(C₀-C₆)алкіл, -O(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -O(арил), -O(гетероарил), -O-(C₁-C₃)алкіларил, -O-(C₁-C₃)алкілгетероарил, -N((C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₃)алкіларил) або -N((C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₃)алкілгетероарил);

R₈, R₉, R₁₀ незалежно один від одного являють собою: водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл, (C₃-C₇)циклоалкілалкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, галоген-(C₁-C₆)алкіл, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил; кожен з яких можливо несе заміщення 1-5 групами, кожна з яких незалежно являє собою: галоген, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -O(C₀-C₆)алкіл, -O-(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -O(арил), -O(гетероарил), -N((C₀-C₆)алкіл)₂, -N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкіл) або -N((C₀-C₆)алкіл)(арил);

D, E, F, G й H в P й Q незалежно один від одного являють собою -C(R₃)=, -C(R₃)=C(R₄)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R₃)- або -S-;

V являє собою одинарний зв'язок, -C(=O)-(C₀-C₂)алкіл-, -C(=O)-(C₂-C₆)алкеніл-, -C(=O)-(C₂-C₆)алкініл-, -C(=O)-O-, -C(=O)NR₈-(C₀-C₂)алкіл-, -C(=NR₈)NR₉-S(=O)-(C₀-C₂)алкіл-, -S(=O)₂-(C₀-C₂)алкіл-, -S(=O)₂NR₈-(C₀-C₂)алкіл-, C(=NR₈)-(C₀-C₂)алкіл-, -C(=NOP₈)-(C₀-C₂)алкіл- або C(=NOR₈)NR₉-(C₀-C₂)алкіл-;

R₈ і R₉ незалежно один від одного являють собою групи, визначені вище;

X являє собою -NR₁₁C(=O)O-, можливо заміщений -(C₁-C₆)алкіл-, -(C₂-C₆)алкініл-, -(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₃-C₇)циклоалкіл-, -(C₃-C₆)циклоалкеніл-, -(C₁-C₆)галогеналкіл-, -(C₁-C₆)ціаноалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-O-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-O-(C₂-C₆)алкініл-, -(C₀-C₆)алкіл-O-(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₀-C₆)алкіл-O-(C₃-C₇)циклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-O-(C₄-C₁₀)алкілциклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-C(=O)-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-C(=O)-(C₂-C₆)алкініл-, -(C₀-C₆)алкіл-C(=O)-(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₀-C₆)алкіл-C(=O)-(C₃-C₇)алкілциклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-C(=O)-(C₄-C₁₀)циклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-C(=O)O-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-C(=O)O-(C₂-C₆)алкініл-, -(C₀-C₆)алкіл-C(=O)O-(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₀-C₆)алкіл-C(=O)O-(C₃-C₇)циклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-C(=O)O-(C₄-C₁₀)алкілциклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-C(=O)NR₁₁-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-C(=O)NR₁₁-(C₂-C₆)алкініл-, -(C₀-C₆)алкіл-C(=O)NR₁₁-(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₀-C₆)алкіл-C(=O)NR₁₁-(C₃-C₇)циклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-C(=O)NR₁₁-(C₄-C₁₀)алкілциклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-S-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-S-(C₂-C₆)алкініл-, -(C₀-C₆)алкіл-S-(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₀-C₆)алкіл-S-(C₃-C₇)циклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-S-(C₄-C₁₀)алкілциклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-S(O)-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-O-(C₂-C₆)алкініл-, -(C₀-C₆)алкіл-S(O)-(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₀-C₆)алкіл-S(O)-(C₃-C₇)циклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-

S(O)-(C₄-C₁₀)алкілциклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-S(O)₂-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-S(O)₂-(C₂-C₆)алкініл-, -(C₀-C₆)алкіл-S(O)₂-(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₀-C₆)алкіл-S(O)₂-(C₃-C₇)циклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-S(O)₂-(C₄-C₁₀)алкілциклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-S(O)₂NR₁₁-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-S(O)₂NR₁₁-(C₂-C₆)алкініл-, -(C₀-C₆)алкіл-S(O)₂NR₁₁-(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₀-C₆)алкіл-S(O)₂NR₁₁-(C₃-C₇)циклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-S(O)₂NR₁₁-(C₄-C₁₀)алкілциклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-S(O)₂NR₁₁-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁-(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁-(C₃-C₇)циклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁-(C₄-C₁₀)алкілциклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁C(=O)-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁C(=O)-(C₂-C₆)алкініл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁C(=O)-(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁C(=O)-(C₃-C₇)циклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁C(=O)-(C₄-C₁₀)алкілциклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁C(=O)NR₁₁-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁C(=O)NR₁₁-(C₂-C₆)алкініл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁C(=O)NR₁₁-(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁C(=O)NR₁₁-(C₃-C₇)циклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁C(=O)NR₁₁-(C₄-C₁₀)алкілциклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁S(O)₂-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁S(O)₂-(C₂-C₆)алкініл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁S(O)₂-(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁S(O)₂-(C₃-C₇)циклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁S(O)₂-(C₄-C₁₀)алкілциклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁S(O)₂NR₁₁-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁S(O)₂NR₁₁-(C₂-C₆)алкініл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁S(O)₂NR₁₁-(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁S(O)₂NR₁₁-(C₃-C₇)циклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁S(O)₂NR₁₁-(C₄-C₁₀)алкілциклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-OC(=O)-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-OC(=O)-(C₂-C₆)алкініл-, -(C₀-C₆)алкіл-OC(=O)-(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₀-C₆)алкіл-OC(=O)-(C₄-C₁₀)алкілциклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-OC(=O)-(C₃-C₇)циклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-OC(=O)NR₁₁-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-OC(=O)NR₁₁-(C₂-C₆)алкініл-, -(C₀-C₆)алкіл-OC(=O)NR₁₁-(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₀-C₆)алкіл-OC(=O)NR₁₁-(C₃-C₇)циклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-OC(=O)NR₁₁-(C₄-C₁₀)алкілциклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-OC(=O)NR₁₁-(C₃-C₇)циклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁C(=O)O-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁C(=O)O-(C₂-C₆)алкініл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁C(=O)O-(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁C(=O)O-(C₃-C₇)циклоалкіл- або -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁C(=O)O-(C₄-C₁₀)алкілциклоалкіл-;
R₁₁ і R₁₂ незалежно один від одного являють собою водень, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₃-C₆)циклоалкіл, -(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, галоген-(C₁-C₆)алкіл, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил, кожен з яких, можливо, заміщений 1-5 незалежними замісниками: галоген, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -O(C₀-C₆)алкіл, -O(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -O(арил), -O(гетероарил), -N((C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₆)алкіл), -N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкіл) або -N((C₀-C₆)алкіл)(арил);
J являє собою одинарний зв'язок, -C(R₁₃)(R₁₄)-, -O-, -N(R₁₃)- або -S-;
R₁₃, R₁₄ незалежно один від одного являють собою: водень, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₃-C₆)циклоалкіл, -(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, галоген-(C₁-C₆)алкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил, кожен з яких, можливо, несе заміщення 1-5 групами, кожна з

яких незалежно являє собою: галоген, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -O(C₀-C₆)алкіл, -O(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -O(арил), -O(гетероарил), -N((C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₆)алкіл), -N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкіл) або -N((C₀-C₆)алкіл)(арил);

будь-який N може бути N-оксид;

або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват зазначеної сполуки.

5. Сполука за п. 4, що має формулу II-B, де:

V являє собою -C(=O)-(C₀-C₂)алкіл-;

X являє собою, можливо заміщений -(C₁-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-O-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-C(=O)-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-S-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁-(C₀-C₆)алкіл-;

R₁₁ являє собою водень, -(C₁-C₆)алкіл, замісники;

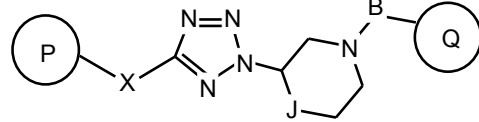
J являє собою -C(R₁₃)(R₁₄);

R₁₃, R₁₄ являють собою незалежно водень;

будь-який N може бути N-оксид;

або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват зазначеної сполуки.

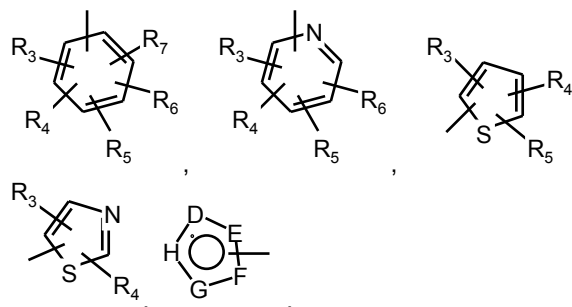
6. Сполука за п. 1, що має формулу III-A



III-A

де:

P і Q незалежно один від одного являють собою арильну або гетероарильну групу формули



R₃, R₄, R₅, R₆ і R₇ незалежно один від одного являють собою: водень, галоген, -CN, -NO₂, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₃-C₆)циклоалкіл, -(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, галоген-(C₁-C₆)алкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл, арил, -OR₈, -NR₈R₉, -C(=NR₁₀)NR₈R₉, -N(=NR₁₀)NR₈R₉, -NR₈COR₉, -NR₈CO₂R₉, -NR₈SO₂R₉, -NR₁₀CONR₈R₉, -SR₈, -S(=O)R₈, -S(=O)₂R₈, -S(=O)₂NR₈R₉, -C(=O)R₈, -COOR₈, -C(=O)NR₈R₉, -C(=NR₈)R₉ або -C(=NOR₈)R₉; при цьому, можливо, два замісники разом з атомами, що перебувають між ними, утворюють біциклічне гетероциклоалкільне, арильне або гетероарильне кільце; причому кожне кільце можливо несе заміщення 1-5 групами, кожна з яких незалежно являє собою: галоген, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -O-(C₀-C₆)алкіл, -O-(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -O(арил), -O(гетероарил), -O-(C₁-C₃)алкіларил, -O-(C₁-C₃)алкілгетероарил, -N((C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₃)алкіларил) або -N((C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₃)алкілгетероарил);

R_8 , R_9 , R_{10} незалежно один від одного являють собою: водень, (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл, (C_3-C_7) циклоалкілалкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, галоген- (C_1-C_6) алкіл, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил, кожен з яких можливо несе заміщення 1-5 групами, кожна з яких незалежно являє собою: галоген, -CN, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-O-(C_0-C_6)$ алкіл, $-O-(C_3-C_7)$ циклоалкілалкіл, $-O$ (арил), $-O$ (гетероарил), $-N((C_0-C_6)алкіл)_2$, $-N((C_0-C_6)алкіл)(C_3-C_7)циклоалкіл$ або $-N((C_0-C_6)алкіл)(арил)$;

D , E , F , G й H в P і Q незалежно один від одного являють собою $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ або $-S-$;

V являє собою одинарний зв'язок, $-C(=O)-(C_0-C_2)алкіл-$, $-C(=O)-(C_2-C_6)алкеніл-$, $-C(=O)-(C_2-C_6)алкініл-$, $-C(=O)-O-$, $-C(=O)NR_8-(C_0-C_2)алкіл-$, $-C(=NR_8)NR_9-S(=O)-(C_0-C_2)алкіл-$, $-S(=O)_2-(C_0-C_2)алкіл-$, $-S(=O)NR_8-(C_0-C_2)алкіл-$, $C(=NR_8)-(C_0-C_2)алкіл-$, $-C(=NOR_8)-(C_0-C_2)алкіл-$ або $C(=NOR_8)NR_9-(C_0-C_2)алкіл-$;

R_8 і R_9 незалежно один від одного являють собою групи, визначені вище;

X являє собою можливо заміщений $-(C_1-C_6)алкіл-$, $-(C_2-C_6)алкініл-$, $-(C_2-C_6)алкеніл-$, $-(C_3-C_7)циклоалкіл-$, $-(C_3-C_8)циклоалкеніл-$, $-(C_1-C_6)галогеналкіл-$, $-(C_1-C_6)ціаноалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-O-(C_0-C_6)алкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-O-(C_2-C_6)алкініл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-O-(C_2-C_6)алкеніл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-O-(C_3-C_7)циклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-O-(C_4-C_{10})алкілциклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)-(C_0-C_6)алкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)-(C_2-C_6)алкініл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)-(C_2-C_6)алкеніл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)-(C_3-C_7)алкілциклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)-(C_4-C_{10})циклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S-(C_0-C_6)алкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S-(C_2-C_6)алкініл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S-(C_2-C_6)алкеніл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S-(C_3-C_7)циклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S-(C_4-C_{10})алкілциклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S(O)-(C_0-C_6)алкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-O-(C_2-C_6)алкініл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S(O)-(C_2-C_6)алкеніл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S(O)-(C_3-C_7)циклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S(O)-(C_4-C_{10})алкілциклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S(O)_2-(C_0-C_6)алкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S(O)_2-(C_2-C_6)алкініл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S(O)_2-(C_2-C_6)алкеніл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S(O)_2-(C_3-C_7)циклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S(O)_2-(C_4-C_{10})алкілциклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}-(C_0-C_6)алкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}-(C_2-C_6)алкініл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}-(C_2-C_6)алкеніл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}-(C_3-C_7)циклоалкіл-$ або $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}-(C_4-C_{10})алкілциклоалкіл-$;

R_{11} і R_{12} незалежно один від одного являють собою водень, $-(C_1-C_6)алкіл$, $-(C_3-C_6)циклоалкіл$, $-(C_3-C_7)циклоалкілалкіл$, $-(C_2-C_6)алкеніл$, $-(C_2-C_6)алкініл$, галоген- $(C_1-C_6)алкіл$, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил, кожен з яких можливо несе заміщення 1-5 групами, кожна з яких незалежно являє собою: галоген, -CN, $-(C_1-C_6)алкіл$, $-O-(C_0-C_6)алкіл$, $-O-(C_3-C_7)циклоалкілалкіл$, $-O$ (арил), $-O$ (гетероарил), $-N((C_0-C_6)алкіл)(C_0-C_6)алкіл$, $-N((C_0-C_6)алкіл)(C_3-C_7)циклоалкіл$ або $-N((C_0-C_6)алкіл)(арил)$;

J являє собою одинарний зв'язок, $-C(R_{13})(R_{14})-$, $-O-$, $-N(R_{13})-$ або $-S-$;

R_{13} , R_{14} незалежно один від одного являють собою: водень, $-(C_1-C_6)алкіл$, $-(C_3-C_6)циклоалкіл$, $-(C_3-C_7)циклоалкілалкіл$, $-(C_2-C_6)алкеніл$, $-(C_2-C_6)алкініл$, галоген- $(C_1-C_6)алкіл$, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил, кожен з яких можливо несе заміщення 1-5 групами, кожна з яких незалежно являє собою: галоген, -CN, $-(C_1-C_6)алкіл$, $-O-(C_0-C_6)алкіл$, $-O-(C_3-C_7)циклоалкілалкіл$, $-O$ (арил), $-O$ (гетероарил), $-N((C_0-C_6)алкіл)(C_0-C_6)алкіл$, $-N((C_0-C_6)алкіл)(C_3-C_7)циклоалкіл$ або $-N((C_0-C_6)алкіл)(арил)$;

будь-який N може бути N -оксид;

або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват зазначеної сполуки.

7. Сполука за п. 6, що має формулу III-A,

де:

V являє собою $-C(=O)-(C_0-C_2)алкіл-$;

X являє собою можливо заміщений $-(C_1-C_6)алкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-O-(C_0-C_6)алкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)-(C_0-C_6)алкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S-(C_0-C_6)алкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}-(C_0-C_6)алкіл-$;

R_{11} являє собою водень, $-(C_1-C_6)алкіл$;

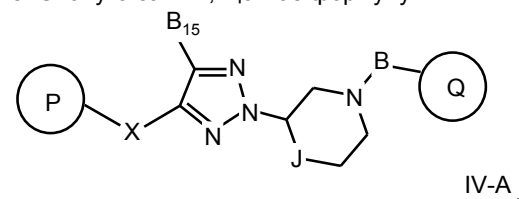
J являє собою $-C(R_{13})(R_{14})-$;

R_{13} , R_{14} являють собою незалежно водень;

будь-який N може бути N -оксид;

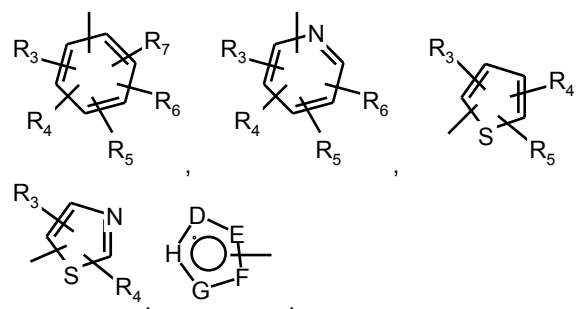
або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват зазначеної сполуки.

8. Сполука за п. 1, що має формулу IV-A



де:

P й Q незалежно один від одного являють собою арильну або гетероарильну групу формули



R_3 , R_4 , R_5 , R_6 і R_7 незалежно один від одного являють собою: водень, галоген, -CN, $-NO_2$, $-(C_1-C_6)алкіл$, $-(C_3-C_6)циклоалкіл$, $-(C_3-C_7)циклоалкілалкіл$, $-(C_2-C_6)алкеніл$, $-(C_2-C_6)алкініл$, галоген- $(C_1-C_6)алкіл$, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл, арил, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $C(=NR_{10})NR_8R_9$, $-N(=NR_{10})NR_8R_9$, $-NR_8COR_9$, $-NR_8CO_2R_9$, $-NR_8SO_2R_9$, $-NR_{10}CONR_8R_9$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NR_8R_9$, $-C(=O)R_8$, $-COOR_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=NR_8)R_9$, або $-C(=NOR_8)R_9$; при цьому, можливо, два замісники разом з атомами, що перебувають між ними, утворюють біциклічне гетероциклоалкільне, арильне або гетероарильне кільце, причому кожне кільце можливо несе заміщення 1-5 групами, кожна з

або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват зазначеної сполуки.

9. Сполука за п. 8, що відповідає формулі IV-A,

де: В являє собою -C(=O)-(C₀-C₂)алкіл-;

Х являє собою, можливо, заміщений -(C₁-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-O-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-C(=O)-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-S-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁-(C₀-C₆)алкіл-;

R₁₁ являє собою водень, -(C₁-C₆)алкіл;

J являє собою -C(R₁₃)(R₁₄);

R₁₃, R₁₄ являють собою незалежно водень;

будь-який N може бути N-оксид;

або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват зазначеної сполуки.

10. Сполука за будь-яким із пп. з 1 по 9, що може існувати у вигляді оптичних ізомерів, причому зазначена сполука являє собою або рацемічну суміш, або індивідуальний оптичний ізомер.

11. Сполука за будь-яким із пп. з 1 по 10, яка **від-різняється** тим, що зазначену сполуку обирають із:

{(S)-3-[3-(4-фторбензил)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(4-фторфеніл)-метанону,
(3,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-(4-фторбензил)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанону,
(3,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[5-(4-фторбензил)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанону,
{(S)-3-[5-(4-фторбензил)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(4-фторфеніл)-метанону,
(4-фторфеніл)-{(S)-3-[5-((S)-1-фенілетил)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанону,
(4-фторфеніл)-{(S)-3-[5-((R)-1-фенілетил)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанону,
{(S)-3-(5-бензил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-піперидин-1-іл}-(4-фторфеніл)-метанону,
(4-фторфеніл)-{(S)-3-[5-((S)-гідроксифенілметил)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанону,
(4-фторфеніл)-{(S)-3-[5-((R)-гідроксифенілметил)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанону,
(4-фторфеніл)-{(S)-3-(5-фенілетил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-піперидин-1-іл}-метанону,
{3-[(S)-1-(4-фторбензоїл)-піперидин-3-іл]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл}-фенілметанону,
(4-фторфеніл)-{(S)-3-(5-феніламіно-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-піперидин-1-іл}-метанону,
{(S)-3-[5-(4-фторбензиламіно)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-(4-фторфеніл)-метанону,
{(S)-3-(5-бензилтетразол-2-іл)-піперидин-1-іл}-(4-фторфеніл)-метанону,
{3-[3-(4-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(4-фторфеніл)-метанону,
(4-фторфеніл)-[3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанону,
(6-фторпіридин-3-іл)-{(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл}-метанону,
{(S)-3-[3-(2-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(6-фторпіридин-3-іл)-метанону,
{(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(6-фторпіридин-3-іл)-метанону,
(4-фторфеніл)-{(S)-3-(3-фенілсульфаніл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл}-метанону,
{3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(4-фторфеніл)-метанону,
{3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(4-фторфеніл)-метанону,

(4-метилфеніл)-{(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл}-метанону,
(2-метоксифеніл)-{(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл}-метанону,
{(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл}-піридин-2-ілметанону,
(2-фторпіридин-4-іл)-{(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл}-метанону,
(3H-імідазол-4-іл)-{(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл}-метанону,
(3,5-дифторфеніл)-{(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл}-метанону,
(5-метилізоксазол-4-іл)-{(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл}-метанону,
{(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл}-тіазол-5-ілметанону,
{(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл}-фенілметанону,
(4-хлорфеніл)-{(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл}-метанону,
(4-метоксифеніл)-{(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл}-метанону,
(3,4-дихлорфеніл)-{(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл}-метанону,
(3-метоксифеніл)-{(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл}-метанону,
(2-метилфеніл)-{(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл}-метанону,
(2-фторфеніл)-{(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл}-метанону,
(3-фторфеніл)-{(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл}-метанону,
{(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл}-піридин-3-ілметанону,
{(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл}-піридин-4-ілметанону,
(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-{(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл}-метанону,
(4-фторфеніл)-{(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл}-метанону,
{(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(4-фторфеніл)-метанону,
{(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-п-толїлметанону,
{(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(2-метоксифеніл)-метанону,
{(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(2-фторпіридин-4-іл)-метанону,
{(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(3H-імідазол-4-іл)-метанону,
(3,5-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанону,
{(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(5-метилізоксазол-4-іл)-метанону,
{(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-тіазол-5-ілметанону,
{(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(6-фторпіридин-3-іл)-метанону,
{(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-піридин-2-ілметанону,
{(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-фенілметанону,
(4-хлорфеніл)-{(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанону,

{{(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(4-метоксифеніл)-метанону, (3,4-дихлорфеніл)-{{(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанону, {{(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(3-метоксифеніл)-метанону, {{(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-о-толілметанону, {{(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(2-фторфеніл)-метанону, {{(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(3-фторфеніл)-метанону, {{(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-піридин-3-ілметанону, {{(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-піридин-4-ілметанону, {{(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-метанону, і фармацевтично прийнятні солі, гідрати й сольвати зазначених сполук.

12. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким із пп. 1-11 і фармацевтично прийнятний носій та/або наповнювач.

13. Сполука за будь-яким із пп. 1-11, що прийнятна для лікування або запобігання стану в свавця, включаючи людину, причому лікуванню або запобіганню зазначеного стану сприяє або на нього впливає нейромодуляторна дія позитивного алостеричного модулятора mGlu5, що виступає в ролі посилюючого агента.

14. Сполука за будь-яким із пп. 1-11, що прийнятна для лікування або запобігання розладу центральної нервової системи, вибраного із групи, що включає тривожні розлади: агорафобію, генералізований тривожний розлад (ГТР), обсесивно-компульсивний розлад (ОКР), панічний розлад, посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), соціофобію, інші фобії й тривожний розлад, пов'язаний із вживанням психоактивних речовин.

15. Сполука за будь-яким із пп. 1-11, що прийнятна для лікування або запобігання розладу центральної нервової системи, вибраного із групи, що включає розлади в дітей, такі як синдром дефіциту уваги з гіперактивністю.

16. Сполука за будь-яким із пп. 1-11, що прийнятна для лікування або запобігання розладу центральної нервової системи, вибраного із групи, що включає розлади харчового поведіння: нервову анорексію й нервову булімію.

17. Сполука за будь-яким із пп. 1-11, що прийнятна для лікування або запобігання розладу центральної нервової системи, вибраного із групи, що включає розлади настрою: біполярні розлади (I та II типу), циклотимічний розлад, депресію, дистимічний розлад, великий депресивний розлад і розлад настрою, пов'язаний із вживанням психоактивних препаратів.

18. Сполука за будь-яким із пп. 1-11, що прийнятна для лікування або запобігання розладу центральної нервової системи, вибраного із групи, що включає психотичні розлади: шизофренію, маревний розлад, шизоафективний розлад, шизофре-

ноформний розлад і психотичний розлад, пов'язаний із вживанням психоактивних речовин.

19. Сполука за будь-яким із пп. 1-11, що прийнятна для лікування або запобігання розладу центральної нервової системи, вибраного із групи, що включає когнітивні розлади: делірій, персистуючий делірій, пов'язаний із вживанням психоактивних речовин, деменцію, деменцію, викликану ВІЛ, деменцію, викликану хворобою Паркінсона, деменцію типу Альцгеймера, персистуючу деменцію, пов'язану із вживанням психоактивних речовин, і помірний когнітивний розлад.

20. Сполука за будь-яким із пп. 1-11, що прийнятна для лікування або запобігання розладу центральної нервової системи, вибраного із групи, що включає розлади особистості: обсесивно-компульсивний розлад особистості, шизоїдний розлад особистості й шизотипальний розлад особистості.

21. Сполука за будь-яким із пп. 1-11, що прийнятна для лікування або запобігання розладу центральної нервової системи, вибраного із групи, що включає розлади, пов'язані із вживанням психоактивних речовин: зловживання алкоголем, алкогольную залежність, алкогольную абстиненцію, синдром скасування алкоголю з делірієм, алкогольний психотичний розлад, амфетамінову залежність, амфетамінову абстиненцію, кокаїнову залежність, кокаїнову абстиненцію, нікотиніву залежність, нікотиніву абстиненцію, опіюїдну залежність й опіюїдну абстиненцію.

22. Сполука за будь-яким із пп. 1-11, що прийнятна для лікування або запобігання запального захворювання центральної нервової системи, вибраного з форм розсіяного склерозу, таких як доброякісний розсіяний склероз, ремітуючий розсіяний склероз, вторинно-прогресуючий розсіяний склероз, первинно-прогресуючий розсіяний склероз і рецидивуючий розсіяний склероз.

23. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким із пп. 13-22 і фармацевтично прийнятний носій та/або наповнювач.

24. Спосіб лікування або запобігання розладу центральної нервової системи у суб'єкта, що включає введення суб'єкту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 13-22.

25. Спосіб за п. 24, який **відрізняється** тим, що зазначений розлад центральної нервової системи вибраний із групи, що включає:

тривожні розлади, такі як агорафобія, генералізований тривожний розлад (ГТР), обсесивно-компульсивний розлад (ОКР), панічний розлад, посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), соціофобію, інші фобії й тривожний розлад, пов'язаний із вживанням психоактивних речовин; розлади в дітей, такі як синдром дефіциту уваги з гіперактивністю;

розлади харчового поведіння, такі як нервова анорексія й нервова булімія;

розлади настрою, такі як біполярні розлади (типів I і II), циклотимічний розлад, депресію, дистимічний розлад, великий депресивний розлад і розлад на-

строю, пов'язаний із вживанням психоактивних препаратів;

психотичні розлади, такі як шизофренія, маревний розлад, шизоафективний розлад, шизофреноформний розлад і психотичний розлад, пов'язаний із вживанням психоактивних речовин;

когнітивні розлади, такі як делірій, персистуючий делірій, пов'язаний із вживанням психоактивних речовин, деменція, деменція, викликана ВІЛ, деменція, викликана хореєю Гентінгтона, деменція, викликана хворобою Паркінсона, деменція типу Альцгеймера, персистуюча деменція, пов'язана із вживанням психоактивних речовин, і помірне когнітивне порушення;

розлади особистості, такі як обсессивно-компульсивний розлад особистості, шизоїдний розлад особистості й шизотипальний розлад особистості;

розлади, пов'язані із вживанням психоактивних речовин, такі як зловживання алкоголем, алкогольна залежність, алкогольна абстиненція, синдром скасування алкоголю з делірієм, алкогольний психотичний розлад, амфетамінова залежність, амфетамінова абстиненція, кокаїнова залежність, кокаїнова абстиненція, ніотинова залежність, ніотинова абстиненція, опіоїдна залежність й опіоїдна абстиненція;

запальні розлади центральної нервової системи, такі як доброякісний розсіяний склероз, ремітуючий розсіяний склероз, вторинно-прогресуючий розсіяний склероз, первинно-прогресуючий розсіяний склероз і рецидивуючий розсіяний склероз.

26. Спосіб лікування або запобігання розладу центральної нервової системи у суб'єкта, що включає введення суб'єкту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції за п. 23.

27. Спосіб за п. 26, який **відрізняється** тим, що зазначений розлад центральної нервової системи вибраний із групи, що включає:

тривожні розлади, такі як агорафобія, генералізований тривожний розлад (ГТР), обсессивно-компульсивний розлад (ОКР), панічний розлад, посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), соціофобію, інші фобії й тривожний розлад, пов'язаний із вживанням психоактивних речовин;

розлади в дітей, такі як синдром дефіциту уваги з гіперактивністю;

розлади харчового поведіння, такі як нервова анорексія й нервова булімія;

розлади настрою, такі як біполярні розлади (типів I й II), циклотимічний розлад, депресію, дистимічний розлад, великий депресивний розлад і розлад настрою, пов'язаний із вживанням психоактивних препаратів;

психотичні розлади, такі як шизофренія, маревний розлад, шизоафективний розлад, шизофреноформний розлад і психотичний розлад, пов'язаний із вживанням психоактивних речовин;

когнітивні розлади, такі як делірій, персистуючий делірій, пов'язаний із вживанням психоактивних речовин, деменція, деменція, викликана ВІЛ, деменція, викликана хореєю Гентінгтона, деменція, викликана хворобою Паркінсона, деменція типу Альцгеймера, персистуюча деменція, пов'язана із вживанням психоактивних речовин, і помірне когнітивне порушення;

розлади особистості, такі як обсессивно-компульсивний розлад особистості, шизоїдний розлад особистості й шизотипальний розлад особистості;

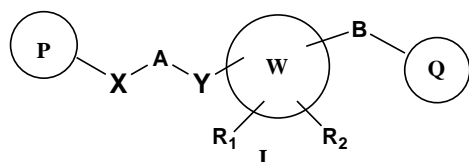
розлади, пов'язані із вживанням психоактивних речовин, такі як зловживання алкоголем, алкогольна залежність, алкогольна абстиненція, синдром скасування алкоголю з делірієм, алкогольний психотичний розлад, амфетамінова залежність, амфетамінова абстиненція, кокаїнова залежність, кокаїнова абстиненція, ніотинова залежність, ніотинова абстиненція, опіоїдна залежність й опіоїдна абстиненція;

запальні розлади центральної нервової системи, такі як доброякісний розсіяний склероз, ремітуючий розсіяний склероз, вторинно-прогресуючий розсіяний склероз, первинно-прогресуючий розсіяний склероз і рецидивуючий розсіяний склероз.

28. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-11 для готування ліків для лікування або запобігання захворюванням і станам, зазначеним у будь-якому із пп. 14-22.

29. Застосування композиції за п. 12 для готування ліків для лікування або запобігання захворюванням і станам, зазначеним у будь-якому із пп. 14-22.

30. Застосування сполуки за п. 1 для готування індикаторів для одержання зображень метаболічних глутаматних рецепторів.



Даний винахід представляє нові сполуки формули I як позитивні алостеричні модулятори метаболічних рецепторів - підтипу 5 («mGluR5»), які придатні для лікування або запобігання розладів центральної нервової системи, таких як, наприклад: зниження когнітивних функцій, як позитивні,

так і негативні симптоми шизофренії, а також різні інші розлади центральної або периферичної нервової системи, у яких залучені глутаматні метаболічні рецептори підтипу mGluR5. Даний винахід також спрямований на фармацевтичні сполуки й композиції для запобігання або лікування зазначених захворювань, у яких залучені mGluR5.

Глутамат, основний амінокислотний трансмітер у центральній нервовій системі (ЦНС) ссавців, опосередковує збудливу синаптичну нейротрансмісію завдяки активації рецепторних каналів іонотропних глутаматних рецепторів (iGluRs, а саме

NMDA, AMPA і кінатних) і метаболічних глутаматних рецепторів (mGluR5) відповідають за швидку збудливу трансмісію (Nakanishi S et al., (1998) *Brain Res. Rev.*, 26:230-235), тоді як mGluRs мають більш модулюючу роль, що сприяє тонкому настроюванню синаптичної ефективності. Глутамат здійснює численні фізіологічні функції, такі як довгострокове потенціювання (LTP), процес, що, як вважають, лежить в основі навчання й пам'яті, а також серцево-судинної регуляції, чуттєвого сприйняття й розвитку синаптичної пластичності. Крім того, глутамат відіграє важливу роль у патофізіології різних неврологічних і психіатричних захворювань, особливо якщо спостерігається дисбаланс у глутаматергічній нейротрансмісії.

mGluRs складаються із семи трансмембранних рецепторів, пов'язаних з G-білками. Вісім членів сімейства розділені на три групи (Групи I, II & III) відповідно до гомології їхніх амінокислотних послідовностей й їхніх фармакологічних властивостей (Schoepp DD et al. (1999) *Neuropharmacology*, 38:1431-1476). Активация mGluRs призводить до великої розмаїтості внутрішньоклітинних відгуків й активації різних трансдукційних каскадів. Серед членів mGlu підтип mGluR5 становить найбільший інтерес для врівноважування недоліку або надлишку нейротрансмісії при нейропсихіатричних захворюваннях. mGluR5 є членом Групи I і його активация ініціює клітинні відгуки за допомогою опосередкованих G-білком механізмів. mGluR5 зв'язується з фосфоліпазою C і стимулює фосфоінізитидний гідроліз і внутрішньоклітинну мобілізацію кальцію.

Доведено, що білки mGluR5 локалізовані в постсинаптичних елементах, що граничать із постсинаптичними ущільненнями (Lujan R et al. (1996) *Eur. J. Neurosci.*, 8:1488-500; Lujan R et al. (1997) *J. Chem. Neuroanat.*, 13:219-41), і їх рідко відзначають у пресинаптичних елементах (Romano C et al. (1995) *J. Comp. Neurol.*, 355:455-69). Рецептори mGluR5 можуть внаслідок цього змінювати постсинаптичні відгуки на нейротрансмітер або регулювати вивільнення нейротрансмітеру.

У ЦНС рецептори mGluR5 широко поширені, в основному, на всьому протязі кори, гіпокампу, каудато-путамену (хвостатого ядра й шкарлупи, разом формуючих смугасте тіло) і прилягаючого ядра. Оскільки було показано, що зазначені галузі головного мозку залучені в проявах емоцій, мотиваційні процеси й численні аспекти когнітивної функції, прогнозують, що модулятори mGluR5 можуть представляти великий терапевтичний інтерес.

Припускають, що створення підтипу селективних модуляторів mGlu може виявитися корисним для безлічі потенційних клінічних показань. Такі показання включають епілепсію, нейропатичну й запальну біль, численні психіатричні розлади (наприклад, тривога й шизофренія), рухові порушення (наприклад, хвороба Паркінсона), нейропротективна дія (інсульт або травма голови), мігрень і звикання/наркотична залежність (для огляду див. Brauner-Osborne H et al. (2000) *J. Med. Chem.*, 43:2609-45; Bordi F and Ugolini A. (1999) *Prog. Neurobiol.*, 59:55-79; Spooren W et al. (2003) *Behav.*

Pharmacol., 14:257-77).

Припущення про те, що гіпофункція глутаматергічної системи, відображуваної гіпофункцією рецептора NMDA, може служити причиною шизофренії, одержало в останні кілька років зростаючу підтримку (Goff DC and Coyle JT (2001) *Am. J. Psychiatry*, 158:1367-1377; Carlsson A et al. (2001) *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 41:237-260 як огляд). Свідчення залученої дисфункції глутаматергічної нейротрансмісії підтримує виявлення того факту, що антагоністи підтипу NMDA глутаматних рецепторів можуть породжувати повний спектр симптомів, а також психологічних проявів шизофренії, таких як гіпофронтальність, порушене преімпульсне інгібування й підвищене звільнення дофаміну в підкірці. Крім того, клінічні дослідження дозволяють припустити, що частота алелей mGluR5 пов'язана із шизофренією в деяких групах населення (Devon RS et al. (2001) *Mol. Psychiatry*, 6:311-4), і що збільшення сигналу mGluR5 виявлено в шарах пірамідальних клітин кори головного мозку хворих шизофренією (Ohnuma T et al. (1998) *Brain Res. Mol. Brain Res.*, 56:207-17).

Залучення mGluR5 у неврологічні й психіатричні захворювання підтверджують дані, які показують, що активация *in vivo* mGluRs групи I викликає потенціювання функції рецепторів NMDA у багатьох областях головного мозку, головним чином за рахунок активации рецепторів mGluR5 (Mannaioni G et al. (2001) *Neurosci.*, 21:5925-34; Awad H et al. (2000) *J. Neurosci.*, 20:7871-7879; Pisani A et al. (2001) *Neuroscience*, 106:579-87; Benquet P et al. (2002) *J. Neurosci.*, 22:9679-86).

Роль глутамату в процесах пам'яті також твердо встановлена протягом останнього десятиліття (Martin SJ et al. (2000) *Annu. Rev. Neurosci.*, 23:649-711; Baudry M and Lynch G. (2001) *Neurobiol. Learn. Mem.*, 76:284-297). Використання мишей з нульовою мутацією по mGluR5 сильно підтримало роль mGluR5 у навчанні й пам'яті. Зазначені миші показують виборчу невдачу у двох завданнях на просторове навчання й пам'ять, і знижене LTP у зоні CA1 гіпокампа (Lu et al. (1997) *J. Neurosci.*, 17:5196-5205; Schulz B et al. (2001) *Neuropharmacology*, 41:1-7; Jia Z et al. (2001) *Physiol. Behav.*, 73:793-802; Rodrigues et al. (2002) *J. Neurosci.*, 22:5219-5229).

Виявлення того, що mGluR5 відповідає за потенціацію опосередкованих рецепторами NMDA струмів, підвищує ймовірність того, що агоністи зазначених рецепторів можуть виявитися корисними як засоби, що поліпшують когнітивну функцію, а також у якості нових антипсихотичних засобів, що діють завдяки селективному поліпшенню функції рецепторів NMDA.

Активация NMDARs може потенціювати характерні для шизофренії гіпофункціональні NMDARs у нейронному ланцюзі. Останні дані *in vivo* рішуче навели на думку, що активация mGluR5 може бути новим й ефективним підходом до лікування зниження когнітивної функції як позитивних, так і негативних симптомів шизофренії (Kinney GG et al. (2003) *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 306(1):116-123).

Тому рецептор mGluR5 розглядають як потенційну лікарську мішень для лікування психіатрич-

них і неврологічних розладів, включаючи виліковні захворювання, якими в даному контексті є тривожні розлади, порушення уваги, харчові порушення, розлади настрою, психотичні розлади, когнітивні розлади, розлади особистості й розлади смислової сфери.

Більшість існуючих у цей час модуляторів функції mGluR5 минулого розроблені як структурні аналоги глутамату, квісвалату або фенілгліцину (Schoepp DD et al. (1999) *Neuropharmacology*, 38:1431-1476) і вкрай перспективно розробити *in vivo* активні й селективні модулятори mGluR5, що діють на глутаматний центр сполучення. Новий шлях розробки селективних модуляторів полягає в ідентифікації молекул, що діють по алостеричних механізмах, модулюючи рецептор шляхом сполучення із центром, відмінним від високо консервативного оростеричного центра сполучення.

Позитивні алостеричні модулятори mGluRs виявлені нещодавно в якості нових лікарських форм, що проявляють зазначену привабливу можливість. Зазначений тип молекул був відкритий для mGluR1, mGluR2, mGluR4, і mGluR5 (Knoflach F et al. (2001) *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 98:13402-13407; O'Brien JA et al. (2003) *Mol. Pharmacol.*, 64:731-40; Johnson K et al. (2002) *Neuropharmacology*, 43:291; Johnson MP et al. (2003) *J. Med. Chem.*, 46:3189-92; Marino MJ et al. (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 100(23):13668-73; як огляд див. Mutel V (2002) *Expert Opin. Ther. Patents*, 12:1-8; Kew JN (2004) *Pharmacol. Ther.*, 104(3):233-44; Johnson MP et al. (2004) *Biochem. Soc. Trans.*, 32:881-7). DFB і родинні молекули описані як позитивні алостеричні модулятори mGluR5 *in vitro*, однак вони мають низьку активність (O'Brien JA et al. (2003) *Mol. Pharmacol.*, 64:731-40). Були запатентовані похідні бензаміду (WO 2004/087048; O'Brien JA (2004) *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 309:568-77), а нещодавно як позитивних алостеричних модуляторів mGluR5 були описані похідні амінопіразолу (Lindsley et al. (2004) *J. Med. Chem.*, 47:5825-8; WO 2005/087048). Серед похідних амінопіразолу, CDPBP (3-ціано-N-(1,3-дифеніл-1H-піразол-5-іл)бензамід) виявив при дії *in vivo* ефект, подібний антипсихотичному в моделях поведінки пацієнтів (Kinney GG et al. (2005) *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 313:199-206). Цей звіт узгоджується з гіпотезою, що алостеричне потенціювання mGluR5 може забезпечити новий підхід до розробки антипсихотичних засобів. Нещодавно була описана нова серія позитивних алостеричних модуляторів рецепторів mGluR5 (WO

2005/044797). Запатентовано похідні арилоксодіазолу (WO 04/014370); зазначені сполуки являють собою негативні алостеричні модулятори рецепторів mGluR5. Описано кілька класів арил- і гетероарил- оксодіазольних сполук: WO 01/54507, WO 03/056823, WO 02/72570, GB 1164572, FR 6671). Опубліковано інформацію про бензоімітріазолі, що володіють спорідненістю до серотонінергічних рецепторів (Caliendo G et al. (1999) *Eur. J. Med. Chem.*, 34, 9, 719-727; Caliendo G. et al. (2002) *Eur. J. Pharm. Sci.*, 16, 1-2, 15-28). Патент США №3,509,153, виданий Hayao et al, розкриває солі 2-(заміщений пропил)тетразолу, що володіють гіпотензивною дією.

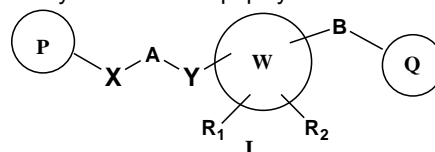
Ніякі конкретні описані сполуки не зв'язані структурно із сполуками згідно із даним винаходом.

Даний винахід відноситься до способу лікування або запобігання стану у ссавця, включаючи людину, на лікування або запобігання якого впливає або полегшує його нейромодуляторна дія позитивних алостеричних модуляторів mGluR5.

ФІГУРА

Креслення (Фіг.) показує дію 10μM речовини із Прикладу #1 даного винаходу на культуру первинних кортикальних клітин, експресуючих mGluR5, у відсутності або в присутності 300nM глутамату.

Згідно із даним винаходом, представлені нові сполуки загальної формули I

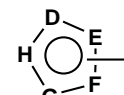
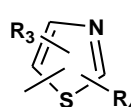
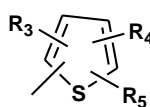
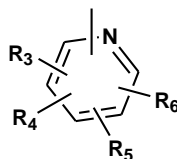
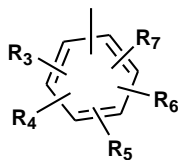


або фармацевтично прийнятні солі, гідрати або сольвати зазначених сполук у яких

W являє собою (C₅-C₇)циклоалکیلне, (C₅-C₇)гетероциклоалکیلне або (C₅-C₇)гетероциклоалкенільне кільце;

R₁ і R₂ являють собою незалежно один від одного водень, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, арилалкіл, гетероарилалкіл, гідроксил, аміногрупу, аміноалкіл, гідроксиалкіл, -(C₁-C₆)алкоксил, або R₁ і R₂ разом можуть утворювати (C₃-C₇)циклоалکیلне кільце, карбонільний зв'язок C=O або вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок;

P і Q вибирають незалежно один від одного, і кожний з них позначає циклоалکیلну, гетероциклоалکیلну, арильну або гетероарильну групу формули



R₃, R₄, R₅, R₆, і R₇ незалежно один від одного являють собою наступні замісники: водень, галоген, -CN, -NO₂, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₃-C₆)циклоалкіл, -(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, галоген-(C₁-C₆)алкіл, гетероарил, гете-

роарилалкіл, арилалкіл, арил, -OR₈, -NR₈R₉, -C(=NR₁₀)NR₈R₉, -N(=NR₁₀)NR₈R₉, -NR₈COR₉, -NR₈CO₂R₉, -NR₈SO₂R₉, -NR₁₀CONR₈R₉, -SR₈, -S(=O)R₈, -S(=O)₂R₈, -S(=O)₂NR₈R₉, -C(=O)R₈, -COOR₈, -C(=O)NR₈R₉, -C(=NR₈)R₉, або -

NR₁₁S(O)₂-(C₃-C₇)циклоалкілу-, -(C₀-C₆)алкіл-
 NR₁₁S(O)₂-(C₄-C₁₀)алкілциклоалкілу-, -(C₀-C₆)алкіл-
 NR₁₂C(=S)NR₁₁-(C₀-C₆)алкілу-, -(C₀-C₆)алкіл-
 NR₁₂C(=S)NR₁₁-(C₂-C₆)алкінілу-, -(C₀-C₆)алкіл-
 NR₁₂C(=S)NR₁₁-(C₂-C₆)алкенілу-, -(C₀-C₆)алкіл-
 NR₁₂C(=S)NR₁₁-(C₃-C₇)циклоалкілу-, -(C₀-C₆)алкіл-
 NR₁₂C(=S)NR₁₁-(C₄-C₁₀)алкілциклоалкілу-, -(C₀-
 C₆)алкіл-OC(=O)-(C₀-C₆)алкілу-, -(C₀-C₆)алкіл-
 OC(=O)-(C₂-C₆)алкінілу-, -(C₀-C₆)алкіл-OC(=O)-(C₂-
 C₆)алкенілу-, -(C₀-C₆)алкіл-OC(=O)-(C₄-
 C₁₀)алкілциклоалкілу-, -(C₀-C₆)алкіл-OC(=O)-(C₃-
 C₇)циклоалкілу-, -(C₀-C₆)алкіл-OC(=O)NR₁₁-(C₀-
 C₆)алкілу-, -(C₀-C₆)алкіл-OC(=O)NR₁₁-(C₂-
 C₆)алкінілу-, -(C₀-C₆)алкіл-OC(=O)NR₁₁-(C₂-
 C₆)алкенілу-, -(C₀-C₆)алкіл-OC(=O)NR₁₁-(C₄-
 C₁₀)алкілциклоалкілу-, -(C₀-C₆)алкіл-OC(=O)NR₁₁-
 (C₃-C₇)циклоалкілу-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁C(=O)O-(C₀-
 C₆)алкілу-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁C(=O)O-(C₂-
 C₆)алкінілу-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁C(=O)O-(C₂-
 C₆)алкенілу-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁C(=O)O-(C₃-
 C₇)циклоалкілу- або -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁C(=O)O-(C₄-
 C₁₀)алкілциклоалкілу-;

Х й У не можуть одночасно являти собою хімічний зв'язок;

R₁₁ й R₁₂ незалежно один від одного являють собою водень, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₃-C₆)циклоалкіл, -(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, галоген-(C₁-C₆)алкіл, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил; кожний з яких, можливо, заміщений 1-5 незалежними замісниками: галоген, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -O(C₀-C₆)алкіл, -O(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -O(арил), -O(гетероарил), -N((C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₆)алкіл), -N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкіл) або -N((C₀-C₆)алкіл)(арил);

Будь-який N може бути N-оксид.

Даний винахід включає обидва можливих стереоізомери, а також включає як рацемічні сполуки, так й індивідуальні енантиомери.

Для виключення різничитань, варто розуміти, що в даному описі «(C₁-C₆)» позначає вуглецеву групу, що містить 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю. «(C₀-C₆)» позначає вуглецеву групу, що містить 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю.

У даному описі «C» позначає атом вуглецю.

У наведеному вище визначенні термін «(C₁-C₆)алкіл» включає такі групи, як метил, етил, пропил, ізо-пропил, бутил, ізо-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, ізо-пентил, нео-пентил, трет-пентил, гексил, або тому подібне.

«(C₂-C₆)алкеніл» включає такі групи, як етеніл, 1-пропеніл, аліл, ізо-пропеніл, 1-бутеніл, 3-бутеніл, 4-пентеніл, тощо.

«(C₂-C₆)алкініл» включає такі групи, як етиніл, пропиніл, бутиніл, пентиніл, тощо.

«Галоген» включає такі атоми, як фтор, хлор, бром і йод.

«Циклоалкіл» відноситься до, можливо, заміщеного карбоциклу, який не містить гетероатомів, включаючи моно-, бі- і трициклічні насичені карбоцикли, а також системи з конденсованими кільцями. Зазначені системи з конденсованими кільцями можуть включати повністю або частково ненасичене кільце, таке як бензольне кільце, з утворенням систем з конденсованими кільцями,

таких як карбоцикли, конденсовані з бензольним кільцем. Циклоалкіл включає такі системи з конденсованими кільцями, як спіро-конденсовані кільцеві системи. Приклади циклоалкілів включають циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, декагідронафталін, адамантан, індан, флуорен, 1,2,3,4-тетрагідронафталін, тощо.

«Гетероциклоалкіл» відноситься до, можливо, заміщеного карбоциклу, що містить, щонайменше, один гетероатом, обраний незалежно серед O, N, S. Цей термін включає моно-, бі- і трициклічні насичені карбоцикли, а також системи з конденсованими кільцями. Зазначені системи з конденсованими кільцями можуть включати одне повністю або частково ненасичене кільце, таке як бензольне кільце, з утворенням систем з конденсованими кільцями, таких як карбоцикли, конденсовані з бензольним кільцем. Приклади гетероциклоалкілів включають піперидин, піперазин, морфолін, тетрагідротиофен, індолін, ізохінолін, тощо.

«Арил» включає (C₆-C₁₀)арильну групу, таку як феніл, 1-нафтил, 2-нафтил, тощо.

«Арилалкіл» включає (C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₃)алкільну групу, таку як бензильна група, 1-фенілетильна група, 2-фенілетильна група, 1-фенілпропильна група, 2-фенілпропильна група, 3-фенілпропильна група, 1-нафтилметильна група, 2-нафтилметильна група, або тому подібне.

«Гетероарил» включає 5 - 10-членну гетероциклічну групу, що містить від 1 до 4 гетероатомів, обраних серед кисню, азоту або сірки, з утворенням такого кільця, як фурил (фуранове кільце), бензофураніл (бензофуранове кільце), тиеніл (тиофенове кільце), бензотиеніл (бензотиофенове кільце), піроліл (пірольне кільце) імідазоліл (імідазольне кільце), піразоліл (піразольне кільце), тіазоліл (тіазольне кільце), ізотіазоліл (ізотіазольне кільце), триазоліл (триазольне кільце), тетразоліл (тетразольне кільце), піридил (піридинове кільце), піразиніл (піразинове кільце), піримідил (піримідинове кільце), піридазил (піридазинове кільце), індоліл (індольне кільце), ізоіндоліл (ізоіндольне кільце), бензоімідазоліл (бензоімідазольне кільце), пуриніл (пуринове кільце), хіноліл (хінолінове кільце), фталазиніл (фталазинове кільце), нафтиридиніл (нафтиридинове кільце), хіноксалиніл (хіноксалинове кільце), циноліл (цинолінове кільце), птеридиніл (птеридинове кільце), оксазоліл (оксазольне кільце), ізоксазоліл (ізоксазольне кільце), бензоксазоліл (бензоксазольне кільце), бензотіазоліл (бензотіазольне кільце), фуразаніл (фуразанове кільце), тощо.

«Гетероарилалкіл» включає гетероарил-(C₁-C₃)алкільну групу, причому приклади гетероарилу ті ж самі, що й наведені у визначенні вище, такі як 2-фурилметильна група, 3-фурилметильна група, 2-тиенілметильна група, 3-тиенілметильна група, 1-імідазолілметильна група, 2-імідазолілметильна група, 2-піридилметильна група, 3-піридилметильна група, 1-хінолілметильна група, або тому подібне.

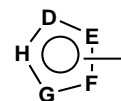
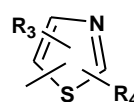
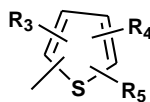
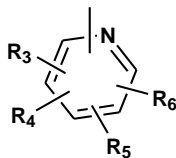
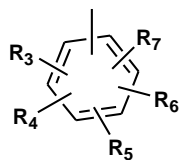
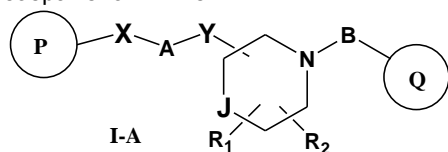
«Сольват» відноситься до комплексу нестійкої стехіометрії, утвореному розчиною речовиною (наприклад, сполуками формули I) і розчинником. Розчинник являє собою фармацевтично

прийнятний розчинник, переважно, такий як вода; зазначений розчинник не повинен впливати на біологічну активність речовини.

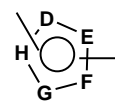
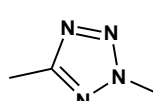
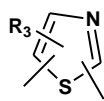
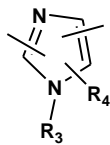
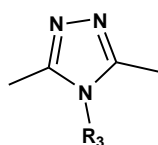
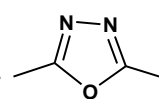
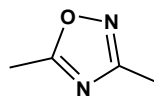
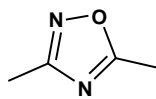
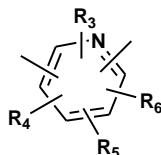
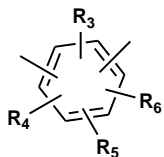
«Можливо» означає, що описана після подія(ї) може відбуватися або не відбуватися, і включає обидва випадки, коли подія(ї) відбувається, і коли подія(ї) не відбувається.

Термін «заміщений» відноситься до заміщення зазначеним замісником або замісниками, множинні ступені заміщення припустимі, якщо не визначено інакше.

Особливо переважні сполуки згідно із даним винаходом являють собою сполуки формули I-A, зображеної нижче



R₃, R₄, R₅, R₆, і R₇ незалежно один від одного являють собою наступні замісники: водень, галоген, -CN, -NO₂, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₃-C₆)циклоалкіл, -(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, галоген-(C₁-C₆)алкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл, арил, -OR₈, -NR₈R₉, -C(=NR₁₀)NR₈R₉, -N(=NR₁₀)NR₈R₉, -NR₈COR₉, -NR₈CO₂R₉, -NR₈SO₂R₉, -NR₁₀CONR₈R₉, -SR₈, -S(=O)R₈, -S(=O)₂R₈, -S(=O)₂NR₈R₉, -C(=O)R₈, -COOR₈, -C(=O)NR₈R₉, -C(=NR₈)R₉, або -C(=NOR₈)R₉; при цьому, можливо, два замісники разом з перебуваючими між ними атомами утворюють біциклічне гетероциклоалкільне, арильне або гетероарильне кільце; причому кожне кільце, можливо, додатково заміщене 1-5 групами, незалежно обраними серед наступних: галоген, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -O-(C₀-C₆)алкіл, -O-(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -O(арил), -O(гетероарил), -O-(C₁-C₃)алкіларил, -O-(C₁-C₃)алкілгетероарил, -N((C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₃)алкіларил) або -N((C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₃)алкілгетероарил);



R₃, R₄, R₅ й R₆ незалежно один від одного являють собою групи, визначені вище;

Або фармацевтично прийнятні солі, гідрати або сольвати зазначених сполук.

У яких

R₁ й R₂ являють собою незалежно один від одного водень, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, арилалкіл, гетероарилалкіл, гідроксил, аміногрупу, аміноалкіл, гідроксиалкіл, -(C₁-C₆)алкоксил, або R₁ й R₂ разом можуть утворювати (C₃-C₇)циклоалкільне кільце, карбонільний зв'язок C=O або вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок;

R й Q вибирають незалежно один від одного, і кожний з них позначає циклоалкільну, гетероциклоалкільну, арильну або гетероарильну групу формули

R₈, R₉, R₁₀ кожен незалежно один від одного являє собою: водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл, (C₃-C₇)циклоалкілалкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, галоген-(C₁-C₆)алкіл, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил; кожний з яких, можливо, заміщений 1-5 незалежними замісниками: галоген, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -O-(C₀-C₆)алкіл, -O-(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -O(арил), -O(гетероарил), -N((C₀-C₆)алкіл)₂, -N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкіл) або -N((C₀-C₆)алкіл)(арил);

D, E, F, G й H в P й Q незалежно один від одного являють собою -C(R₃)=, -C(R₃)=C(R₄)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R₃)- або -S-;

A являє собою -N=N- в азогрупі, етил, етеніл, етиніл, -NR₈C(=O)-, -NR₈S(=O)-, -C(=O)NR₈-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -S(=O)₂NR₈-, -C(=O)-O-, -O-C(=O)-, -C(=NR₈)NR₉-, -C(=NOR₈)NR₉-, -NR₈C(=NOR₉)-, =N-O-, -O-N=CH- або арильну або гетероарильну групу формули

D, E, F, G й H в A незалежно один від одного являють собою вуглеводородну групу, кисень,

азот, сірку або подвійний зв'язок;

В являє собою одинарний зв'язок, $-C(=O)-(C_0-C_2)$ алкіл-, $-C(=O)-(C_2-C_6)$ алкеніл-, $-C(=O)-(C_2-C_6)$ алкініл-, $-C(=O)-O-$, $-C(=O)NR_8-(C_0-C_2)$ алкіл-, $-C(=NR_8)NR_9-S(=O)-(C_0-C_2)$ алкіл-, $-S(=O)_2-(C_0-C_2)$ алкіл-, $-S(=O)_2NR_8-(C_0-C_2)$ алкіл-, $C(=NR_8)-(C_0-C_2)$ алкіл-, $-C(=NOR_8)-(C_0-C_2)$ алкіл- або $-C(=NOR_8)NR_9-(C_0-C_2)$ алкіл-;

R_8 й R_9 , незалежно один від одного являють собою групи, визначені вище;

Х й Y незалежно один від одного вибирають серед: хімічного зв'язку, $-NR_{11}C(=O)O-$, можливо, заміщеного $-(C_1-C_6)$ алкілу-, $-(C_2-C_6)$ алкінілу-, $-(C_2-C_6)$ алкенілу-, $-(C_3-C_7)$ циклоалкілу-, $-(C_3-C_6)$ циклоалкенілу-, $-(C_1-C_6)$ галогеналкілу-, $-(C_1-C_6)$ цианоалкілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $O-(C_0-C_6)$ алкілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $O-(C_2-C_6)$ алкінілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $O-(C_2-C_6)$ алкенілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $O-(C_3-C_7)$ циклоалкілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $O-(C_4-C_{10})$ алкілциклоалкілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $C(=O)-(C_0-C_6)$ алкілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $C(=O)-(C_2-C_6)$ алкінілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $C(=O)-(C_2-C_6)$ алкенілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $C(=O)-(C_3-C_7)$ алкілциклоалкілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $C(=O)-(C_4-C_{10})$ циклоалкілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $C(=O)O-(C_0-C_6)$ алкінілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $C(=O)O-(C_2-C_6)$ алкінілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $C(=O)O-(C_2-C_6)$ алкенілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $C(=O)O-(C_3-C_7)$ циклоалкілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $C(=O)O-(C_4-C_{10})$ алкілциклоалкілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $C(=O)O-(C_3-C_7)$ циклоалкілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $C(=O)NR_{11}-(C_0-C_6)$ алкілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $C(=O)NR_{11}-(C_2-C_6)$ алкінілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $C(=O)NR_{11}-(C_2-C_6)$ алкенілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $C(=O)NR_{11}-(C_3-C_7)$ циклоалкілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $C(=O)NR_{11}-(C_4-C_{10})$ алкілциклоалкілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $S-(C_2-C_6)$ алкінілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $S-(C_2-C_6)$ алкенілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $S-(C_3-C_7)$ циклоалкілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $S-(C_4-C_{10})$ алкілциклоалкілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $S(O)-(C_0-C_6)$ алкілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $O-(C_2-C_6)$ алкінілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $S(O)-(C_2-C_6)$ алкенілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $S(O)-(C_3-C_7)$ циклоалкілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $S(O)-(C_4-C_{10})$ алкілциклоалкілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $S(O)_2-(C_2-C_6)$ алкінілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $S(O)_2-(C_2-C_6)$ алкенілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $S(O)_2-(C_3-C_7)$ циклоалкілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $S(O)_2-(C_4-C_{10})$ алкілциклоалкілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $S(O)_2NR_{11}-(C_0-C_6)$ алкілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $S(O)_2NR_{11}-(C_2-C_6)$ алкінілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $S(O)_2NR_{11}-(C_2-C_6)$ алкенілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $S(O)_2NR_{11}-(C_3-C_7)$ циклоалкілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $S(O)_2NR_{11}-(C_4-C_{10})$ алкілциклоалкілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $NR_{11}-(C_0-C_6)$ алкілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $NR_{11}-(C_2-C_6)$ алкінілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $NR_{11}-(C_2-C_6)$ алкенілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $NR_{11}-(C_3-C_7)$ циклоалкілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $NR_{11}-(C_4-C_{10})$ алкілциклоалкілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $NR_{11}C(=O)-(C_3-C_7)$ циклоалкілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $NR_{11}C(=O)-(C_4-C_{10})$ алкілциклоалкілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $NR_{12}C(=O)NR_{11}-(C_0-C_6)$ алкілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $NR_{12}C(=O)NR_{11}-(C_2-C_6)$ алкінілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $NR_{12}C(=O)NR_{11}-(C_2-C_6)$ алкенілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $NR_{12}C(=O)NR_{11}-(C_3-C_7)$ циклоалкілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $NR_{12}C(=O)NR_{11}-(C_4-C_{10})$ алкілциклоалкілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $NR_{11}S(O)_2-(C_2-C_6)$ алкінілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл-

$NR_{11}S(O)_2-(C_2-C_6)$ алкенілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $NR_{11}S(O)_2-(C_3-C_7)$ циклоалкілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $NR_{11}S(O)_2-(C_4-C_{10})$ алкілциклоалкілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $NR_{12}C(=S)NR_{11}-(C_0-C_6)$ алкілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $NR_{12}C(=S)NR_{11}-(C_2-C_6)$ алкінілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $NR_{12}C(=S)NR_{11}-(C_2-C_6)$ алкенілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $NR_{12}C(=S)NR_{11}-(C_3-C_7)$ циклоалкілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $NR_{12}C(=S)NR_{11}-(C_4-C_{10})$ алкілциклоалкілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $OC(=O)-(C_0-C_6)$ алкілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $OC(=O)-(C_2-C_6)$ алкінілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $OC(=O)-(C_2-C_6)$ алкенілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $OC(=O)-(C_4-C_{10})$ алкілциклоалкілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $OC(=O)-(C_3-C_7)$ циклоалкілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $OC(=O)NR_{11}-(C_0-C_6)$ алкілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $OC(=O)NR_{11}-(C_2-C_6)$ алкінілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $OC(=O)NR_{11}-(C_2-C_6)$ алкенілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $OC(=O)NR_{11}-(C_4-C_{10})$ алкілциклоалкілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $OC(=O)NR_{11}-(C_3-C_7)$ циклоалкілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $NR_{11}C(=O)O-(C_2-C_6)$ алкінілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $NR_{11}C(=O)O-(C_2-C_6)$ алкенілу-, $-(C_0-C_6)$ алкіл- $NR_{11}C(=O)O-(C_3-C_7)$ циклоалкілу- або $-(C_0-C_6)$ алкіл- $NR_{11}C(=O)O-(C_4-C_{10})$ алкілциклоалкілу-;

Х й Y не можуть одночасно являти собою хімічний зв'язок;

R_{11} й R_{12} незалежно один від одного являють собою водень, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_3-C_6)$ циклоалкіл, $-(C_3-C_7)$ циклоалкілалкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, галоген- $-(C_1-C_6)$ алкіл, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил; кожний з яких, можливо, заміщений 1-5 незалежними замісниками: галоген, -CN, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-O(C_0-C_6)$ алкіл, $-O(C_3-C_7)$ циклоалкілалкіл, $-O(арил)$, $-O(гетероарил)$, $-N((C_0-C_6)алкіл)((C_0-C_6)алкіл)$, $-N((C_0-C_6)алкіл)((C_3-C_7)циклоалкіл)$ або $-N((C_0-C_6)алкіл)(арил)$;

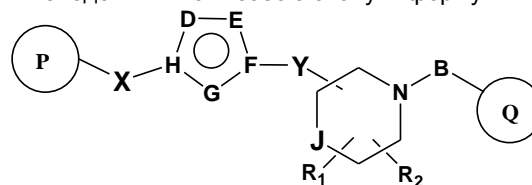
J являє собою одинарний зв'язок, $-C(R_{13})(R_{14})-$, $-O-$, $-N(R_{13})-$ або $-S-$;

R_{13} , R_{14} незалежно один від одного являють собою водень, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_3-C_6)$ циклоалкіл, $-(C_3-C_7)$ циклоалкілалкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, галоген- $-(C_1-C_6)$ алкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил; кожний з яких, можливо, заміщений 1-5 незалежними замісниками: галоген, -CN, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-O(C_0-C_6)$ алкіл, $-O(C_3-C_7)$ циклоалкілалкіл, $-O(арил)$, $-O(гетероарил)$, $-N((C_0-C_6)алкіл)((C_0-C_6)алкіл)$, $-N((C_0-C_6)алкіл)((C_3-C_7)циклоалкіл)$ або $-N((C_0-C_6)алкіл)(арил)$;

Будь-який N може бути N-оксид;

Даний винахід включає обидва можливих стереоізомери, а також включає як рацемічні сполуки, так й індивідуальні енантіомери.

Особливо переважні сполуки згідно із даним винаходом являють собою сполуки формули I-B

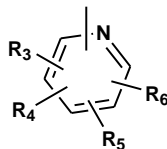
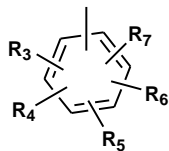


I-B

Або фармацевтично прийнятні солі, гідрати або сольвати зазначених сполук.

У яких

R_1 й R_2 являють собою незалежно один від одного водень, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, арилалкіл, гетероарилалкіл, гідроксил, аміногрупу, аміноалкіл, гідроксисалкіл, $-(C_1-C_6)$ алкоксил, або R_1 й R_2 разом можуть утворювати



R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , і R_7 незалежно один від одного являють собою наступні замісники: водень, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_3-C_6)$ циклоалкіл, $-(C_3-C_7)$ циклоалкілалкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, галоген- (C_1-C_6) алкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл, арил, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(=NR_{10})NR_8R_9$, $-N(=NR_{10})NR_8R_9$, $-NR_8COR_9$, $-NR_8CO_2R_9$, $-NR_8SO_2R_9$, $-NR_{10}CONR_8R_9$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NR_8R_9$, $-C(=O)R_8$, $-COOR_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=NR_8)R_9$, або $-C(=NOR_8)R_9$; при цьому, можливо, два замісники разом з перебуваючими між ними атомами утворюють біциклічне гетероциклоалкільне, арильне або гетероарильне кільце; причому кожне кільце, можливо, додатково заміщене 1-5 групами, незалежно обраними серед наступних: галоген, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-O-(C_0-C_6)$ алкіл, $-O-(C_3-C_7)$ циклоалкілалкіл, $-O(арил)$, $-O(гетероарил)$, $-O-(C_1-C_3)$ алкіларил, $-O-(C_1-C_3)$ алкілгетероарил, $-N((C_0-C_6)алкіл)((C_0-C_3)алкіларил)$ або $-N((C_0-C_6)алкіл)((C_0-C_3)алкілгетероарил)$;

R_8 , R_9 , R_{10} кожен незалежно один від одного являє собою: водень, (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл, (C_3-C_7) циклоалкілалкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, галоген- (C_1-C_6) алкіл, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил; кожний з яких, можливо, заміщений 1-5 незалежними замісниками: галоген, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-O-(C_0-C_6)$ алкіл, $-O-(C_3-C_7)$ циклоалкілалкіл, $-O(арил)$, $-O(гетероарил)$, $-N((C_0-C_6)алкіл)_2$, $-N((C_0-C_6)алкіл)((C_3-C_7)циклоалкіл)$ або $-N((C_0-C_6)алкіл)(арил)$;

D , E , F , G й H в R й Q незалежно один від одного являють собою $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ або $-S-$;

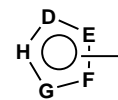
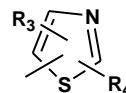
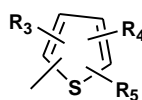
V являє собою одинарний зв'язок, $-C(=O)-(C_0-C_2)алкіл-$, $-C(=O)-(C_2-C_6)алкеніл-$, $-C(=O)-(C_2-C_6)алкініл-$, $-C(=O)-O-$, $-C(=O)NR_8-(C_0-C_2)алкіл-$, $-C(=NR_8)NR_9-S(=O)-(C_0-C_2)алкіл-$, $-S(=O)_2-(C_0-C_2)алкіл-$, $-S(=O)_2NR_8-(C_0-C_2)алкіл-$, $C(=NR_8)-(C_0-C_2)алкіл-$, $-C(=NOR_8)-(C_0-C_2)алкіл-$ або $-C(=NOR_8)NR_9-(C_0-C_2)алкіл-$;

R_8 й R_9 , незалежно один від одного являють собою групи, визначені вище;

X й Y незалежно один від одного вибирають серед: хімічного зв'язку, $-NR_{11}C(=O)O-$, можливо, заміщеного $-(C_1-C_6)алкіл-$, $-(C_2-C_6)алкініл-$, $-(C_2-C_6)алкеніл-$, $-(C_3-C_7)циклоалкіл-$, $-(C_3-C_6)циклоалкеніл-$, $-(C_1-C_6)галогеналкіл-$, $-(C_1-C_6)цианоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-O-(C_0-C_6)алкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-O-(C_2-C_6)алкініл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-O-(C_2-$

$(C_3-C_7)циклоалкільне$ кільце, карбонільний зв'язок $C=O$ або вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок;

R й Q вибирають незалежно один від одного, і кожний з них позначає циклоалкільну, гетероциклоалкільну, арильну або гетероарильну групу формули



$C_6)алкеніл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-O-(C_3-C_7)циклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-O-(C_4-C_{10})алкілциклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)-(C_0-C_6)алкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)-(C_2-C_6)алкініл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)-(C_2-C_6)алкеніл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)-(C_3-C_7)алкілциклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)-(C_4-C_{10})циклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)O-(C_0-C_6)алкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)O-(C_2-C_6)алкініл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)O-(C_2-C_6)алкеніл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)O-(C_3-C_7)алкілциклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)O-(C_4-C_{10})алкілциклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)NR_{11}-(C_0-C_6)алкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)NR_{11}-(C_2-C_6)алкініл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)NR_{11}-(C_2-C_6)алкеніл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)NR_{11}-(C_3-C_7)циклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)NR_{11}-(C_4-C_{10})алкілциклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S-(C_2-C_6)алкініл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S-(C_2-C_6)алкеніл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S-(C_3-C_7)циклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S-(C_4-C_{10})алкілциклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S(O)-(C_0-C_6)алкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-O-(C_2-C_6)алкініл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S(O)-(C_2-C_6)алкеніл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S(O)-(C_3-C_7)циклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S(O)-(C_4-C_{10})алкілциклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S(O)_2-(C_0-C_6)алкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S(O)_2-(C_2-C_6)алкініл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S(O)_2-(C_2-C_6)алкеніл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S(O)_2-(C_3-C_7)циклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S(O)_2-(C_4-C_{10})алкілциклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S(O)_2NR_{11}-(C_0-C_6)алкілі-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S(O)_2NR_{11}-(C_2-C_6)алкініл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S(O)_2NR_{11}-(C_2-C_6)алкеніл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S(O)_2NR_{11}-(C_3-C_7)циклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S(O)_2NR_{11}-(C_4-C_{10})алкілциклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}-(C_0-C_6)алкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}-(C_2-C_6)алкініл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}-(C_2-C_6)алкеніл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}-(C_3-C_7)циклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}-(C_4-C_{10})алкілциклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}C(=O)-(C_2-C_6)алкеніл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}C(=O)-(C_2-C_6)алкініл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}C(=O)-(C_3-C_7)циклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}C(=O)-(C_4-C_{10})алкілциклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{12}C(=O)NR_{11}-(C_0-C_6)алкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{12}C(=O)NR_{11}-(C_2-C_6)алкініл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{12}C(=O)NR_{11}-(C_2-C_6)алкеніл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{12}C(=O)NR_{11}-(C_3-C_7)циклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{12}C(=O)NR_{11}-(C_4-C_{10})алкілциклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}S(O)_2-(C_0-C_6)алкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}S(O)_2-(C_2-C_6)алкініл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}S(O)_2-(C_2-C_6)алкеніл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}S(O)_2-(C_3-C_7)циклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}S(O)_2-(C_4-C_{10})алкілциклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-$

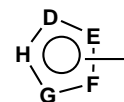
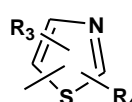
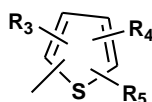
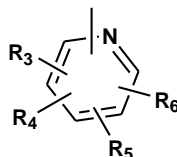
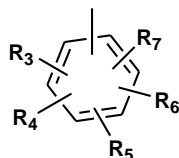
NR₁₂C(=S)NR₁₁-(C₀-C₆)алкілу-, -(C₀-C₆)алкіл-
 NR₁₂C(=S)NR₁₁-(C₂-C₆)алкінілу-, -(C₀-C₆)алкіл-
 NR₁₂C(=S)NR₁₁-(C₂-C₆)алкенілу-, -(C₀-C₆)алкіл-
 NR₁₂C(=S)NR₁₁-(C₃-C₇)циклоалкілу-, -(C₀-C₆)алкіл-
 NR₁₂C(=S)NR₁₁-(C₄-C₁₀)алкілциклоалкілу-, -(C₀-
 C₆)алкіл-OC(=O)-(C₀-C₆)алкілу-, -(C₀-C₆)алкіл-
 OC(=O)-(C₂-C₆)алкінілу-, -(C₀-C₆)алкіл-OC(=O)-(C₂-
 C₆)алкенілу-, -(C₀-C₆)алкіл-OC(=O)-(C₄-
 C₁₀)алкілциклоалкілу-, -(C₀-C₆)алкіл-OC(=O)-(C₃-
 C₇)циклоалкілу-, -(C₀-C₆)алкіл-OC(=O)NR₁₁-(C₀-
 C₆)алкілу-, -(C₀-C₆)алкіл-OC(=O)NR₁₁-(C₂-
 C₆)алкінілу-, -(C₀-C₆)алкіл-OC(=O)NR₁₁-(C₂-
 C₆)алкенілу-, -(C₀-C₆)алкіл-OC(=O)NR₁₁-(C₄-
 C₁₀)алкілциклоалкілу-, -(C₀-C₆)алкіл-OC(=O)NR₁₁-
 (C₃-C₇)циклоалкілу-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁C(=O)O-(C₀-
 C₆)алкілу-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁C(=O)O-(C₂-
 C₆)алкінілу-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁C(=O)O-(C₂-
 C₆)алкенілу-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁C(=O)O-(C₃-
 C₇)циклоалкілу- або -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁C(=O)O-(C₄-
 C₁₀)алкілциклоалкілу-;

X й Y не можуть одночасно являти собою хімічний зв'язок;

R₁₁ й R₁₂ незалежно один від одного являють собою водень, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₃-C₆)циклоалкіл, -(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, галоген-(C₁-C₆)алкіл, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил; кожний з яких, можливо, заміщений 1-5 незалежними замісниками: галоген, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -O(C₀-C₆)алкіл, -O(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -O(арил), -O(гетероарил), -N((C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₆)алкіл), -N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкіл) або -N((C₀-C₆)алкіл)(арил);

J являє собою одинарний зв'язок, -C(R₁₃)(R₁₄)-, -O-, -N(R₁₃)- або -S-;

R₁₃, R₁₄ незалежно один від одного являють собою водень, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₃-C₆)циклоалкіл, -(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-



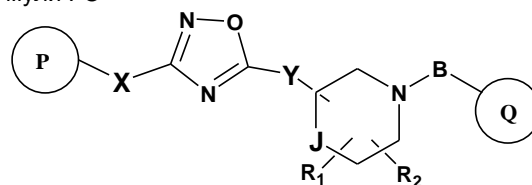
R₃, R₄, R₅, R₆, і R₇ незалежно один від одного являють собою наступні замісники: водень, галоген, -CN, -NO₂, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₃-C₆)циклоалкіл, -(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, галоген-(C₁-C₆)алкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл, арил, -OR₈, -NR₈R₉, -C(=NR₁₀)NR₈R₉, -N(=NR₁₀)NR₈R₉, -NR₈COR₉, -NR₈CO₂R₉, -NR₈SO₂R₉, -NR₁₀CONR₈R₉, -SR₈, -S(=O)R₈, -S(=O)₂R₈, -S(=O)₂NR₈R₉, -C(=O)R₈, -COOR₈, -C(=O)NR₈R₉, -C(=NR₈)R₉, або -C(=NOR₈)R₉; при цьому, можливо, два замісники разом з перебуваючими між ними атомами утворюють біциклічне гетероциклоалкільне, арильне або гетероарильне кільце; причому кожне кільце, можливо, додатково заміщене 1-5 групами, незалежно обраними серед наступних: галоген, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -O-(C₀-C₆)алкіл, -O-(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -O(арил), -O(гетероарил), -O-(C₁-C₃)алкіларил, -O-(C₁-C₃)алкілгетероарил, -N((C₀-

C₆)алкініл, галоген-(C₁-C₆)алкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил; кожний з яких, можливо, заміщений 1-5 незалежними замісниками: галоген, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -O(C₀-C₆)алкіл, -O(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -O(арил), -O(гетероарил), -N((C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₆)алкіл), -N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкіл) або -N((C₀-C₆)алкіл)(арил);

Будь-який N може бути N-оксид;

Даний винахід включає обидва можливих стереоізомери, а також включає як рацемічні сполуки, так й індивідуальні енантіомери.

Більш того, особливо переважні сполуки згідно із даним винаходом являють собою сполуки формули I-C



I-C

Або фармацевтично прийнятні солі, гідрати або солвати зазначених сполук.

У яких

R₁ й R₂ являють собою незалежно один від одного водень, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, арилалкіл, гетероарилалкіл, гідроксил, аміногрупу, аміноалкіл, гідроксиалкіл, -(C₁-C₆)алкоксил, або R₁ й R₂ разом можуть утворювати (C₃-C₇)циклоалкільне кільце, карбонільний зв'язок C=O або вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок;

P й Q вибирають незалежно один від одного, і кожний з них позначає циклоалкільну, гетероциклоалкільну, арильну або гетероарильну групу формули

C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₃)алкіларил) або -N((C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₃)алкілгетероарил);

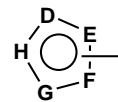
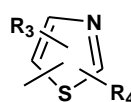
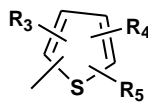
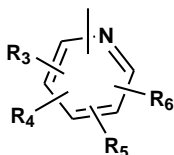
R₈, R₉, R₁₀ кожен незалежно один від одного являє собою: водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл, (C₃-C₇)циклоалкілалкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, галоген-(C₁-C₆)алкіл, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил; кожний з яких, можливо, заміщений 1-5 незалежними замісниками: галоген, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -O-(C₀-C₆)алкіл, -O-(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -O(арил), -O(гетероарил), -N((C₀-C₆)алкіл)₂, -N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкіл) або -N((C₀-C₆)алкіл)(арил);

D, E, F, G й H в P й Q незалежно один від одного являють собою -C(R₃)=, -C(R₃)=C(R₄)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R₃)- або -S-;

В являє собою одинарний зв'язок, -C(=O)-(C₀-C₂)алкіл-, -C(=O)-(C₂-C₆)алкеніл-, -C(=O)-(C₂-C₆)алкініл-, -C(=O)-O-, -C(=O)NR₈-(C₀-C₂)алкіл-, -

Або фармацевтично прийнятними солями, гідратами або сольватами зазначених сполук.

лоалкілну, арильну або гетероарильну групу формули

[illegible]

C₇)циклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-OC(=O)NR₁₁-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-OC(=O)NR₁₁-(C₂-C₆)алкініл-, -(C₀-C₆)алкіл-OC(=O)NR₁₁-(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₀-C₆)алкіл-OC(=O)NR₁₁-(C₄-C₁₀)алкілциклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-OC(=O)NR₁₁-(C₃-C₇)циклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁C(=O)O-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁C(=O)O-(C₂-C₆)алкініл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁C(=O)O-(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁C(=O)O-(C₃-C₇)циклоалкіл- або -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁C(=O)O-(C₄-C₁₀)алкілциклоалкіл-;

R₁₁ й R₁₂ незалежно один від одного являють собою водень, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₃-C₆)циклоалкіл, -(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, галоген-(C₁-C₆)алкіл, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил; кожний з яких, можливо, заміщений 1-5 незалежними замісниками: галоген, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -O(C₀-C₆)алкіл, -O(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -O(арил), -O(гетероарил), -N((C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₆)алкіл), -N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкіл) або -N((C₀-C₆)алкіл)(арил);

J являє собою одинарний зв'язок, -C(R₁₃)(R₁₄)-, -O-, -N(R₁₃)- або -S-;

R₁₃, R₁₄ незалежно один від одного являють собою водень, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₃-C₆)циклоалкіл, -(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, галоген-(C₁-C₆)алкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил; кожний з яких, можливо, заміщений 1-5 незалежними замісниками: галоген, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -O(C₀-C₆)алкіл, -O(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -O(арил), -O(гетероарил), -N((C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₆)алкіл), -N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкіл) або -N((C₀-C₆)алкіл)(арил);

Будь-який N може бути N-оксид;

Даний винахід включає обидва можливих стереоізомери, а також включає як рацемічні сполуки, так й індивідуальні енантіомери.

Ще з однієї точки зору, сполуки згідно із даним винаходом представлено сполуками формули (I-D), або фармацевтично прийнятними солями, гідратами або сольватами зазначених сполук.

У яких

X являє собою можливо, заміщений -(C₁-C₆)алкіл-, -(C₂-C₆)алкініл-, -(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₃-C₇)циклоалкіл-, -(C₃-C₈)циклоалкеніл-, -(C₁-C₆)галогеналкіл-, -(C₁-C₆)цианоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-O-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-O-(C₂-C₆)алкініл-, -(C₀-C₆)алкіл-O-(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₀-C₆)алкіл-O-(C₃-C₇)циклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-O-(C₄-C₁₀)алкілциклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-C(=O)-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-C(=O)-(C₂-C₆)алкініл-, -(C₀-C₆)алкіл-C(=O)-(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₀-C₆)алкіл-C(=O)-(C₃-C₇)алкілциклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-C(=O)-(C₄-C₁₀)циклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-S-(C₀-

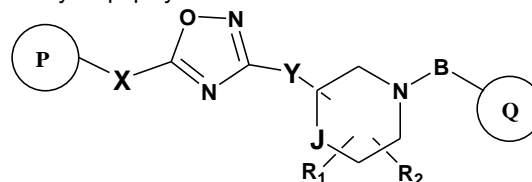
C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-S-(C₂-C₆)алкініл-, -(C₀-C₆)алкіл-S-(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₀-C₆)алкіл-S-(C₃-C₇)циклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-S-(C₄-C₁₀)алкілциклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-S(O)-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-O-(C₂-C₆)алкініл-, -(C₀-C₆)алкіл-S(O)-(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₀-C₆)алкіл-S(O)-(C₃-C₇)циклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-S(O)-(C₄-C₁₀)алкілциклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-S(O)₂-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-S(O)₂-(C₂-C₆)алкініл-, -(C₀-C₆)алкіл-S(O)₂-(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₀-C₆)алкіл-S(O)₂-(C₃-C₇)циклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-S(O)₂-(C₄-C₁₀)алкілциклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁-(C₂-C₆)алкініл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁-(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁-(C₃-C₇)циклоалкіл- або -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁-(C₄-C₁₀)алкілциклоалкіл-;

R₁₁ являє собою водень, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₃-C₆)циклоалкіл, -(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, галоген-(C₁-C₆)алкіл, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил; кожний з яких, можливо, заміщений 1-5 незалежними замісниками: галоген, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -O(C₀-C₆)алкіл, -O(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -O(арил), -O(гетероарил), -N((C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₆)алкіл), -N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкіл) або -N((C₀-C₆)алкіл)(арил);

Будь-який N може бути N-оксид;

Даний винахід включає обидва можливих стереоізомери, а також включає як рацемічні сполуки, так й індивідуальні енантіомери.

Інший аспект даного винаходу становлять сполуки формули II-A



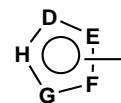
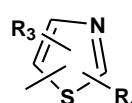
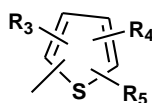
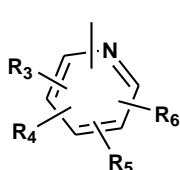
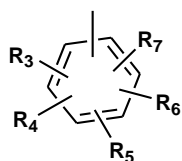
II-A

Або фармацевтично прийнятні солі, гідрати або сольвати зазначених сполук.

У яких

R₁ й R₂ являють собою незалежно один від одного водень, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, арилалкіл, гетероарилалкіл, гідроксил, аміногрупу, аміноалкіл, гідроксисалкіл, -(C₁-C₆)алкоксил, або R₁ й R₂ разом можуть утворювати (C₃-C₇)циклоалкільне кільце, карбонільний зв'язок C=O або вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок;

P й Q вибирають незалежно один від одного, і кожний з них позначає циклоалкілну, гетероциклоалкілну, арильну або гетероарильну групу формули



R₃, R₄, R₅, R₆, і R₇ незалежно один від одного являють собою наступні замісники: водень, гало-

ген, -CN, -NO₂, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₃-C₆)циклоалкіл, -(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-

R₁₁ й R₁₂ незалежно один від одного являють собою водень, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₃-C₆)циклоалкіл, (C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, галоген-(C₁-C₆)алкіл, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил; кожний з яких, можливо, заміщений 1-5 незалежними замісниками: галоген, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -O(C₀-C₆)алкіл, -O(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -O(арил), -O(гетероарил), -N((C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₆)алкіл), -N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкіл) або -N((C₀-

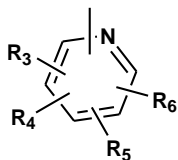
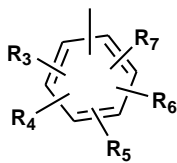
C₆)алкіл)(арил);

Я являє собою одинарний зв'язок, -C(R₁₃)(R₁₄)-, -O-, -N(R₁₃)- або -S-;

R₁₃, R₁₄ незалежно один від одного являють собою водень, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₃-C₆)циклоалкіл, -(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, галоген-(C₁-C₆)алкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил; кожний з яких, можливо, заміщений 1-5 незалежними замісниками: галоген, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -O(C₀-C₆)алкіл, -O(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -O(арил), -O(гетероарил), -N((C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₆)алкіл), -N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкіл) або -N((C₀-C₆)алкіл)(арил);

Будь-який N може бути N-оксид;

Даний винахід включає обидва можливих стереоізомери, а також включає як рацемічні сполуки, так й індивідуальні енантіомери.



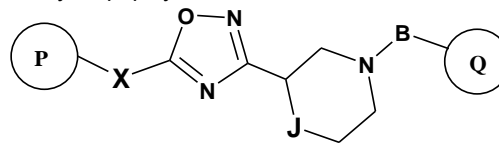
R₃, R₄, R₅, R₆, і R₇ незалежно один від одного являють собою наступні замісники: водень, галоген, -CN, -NO₂, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₃-C₆)циклоалкіл, -(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, галоген-(C₁-C₆)алкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл, арил, -OR₈, -NR₈R₉, -C(=NR₁₀)NR₈R₉, -N(=NR₁₀)NR₈R₉, -NR₈COR₉, -NR₈CO₂R₉, -NR₈SO₂R₉, -NR₁₀CONR₈R₉, -SR₈, -S(=O)R₈, -S(=O)₂R₈, -S(=O)₂NR₈R₉, -C(=O)R₈, -COOR₈, -C(=O)NR₈R₉, -C(=NR₈)R₉, або -C(=NOR₈)R₉; при цьому, можливо, два замісники разом з перебуваючими між ними атомами утворюють біциклічне гетероциклоалкільне, арильне або гетероарильне кільце; причому кожне кільце, можливо, додатково заміщене 1-5 групами, незалежно обраними серед наступних: галоген, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -O-(C₀-C₆)алкіл, -O-(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -O(арил), -O(гетероарил), -O-(C₁-C₃)алкіларил, -O-(C₁-C₃)алкілгетероарил, -N((-C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₃)алкіларил) або -N((C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₃)алкілгетероарил);

R₈, R₉, R₁₀ кожен незалежно один від одного являє собою: водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл, (C₃-C₇)циклоалкілалкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, галоген-(C₁-C₆)алкіл, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил; кожний з яких, можливо, заміщений 1-5 незалежними замісниками: галоген, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -O-(C₀-C₆)алкіл, -O-(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -O(арил), -O(гетероарил), -N((C₀-C₆)алкіл)₂, -N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкіл) або -N((C₀-C₆)алкіл)(арил);

D, E, F, G й H в P й Q незалежно один від одного являють собою -C(R₃)=, -C(R₃)=C(R₄)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R₃)- або -S-;

В являє собою одинарний зв'язок, -C(=O)-(C₀-C₂)алкіл-, -C(=O)-(C₂-C₆)алкеніл-, -C(=O)-(C₂-C₆)алкініл-, -C(=O)-O-, -C(=O)NR₈-(C₀-C₂)алкіл-, -C(=NR₈)NR₉-S(=O)-(C₀-C₂)алкіл-, -S(=O)₂-(C₀-

Варіант реалізації даного винаходу включає сполуки формули II-B

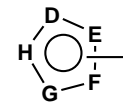
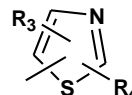
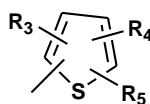


II-B

Або фармацевтично прийнятні солі, гідрати або сольвати зазначених сполук.

У яких

P й Q вибирають незалежно один від одного, і кожний з них позначає циклоалкілну, гетероциклоалкілну, арильну або гетероарильну групу формули



C₂)алкіл-, -S(=O)₂NR₈-(C₀-C₂)алкіл-, C(=NR₈)-(C₀-C₂)алкіл-, -C(=NOR₈)-(C₀-C₂)алкіл- або -C(=NOR₈)NR₉-(C₀-C₂)алкіл-;

R₈ й R₉, незалежно один від одного являють собою групи, визначені вище;

X являє собою -NR₁₁C(=O)O-, можливо, заміщений -(C₁-C₆)алкіл-, -(C₂-C₆)алкініл-, -(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₃-C₇)циклоалкіл-, -(C₃-C₈)циклоалкеніл-, -(C₁-C₆)галогеналкіл-, -(C₁-C₆)цианоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-O-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-O-(C₂-C₆)алкініл-, -(C₀-C₆)алкіл-O-(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₀-C₆)алкіл-O-(C₃-C₇)циклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-O-(C₄-C₁₀)алкілциклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-C(=O)-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-C(=O)-(C₂-C₆)алкініл-, -(C₀-C₆)алкіл-C(=O)-(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₀-C₆)алкіл-C(=O)-(C₃-C₇)алкілциклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-C(=O)-(C₄-C₁₀)циклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-C(=O)O-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-C(=O)O-(C₂-C₆)алкініл-, -(C₀-C₆)алкіл-C(=O)O-(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₀-C₆)алкіл-C(=O)O-(C₃-C₇)циклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-C(=O)O-(C₄-C₁₀)алкілциклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-C(=O)NR₁₁-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-C(=O)NR₁₁-(C₂-C₆)алкініл-, -(C₀-C₆)алкіл-C(=O)NR₁₁-(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₀-C₆)алкіл-C(=O)NR₁₁-(C₃-C₇)циклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-C(=O)NR₁₁-(C₄-C₁₀)алкілциклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-S-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-S-(C₂-C₆)алкініл-, -(C₀-C₆)алкіл-S-(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₀-C₆)алкіл-S-(C₃-C₇)циклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-S-(C₄-C₁₀)алкілциклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-S(O)-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-O-(C₂-C₆)алкініл-, -(C₀-C₆)алкіл-S(O)-(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₀-C₆)алкіл-S(O)-(C₃-C₇)циклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-S(O)-(C₄-C₁₀)алкілциклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-S(O)₂-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-S(O)₂-(C₂-C₆)алкініл-, -(C₀-C₆)алкіл-S(O)₂-(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₀-C₆)алкіл-S(O)₂-(C₃-C₇)циклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-S(O)₂-(C₄-C₁₀)алкілциклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-S(O)₂NR₁₁-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-S(O)₂NR₁₁-(C₂-C₆)алкініл-, -

(C₀-C₆)алкіл-S(O)₂NR₁₁-(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₀-C₆)алкіл-S(O)₂NR₁₁-(C₃-C₇)циклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-S(O)₂NR₁₁-(C₄-C₁₀)алкілциклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁-(C₂-C₆)алкініл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁-(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁-(C₃-C₇)циклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁-(C₄-C₁₀)алкілциклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁C(=O)-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁C(=O)-(C₂-C₆)алкініл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁C(=O)-(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁C(=O)-(C₃-C₇)циклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁C(=O)-(C₄-C₁₀)алкілциклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₂C(=O)NR₁₁-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₂C(=O)NR₁₁-(C₂-C₆)алкініл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₂C(=O)NR₁₁-(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₂C(=O)NR₁₁-(C₃-C₇)циклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₂C(=O)NR₁₁-(C₄-C₁₀)алкілциклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁S(O)₂-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁S(O)₂-(C₂-C₆)алкініл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁S(O)₂-(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁S(O)₂-(C₃-C₇)циклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁S(O)₂-(C₄-C₁₀)алкілциклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₂C(=S)NR₁₁-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₂C(=S)NR₁₁-(C₂-C₆)алкініл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₂C(=S)NR₁₁-(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₂C(=S)NR₁₁-(C₃-C₇)циклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₂C(=S)NR₁₁-(C₄-C₁₀)алкілциклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-OC(=O)-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-OC(=O)-(C₂-C₆)алкініл-, -(C₀-C₆)алкіл-OC(=O)-(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₀-C₆)алкіл-OC(=O)-(C₃-C₇)циклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-OC(=O)-(C₄-C₁₀)алкілциклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-OC(=O)NR₁₁-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-OC(=O)NR₁₁-(C₂-C₆)алкініл-, -(C₀-C₆)алкіл-OC(=O)NR₁₁-(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₀-C₆)алкіл-OC(=O)NR₁₁-(C₃-C₇)циклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-OC(=O)NR₁₁-(C₄-C₁₀)алкілциклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-OC(=O)NR₁₁-(C₃-C₇)циклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁C(=O)O-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁C(=O)O-(C₂-C₆)алкініл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁C(=O)O-(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁C(=O)O-(C₃-C₇)циклоалкіл- або -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁C(=O)O-(C₄-C₁₀)алкілциклоалкіл-;

R₁₁ й R₁₂ незалежно один від одного являють собою водень, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₃-C₆)циклоалкіл, -(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, галоген-(C₁-C₆)алкіл, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил; кожний з яких, можливо, заміщений 1-5 незалежними замісниками: галоген, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -O(C₀-C₆)алкіл, -O(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -O(арил), -O(гетероарил), -N((C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₆)алкіл), -N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкіл) або -N((C₀-C₆)алкіл)(арил);

J являє собою одинарний зв'язок, -C(R₁₃)(R₁₄)-, -O-, -N(R₁₃)- або -S-;

R₁₃, R₁₄ незалежно один від одного являють собою водень, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₃-C₆)циклоалкіл, -(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, галоген-(C₁-C₆)алкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил; кожний з яких, можливо, заміщений 1-5 незалежними замісниками: галоген, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -O(C₀-C₆)алкіл, -O(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -O(арил), -O(гетероарил), -N((C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₆)алкіл), -N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкіл) або -N((C₀-C₆)алкіл)(арил);

Будь-який N може бути N-оксид;

Даний винахід включає обидва можливих стереоізомери, а також включає як рацемічні сполуки, так й індивідуальні енантіомери.

Варіант реалізації даного винаходу включає сполуки формули II-B

У яких

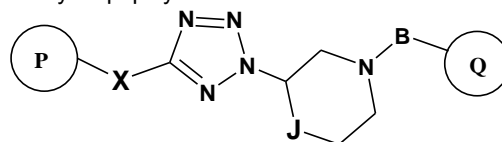
X являє собою можливо, заміщений -(C₁-C₆)алкіл-, -(C₂-C₆)алкініл-, -(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₃-C₇)циклоалкіл-, -(C₃-C₈)циклоалкеніл-, -(C₁-C₆)галогеналкіл-, -(C₁-C₆)цианоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-O-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-O-(C₂-C₆)алкініл-, -(C₀-C₆)алкіл-O-(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₀-C₆)алкіл-O-(C₃-C₇)циклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-O-(C₄-C₁₀)алкілциклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-C(=O)-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-C(=O)-(C₂-C₆)алкініл-, -(C₀-C₆)алкіл-C(=O)-(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₀-C₆)алкіл-C(=O)-(C₃-C₇)алкілциклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-C(=O)-(C₄-C₁₀)циклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-S-(C₂-C₆)алкініл-, -(C₀-C₆)алкіл-S-(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₀-C₆)алкіл-S-(C₃-C₇)циклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-S-(C₄-C₁₀)алкілциклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-S(O)-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-O-(C₂-C₆)алкініл-, -(C₀-C₆)алкіл-S(O)-(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₀-C₆)алкіл-S(O)-(C₃-C₇)циклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-S(O)-(C₄-C₁₀)алкілциклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-S(O)₂-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-S(O)₂-(C₂-C₆)алкініл-, -(C₀-C₆)алкіл-S(O)₂-(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₀-C₆)алкіл-S(O)₂-(C₃-C₇)циклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-S(O)₂-(C₄-C₁₀)алкілциклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁-(C₂-C₆)алкініл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁-(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁-(C₃-C₇)циклоалкіл- або -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁-(C₄-C₁₀)алкілциклоалкіл-;

R₁₁ являє собою водень, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₃-C₆)циклоалкіл, -(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, галоген-(C₁-C₆)алкіл, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил; кожний з яких, можливо, заміщений 1-5 незалежними замісниками: галоген, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -O(C₀-C₆)алкіл, -O(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -O(арил), -O(гетероарил), -N((C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₆)алкіл), -N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкіл) або -N((C₀-C₆)алкіл)(арил);

Будь-який N може бути N-оксид;

Даний винахід включає обидва можливих стереоізомери, а також включає як рацемічні сполуки, так й індивідуальні енантіомери.

Варіант реалізації даного винаходу включає сполуки формули III-A

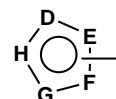
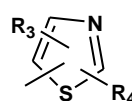
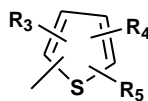
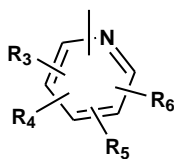
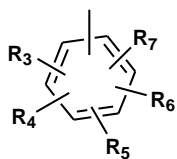


III-A

Або фармацевтично прийнятними солями, гідратами або сольватами зазначених сполук.

У яких

P й Q вибирають незалежно один від одного, і кожний з них позначає циклоалкілну, гетероциклоалкілну, арильну або гетероарильну групу формули



$R_3, R_4, R_5, R_6, \text{ і } R_7$ незалежно один від одного являють собою наступні замісники: водень, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл, $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ циклоалкіл, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ циклоалкілалкіл, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкеніл, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкініл, галоген- (C_1-C_6) алкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл, арил, $-\text{OR}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{NR}_{10})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{N}(=\text{NR}_{10})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{COR}_9$, $-\text{NR}_8\text{CO}_2\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{SO}_2\text{R}_9$, $-\text{NR}_{10}\text{CONR}_8\text{R}_9$, $-\text{SR}_8$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_8$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_8$, $-\text{COOR}_8$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{NR}_8)\text{R}_9$, або $-\text{C}(=\text{NOR}_8)\text{R}_9$; при цьому, можливо, два замісники разом з перебуваючими між ними атомами утворюють біциклічне гетероциклоалкільне, арильне або гетероарильне кільце; причому кожне кільце, можливо, додатково заміщене 1-5 групами, незалежно обраними серед наступних: галоген, $-\text{CN}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл, $-\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ алкіл, $-\text{O}-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ циклоалкілалкіл, $-\text{O}(\text{арил})$, $-\text{O}(\text{гетероарил})$, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ алкіларил, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ алкілгетероарил, $-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_6)\text{алкіл})((\text{C}_0-\text{C}_3)\text{алкіларил})$ або $-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_6)\text{алкіл})((\text{C}_0-\text{C}_3)\text{алкілгетероарил})$;

R_8, R_9, R_{10} кожен незалежно один від одного являє собою: водень, (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл, (C_3-C_7) циклоалкілалкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, галоген- (C_1-C_6) алкіл, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил; кожний з яких, можливо, заміщений 1-5 незалежними замісниками: галоген, $-\text{CN}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл, $-\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ алкіл, $-\text{O}-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ циклоалкілалкіл, $-\text{O}(\text{арил})$, $-\text{O}(\text{гетероарил})$, $-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_6)\text{алкіл})_2$, $-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_6)\text{алкіл})((\text{C}_3-\text{C}_7)\text{циклоалкіл})$ або $-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_6)\text{алкіл})(\text{арил})$;

D, E, F, G й H в P й Q незалежно один від одного являють собою $-\text{C}(\text{R}_3)=$, $-\text{C}(\text{R}_3)=\text{C}(\text{R}_4)-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{S})-$, $-\text{O}-$, $-\text{N}=$, $-\text{N}(\text{R}_3)-$ або $-\text{S}-$;

V являє собою одинарний зв'язок, $-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_0-\text{C}_2)$ алкіл-, $-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкеніл-, $-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкініл-, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8-(\text{C}_0-\text{C}_2)$ алкіл-, $-\text{C}(=\text{NR}_8)\text{NR}_9-\text{S}(=\text{O})-(\text{C}_0-\text{C}_2)$ алкіл-, $-\text{S}(=\text{O})_2-(\text{C}_0-\text{C}_2)$ алкіл-, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_8-(\text{C}_0-\text{C}_2)$ алкіл-, $\text{C}(=\text{NR}_8)-(\text{C}_0-\text{C}_2)$ алкіл-, $-\text{C}(=\text{NOR}_8)-(\text{C}_0-\text{C}_2)$ алкіл- або $-\text{C}(=\text{NOR}_8)\text{NR}_9-(\text{C}_0-\text{C}_2)$ алкіл-;

R_8 й R_9 , незалежно один від одного являють собою групи, визначені вище;

X являє собою можливо, заміщений $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл-, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкініл-, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкеніл-, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ циклоалкіл-, $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ циклоалкеніл-, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ галогеналкіл-, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ цианоалкіл-, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ алкіл- $\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ алкіл-, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ алкіл- $\text{O}-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкініл-, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ алкіл- $\text{O}-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкеніл-, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ алкіл- $\text{O}-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ циклоалкіл-, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ алкіл- $\text{O}-(\text{C}_4-\text{C}_{10})$ алкілциклоалкіл-, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ алкіл- $\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ алкіл-, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ алкіл- $\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкініл-, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ алкіл- $\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкеніл-, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ алкіл- $\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ алкілциклоалкіл-, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ алкіл- $\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_4-\text{C}_{10})$ циклоалкіл-, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ алкіл- $\text{S}-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ алкіл-, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ алкіл- $\text{S}-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкініл-, $-(\text{C}_0-$

$\text{C}_6)$ алкіл- $\text{S}-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкеніл-, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ алкіл- $\text{S}-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ циклоалкіл-, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ алкіл- $\text{S}-(\text{C}_4-\text{C}_{10})$ алкілциклоалкіл-, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ алкіл- $\text{S}(\text{O})-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ алкіл-, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ алкіл- $\text{O}-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкініл-, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ алкіл- $\text{S}(\text{O})-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкеніл-, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ алкіл- $\text{S}(\text{O})-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ циклоалкіл-, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ алкіл- $\text{S}(\text{O})-(\text{C}_4-\text{C}_{10})$ алкілциклоалкіл-, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ алкіл- $\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ алкіл-, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ алкіл- $\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкініл-, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ алкіл- $\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ циклоалкіл-, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ алкіл- $\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_4-\text{C}_{10})$ алкілциклоалкіл-, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ алкіл- $\text{NR}_{11}-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ алкіл-, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ алкіл- $\text{NR}_{11}-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкініл-, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ алкіл- $\text{NR}_{11}-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкеніл-, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ алкіл- $\text{NR}_{11}-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ циклоалкіл- або $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ алкіл- $\text{NR}_{11}-(\text{C}_4-\text{C}_{10})$ алкілциклоалкіл-;

R_{11} й R_{12} незалежно один від одного являють собою водень, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл, $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ циклоалкіл, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ циклоалкілалкіл, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкеніл, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкініл, галоген- (C_1-C_6) алкіл, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил; кожний з яких, можливо, заміщений 1-5 незалежними замісниками: галоген, $-\text{CN}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл, $-\text{O}(\text{C}_0-\text{C}_6)$ алкіл, $-\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ циклоалкілалкіл, $-\text{O}(\text{арил})$, $-\text{O}(\text{гетероарил})$, $-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_6)\text{алкіл})((\text{C}_0-\text{C}_6)\text{алкіл})$, $-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_6)\text{алкіл})((\text{C}_3-\text{C}_7)\text{циклоалкіл})$ або $-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_6)\text{алкіл})(\text{арил})$;

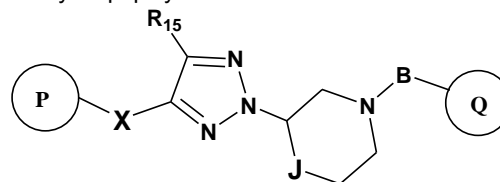
J являє собою одинарний зв'язок, $-\text{C}(\text{R}_{13})(\text{R}_{14})-$, $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}_{13})-$ або $-\text{S}-$;

R_{13}, R_{14} незалежно один від одного являють собою водень, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл, $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ циклоалкіл, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ циклоалкілалкіл, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкеніл, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкініл, галоген- (C_1-C_6) алкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил; кожний з яких, можливо, заміщений 1-5 незалежними замісниками: галоген, $-\text{CN}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл, $-\text{O}(\text{C}_0-\text{C}_6)$ алкіл, $-\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ циклоалкілалкіл, $-\text{O}(\text{арил})$, $-\text{O}(\text{гетероарил})$, $-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_6)\text{алкіл})((\text{C}_0-\text{C}_6)\text{алкіл})$, $-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_6)\text{алкіл})((\text{C}_3-\text{C}_7)\text{циклоалкіл})$ або $-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_6)\text{алкіл})(\text{арил})$;

Будь-який N може бути N -оксид;

Даний винахід включає обидва можливих стереоізомери, а також включає як рацемічні сполуки, так й індивідуальні енантіомери.

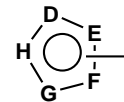
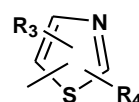
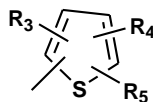
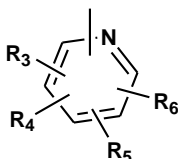
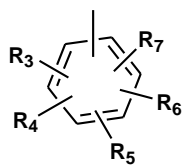
Варіант реалізації даного винаходу включає сполуки формули IV-A



IV-A

Або фармацевтично прийнятними солями, гідратами або сольватами зазначених сполук.

У яких
Р й Q вибирають незалежно один від одного, і
кожний з них позначає циклоалкільну, гетероцик-



R_3, R_4, R_5, R_6 , і R_7 незалежно один від одного являють собою наступні замісники: водень, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_3-C_6)$ циклоалкіл, $-(C_3-C_7)$ циклоалкілалкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, галоген- (C_1-C_6) алкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл, арил, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(=NR_{10})NR_8R_9$, $-N(=NR_{10})NR_8R_9$, $-NR_8COR_9$, $-NR_8CO_2R_9$, $-NR_8SO_2R_9$, $-NR_{10}CONR_8R_9$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NR_8R_9$, $-C(=O)R_8$, $-COOR_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=NR_8)R_9$, або $-C(=NOR_8)R_9$; при цьому, можливо, два замісники разом з перебуваючими між ними атомами утворюють біциклічне гетероциклоалкільне, арильне або гетероарильне кільце; причому кожне кільце, можливо, додатково заміщене 1-5 групами, незалежно обраними серед наступних: галоген, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-O-(C_0-C_6)$ алкіл, $-O-(C_3-C_7)$ циклоалкілалкіл, $-O(арил)$, $-O(гетероарил)$, $-O-(C_1-C_3)$ алкіларил, $-O-(C_1-C_3)$ алкілгетероарил, $-N((C_0-C_6)алкіл)((C_0-C_3)алкіларил)$ або $-N((C_0-C_6)алкіл)((C_0-C_3)алкілгетероарил)$;

R_8, R_9, R_{10} кожен незалежно один від одного являє собою: водень, (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл, (C_3-C_7) циклоалкілалкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, галоген- (C_1-C_6) алкіл, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил; кожний з яких, можливо, заміщений 1-5 незалежними замісниками: галоген, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-O-(C_0-C_6)$ алкіл, $-O-(C_3-C_7)$ циклоалкілалкіл, $-O(арил)$, $-O(гетероарил)$, $-N((C_0-C_6)алкіл)_2$, $-N((C_0-C_6)алкіл)((C_3-C_7)циклоалкіл)$ або $-N((C_0-C_6)алкіл)(арил)$;

D, E, F, G й H в Р й Q незалежно один від одного являють собою $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ або $-S-$;

В являє собою одинарний зв'язок, $-C(=O)-(C_0-C_2)алкіл-$, $-C(=O)-(C_2-C_6)алкеніл-$, $-C(=O)-(C_2-C_6)алкініл-$, $-C(=O)-O-$, $-C(=O)NR_8-(C_0-C_2)алкіл-$, $-C(=NR_8)NR_9-S(=O)-(C_0-C_2)алкіл-$, $-S(=O)_2-(C_0-C_2)алкіл-$, $-S(=O)_2NR_8-(C_0-C_2)алкіл-$, $-C(=NR_8)-(C_0-C_2)алкіл-$, $-C(=NOR_8)-(C_0-C_2)алкіл-$ або $-C(=NOR_8)NR_9-(C_0-C_2)алкіл-$;

R_8 й R_9 , незалежно один від одного являють собою групи, визначені вище;

X являє собою $-NR_{11}C(=O)O-$, можливо, заміщений $-(C_1-C_6)алкіл-$, $-(C_2-C_6)алкініл-$, $-(C_2-C_6)алкеніл-$, $-(C_3-C_7)циклоалкіл-$, $-(C_3-C_6)циклоалкеніл-$, $-(C_1-C_6)галогеналкіл-$, $-(C_1-C_6)цианоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-O-(C_0-C_6)алкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-O-(C_2-C_6)алкініл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-O-(C_2-C_6)алкеніл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-O-(C_3-C_7)циклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-O-(C_4-C_{10})алкілциклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)-(C_0-C_6)алкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)-(C_2-C_6)алкініл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)-(C_2-C_6)алкеніл-$,

лоалкільну, арильну або гетероарильну групу формули

$-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)-(C_3-C_7)алкілциклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)-(C_4-C_{10})циклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)O-(C_0-C_6)алкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)O-(C_2-C_6)алкініл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)O-(C_2-C_6)алкеніл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)O-(C_3-C_7)циклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)O-(C_4-C_{10})алкілциклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)NR_{11}-(C_0-C_6)алкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)NR_{11}-(C_2-C_6)алкініл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)NR_{11}-(C_2-C_6)алкеніл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)NR_{11}-(C_3-C_7)циклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-C(=O)NR_{11}-(C_4-C_{10})алкілциклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S-(C_0-C_6)алкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S-(C_2-C_6)алкініл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S-(C_2-C_6)алкеніл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S-(C_3-C_7)циклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S-(C_4-C_{10})алкілциклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S(O)-(C_0-C_6)алкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-O-(C_2-C_6)алкініл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S(O)-(C_2-C_6)алкеніл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S(O)-(C_3-C_7)циклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S(O)-(C_4-C_{10})алкілциклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S(O)_2-(C_0-C_6)алкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S(O)_2-(C_2-C_6)алкініл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S(O)_2-(C_2-C_6)алкеніл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S(O)_2-(C_3-C_7)циклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S(O)_2-(C_4-C_{10})алкілциклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S(O)_2NR_{11}-(C_0-C_6)алкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S(O)_2NR_{11}-(C_2-C_6)алкініл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S(O)_2NR_{11}-(C_2-C_6)алкеніл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S(O)_2NR_{11}-(C_3-C_7)циклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-S(O)_2NR_{11}-(C_4-C_{10})алкілциклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}-(C_0-C_6)алкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}-(C_2-C_6)алкініл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}-(C_2-C_6)алкеніл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}-(C_3-C_7)циклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}-(C_4-C_{10})алкілциклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}C(=O)-(C_0-C_6)алкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}C(=O)-(C_2-C_6)алкініл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}C(=O)-(C_2-C_6)алкеніл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}C(=O)-(C_3-C_7)циклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}C(=O)-(C_4-C_{10})алкілциклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{12}C(=O)NR_{11}-(C_2-C_6)алкініл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{12}C(=O)NR_{11}-(C_2-C_6)алкеніл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{12}C(=O)NR_{11}-(C_3-C_7)циклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{12}C(=O)NR_{11}-(C_4-C_{10})алкілциклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}S(O)_2-(C_0-C_6)алкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}S(O)_2-(C_2-C_6)алкініл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}S(O)_2-(C_2-C_6)алкеніл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}S(O)_2-(C_3-C_7)циклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{11}S(O)_2-(C_4-C_{10})алкілциклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{12}C(=S)NR_{11}-(C_0-C_6)алкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{12}C(=S)NR_{11}-(C_2-C_6)алкініл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{12}C(=S)NR_{11}-(C_2-C_6)алкеніл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{12}C(=S)NR_{11}-(C_3-C_7)циклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-NR_{12}C(=S)NR_{11}-(C_4-C_{10})алкілциклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-OC(=O)-(C_0-C_6)алкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-OC(=O)-(C_2-C_6)алкініл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-OC(=O)-(C_2-C_6)алкеніл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-OC(=O)-(C_3-C_7)циклоалкіл-$, $-(C_0-C_6)алкіл-OC(=O)-(C_4-C_{10})алкілциклоалкіл-$,

C₇)циклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-OC(=O)NR₁₁-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-OC(=O)NR₁₁-(C₂-C₆)алкініл-, -(C₀-C₆)алкіл-OC(=O)NR₁₁-(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₀-C₆)алкіл-OC(=O)NR₁₁-(C₄-C₁₀)алкілциклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-OC(=O)NR₁₁-(C₃-C₇)циклоалкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁C(=O)O-(C₀-C₆)алкіл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁C(=O)O-(C₂-C₆)алкініл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁C(=O)O-(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁C(=O)O-(C₃-C₇)циклоалкіл- або -(C₀-C₆)алкіл-NR₁₁C(=O)O-(C₄-C₁₀)алкілциклоалкіл-;

R₁₁ й R₁₂ незалежно один від одного являють собою водень, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₃-C₆)циклоалкіл, -(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, галоген-(C₁-C₆)алкіл, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил; кожний з яких, можливо, заміщений 1-5 незалежними замісниками: галоген, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -O(C₀-C₆)алкіл, -O(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -O(арил), -O(гетероарил), -N((C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₆)алкіл), -N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкіл) або -N((C₀-C₆)алкіл)(арил);

J являє собою одинарний зв'язок, -C(R₁₃)(R₁₄)-, -O-, -N(R₁₃)- або -S-;

R₁₃, R₁₄ незалежно один від одного являють собою водень, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₃-C₆)циклоалкіл, -(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, галоген-(C₁-C₆)алкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил; кожний з яких, можливо, заміщений 1-5 незалежними замісниками: галоген, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -O(C₀-C₆)алкіл, -O(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -O(арил), -O(гетероарил), -N((C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₆)алкіл), -N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкіл) або -N((C₀-C₆)алкіл)(арил);

R₁₅ являє собою водень, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₃-C₆)циклоалкіл, -(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, галоген-(C₁-C₆)алкіл, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил; кожний з яких, можливо, заміщений 1-5 незалежними замісниками: галоген, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -O(C₀-C₆)алкіл, -(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -O(арил), -O(гетероарил), -N((C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₆)алкіл), -N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкіл) або -N((C₀-C₆)алкіл)(арил);

Будь-який N може бути N-оксид;

Даний винахід включає обидва можливих стереоізомери, а також включає як рацемічні сполуки, так й індивідуальні енантіомери.

Особливо переважними сполуками є:

{(S)-3-[3-(4-фторбензил)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(4-фторфеніл)-метанон,
(3,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-(4-фторбензил)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон,
(3,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[5-(4-фторбензил)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанон,
{(S)-3-[5-(4-фторбензил)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-(4-фторфеніл)-метанон,
(4-фторфеніл)-{(S)-3-[5-((S)-1-фенілетил)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанон,
(4-фторфеніл)-{(S)-3-[5-((R)-1-фенілетил)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанон,
{(S)-3-(5-бензил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-піперидин-1-іл}-(4-фторфеніл)-метанон,
(4-фторфеніл)-{(S)-3-[5-((S)-гідроксифенілметил)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-

піперидин-1-іл}-метанон,
(4-фторфеніл)-{(S)-3-[5-((R)-гідроксифенілметил)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанон,
(4-фторфеніл)-{(S)-3-(5-фенілетил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-піперидин-1-іл}-метанон,
{3-[(S)-1-(4-фторбензоіл)-піперидин-3-іл]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл}-фенілметанон,
(4-фторфеніл)-{(S)-3-(5-феніламіно-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-піперидин-1-іл}-метанон,
{(S)-3-[5-(4-фторбензиламіно)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-(4-фторфеніл)-метанон,
{(S)-3-(5-бензилтетразол-2-іл)-піперидин-1-іл}-(4-фторфеніл)-метанон,
{3-[3-(4-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(4-фторфеніл)-метанон,
(4-фторфеніл)-[3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон,
(6-фторпіридин-3-іл)-{(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл}-метанон,
{(S)-3-[3-(2-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(6-фторпіридин-3-іл)-метанон,
{(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(6-фторпіридин-3-іл)-метанон,
(4-фторфеніл)-{(S)-3-(3-фенілсульфаніл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл}-метанон,
{3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(4-фторфеніл)-метанон,
{3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(4-фторфеніл)-метанон,
(4-метилфеніл)-{(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл}-метанон,
(2-метоксифеніл)-{(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл}-метанон,
{(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл}-піридин-2-ілметанон,
(2-фторпіридин-4-іл)-{(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл}-метанон,
(3H-імідазол-4-іл)-{(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл}-метанон,
(3,5-дифторфеніл)-{(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл}-метанон,
(5-метилізоксазол-4-іл)-{(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл}-метанон,
{(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл}-тиазол-5-ілметанон,
{(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл}-фенілметанон,
(4-хлорфеніл)-{(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл}-метанон,
(4-метоксифеніл)-{(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл}-метанон,
(3,4-дихлорфеніл)-{(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл}-метанон,
(3-метоксифеніл)-{(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл}-метанон,
(2-метилфеніл)-{(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл}-метанон,
(2-фторфеніл)-{(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл}-метанон,
(3-фторфеніл)-{(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл}-метанон,
{(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл}-піридин-3-ілметанон,

[(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-піридин-4-ілметанон,
 (3,5-диметилізоксазол-4-іл)-[(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон,
 (4-фторфеніл)-[(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон,
 {(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(4-фторфеніл)-метанон,
 {(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-п-толілметанон,
 {(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(2-метоксифеніл)-метанон,
 {(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(2-фторпіридин-4-іл)-метанон,
 {(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(3Н-імідазол-4-іл)-метанон,
 (3,5-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон,
 {(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(5-метилізоксазол-4-іл)-метанон,
 {(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-тиазол-5-ілметанон,
 {(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(6-фторпіридин-3-іл)-метанон,
 {(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-піридин-2-ілметанон,
 {(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-фенілметанон,
 (4-хлорфеніл)-{(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон,
 {(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(4-метоксифеніл)-метанон,
 (3,4-дихлорфеніл)-{(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон,
 {(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(3-метоксифеніл)-метанон,
 {(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-о-толілметанон,
 {(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(2-фторфеніл)-метанон,
 {(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(3-фторфеніл)-метанон,
 {(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-піридин-3-ілметанон,
 {(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-піридин-4-ілметанон,
 {(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-метанон.

Даний винахід відноситься до фармацевтично прийнятних солей, утворених приєднанням кислот до сполук формули I або до фармацевтично прийнятних носіїв або розріджувачів.

Даний винахід відноситься до способу лікування або запобігання стану в ссавця, включаючи людину, на лікування або запобігання якого впливає або полегшує його нейромодуляторну дію алостеричних модуляторів mGluR5 й, зокрема, позитивних алостеричних модуляторів.

Даний винахід відноситься до способу, придатного для лікування або запобігання різних розладів периферичної й центральної нервової системи, таких як толерантність або залежність, тривога, депресія, психіатричне захворювання, таке як пси-

хоз, запальна або нейропатична біль, погіршення пам'яті, хвороба Альцгеймера, ішемія, зловживання й схильність до наркотиків, як описано в прикладеній формулі винаходу.

Даний винахід відноситься до фармацевтичних композицій, які забезпечують від приблизно 0,01 до 1000мг активного компонента на окрему дозу. Зазначені композиції можна вводити будь-яким підходящим способом. Наприклад, орально у формі капсул або таблеток, парентерально у формі розчинів для ін'єкцій, поверхово у формі мазей або лосьонів, через очі у формі очної примочки, ректально у формі супозиторів.

Фармацевтичні композиції згідно із даним винаходом можна виготовити загальноприйнятими в даній галузі способами; тип застосовуваних фармацевтичних композицій може залежати від обраного способу введення. Загальна добова доза зазвичай варіює від приблизно 0,05 до 2000мг.

Способи синтезу

Сполуки загальної формули I можна одержати способами, відомими в органічному синтезі, як це частково описано в наступних схемах синтезу. У всіх описаних нижче схемах варто розуміти, що захисні групи для чутливих або реакційноздатних груп застосовують, якщо буде потреба, відповідно до загальних принципів хімії. На захисні групи впливають у відповідності зі стандартними способами органічного синтезу (Green T.W. and Wuts P.G.M. (1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley et Sons). Зазначені групи видаляють на підходящій стадії синтезу сполуки з використанням способів, очевидних для фахівців у даній галузі. Вибір процесу, як і умов реакції й порядку їхнього виконання, повинен відповідати готуванню сполук формули I.

Сполуки формули I можуть бути представлені у виді суміші енантіомерів, яку можна розділити на індивідуальні чисті R- або S-енантіомери. Якщо, наприклад, обраний конкретний енантіомер сполуки формули I, його можна одержати шляхом асиметричного синтезу, або з використанням хіральної допоміжної речовини, при цьому розділяють отриману суміш діастереомерів і видаляють допоміжну групу, щоб одержати чисті обрані енантіомери. Як варіант, якщо молекула містить основну функціональну групу, таку як аміногрупа, або кислотну функціональну групу, таку як карбоксил, зазначений поділ легко можна здійснити шляхом часткової кристалізації з різних розчинників солей сполук формули I й оптично активних кислот, або іншими відомими в літературі способами, наприклад, хіральною колонковою хроматографією.

Поділ кінцевого продукту й проміжної або вихідної речовини можна здійснювати будь-яким підходящим способом, відомим у даній галузі, як описано Eliel E.L., Wilen S.H. and Mander L.N. (1984) *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley-Interscience.

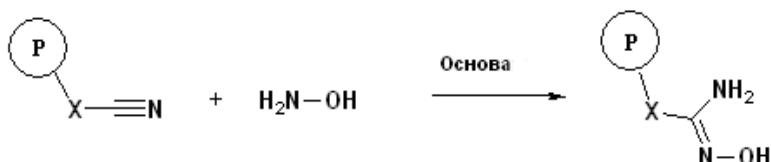
Безліч гетероциклічних сполук формули I можна одержати, використовуючи широко відомі в даній галузі синтетичні підходи (Katritzky A.R. and Rees C.W. (1984) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press).

Продукт реакції можна виділити й очистити, застосовуючи стандартні методики, такі як екстракція, хроматографія, кристалізація, перегонка, тощо.

Сполуки формули I-A, у яких W являє собою 3-заміщене піперидинове кільце, можна одержати відповідно до послідовності синтезу, показаної на Схемах 1-4.

При цьому

Схема 1



У свою чергу, нітрильна похідна (наприклад, 4-фторбензонітрил) реагує з гідроксиламіном у нейтральному або лужному середовищі, такому як триетиламін, ди-ізо-пропілетиламін, карбонат натрію, гідроксид натрію, тощо, у підходящому розчиннику (наприклад, метиловий спирт, етиловий спирт). Реакція, як правило, протікає при повільному підвищенні температури реакційної суміші від кімнатної температури до температури в діапазоні від 70°C до 80°C включно за час у діапазоні

Р й Q незалежно один від одного являють собою арил або гетероарил, як описано вище

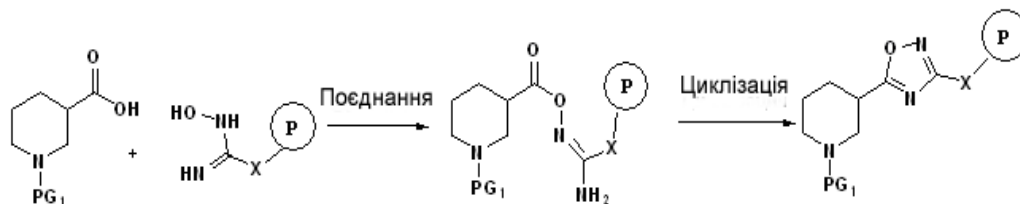
X являє собою CH₂,

В являє собою -C(=O)-(C₀-C₂)алкіл-, -S(=O)₂-(C₀-C₂)алкіл-

Вихідна речовина амідоксим можна одержати способами, відомими в органічному синтезі, як це частково описує наступна схема синтезу Схема 1.

від приблизно 1 години до 48 годин включно (див. наприклад, Lucca, George V. De; Kim, Ui T.; Liang, Jing; Cordova, Beverly; Klabe, Ronald M.; et al.; J.Med.Chem.; EN; 41; 13; 1998; 2411-2423, Lila, Christine; Gloanec, Philippe; Cadet, Laurence; Herve, Yolande; Fournier, Jean; et al.; Synth.Comm.; EN; 28; 23; 1998; 4419-4430 і див.: Sendzik, Martin; Hui, Hon C.; Tetrahedron Lett.; EN; 44; 2003; 8697-8700 і наведені тут посилання на реакцію в нейтральному середовищі).

Схема 2

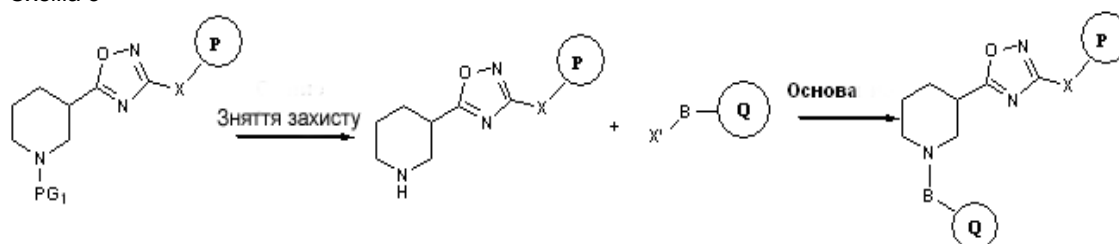


Заміщене похідне амідоксиму (описане на Схемі 1) можна перетворити в похідне ацил-амідоксиму з використанням методу, наміченого на Схемі 2. На Схемі 2, PG₁ являє собою амінозахисну групу, таку як трет-бутилоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл, етоксикарбоніл, бензил, тощо. Реакцію сполучення можна прискорити за допомогою агентів сполучення, відомих в галузі органічного синтезу, таких як КДІ (1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід), ДЦК (N,N'-дициклогексилкарбодіімід), у присутності підходящої основи, такої як триетиламін, ди-ізо-пропілетиламін, у підходящому розчиннику (наприклад, тетрагідрофуран, дихлорметан, N,N-диметилформамід, діоксан). Зазвичай в реакційній суміші може також бути присутнім сокаталізатор, такий як НОВТ (гідроксибензотриазол), НОАТ (1-гідрокси-7-азабензотриазол). Реакцію зазвичай

проводять у температурному діапазоні від кімнатної температури до 60°C включно протягом інтервалу часу від приблизно 2 годин до 12 годин, щоб одержати проміжні сполуки ацил-амідоксим. Реакцію циклізації можна викликати термічно в діапазоні температур від приблизно 80°C до приблизно 150°C протягом інтервалу часу від приблизно 2 годин до 18 годин (див. наприклад, Suzuki, Takeshi; Iwaoka, Kiyoshi; Imanishi, Naoki; Nagakura, Yukinori; Miyata, Keiji; et al.; Chem.Pharm.Bull.; EN; 47; 1; 1999; 120-122). Продукт реакції можна виділити й очистити з використанням стандартних методик, таких як екстракція, хроматографія, кристалізація, перегонка, тощо.

Кінцеву стадію можна здійснювати або способом, описаним на Схемі 3, або способом, описаним на Схемі 4.

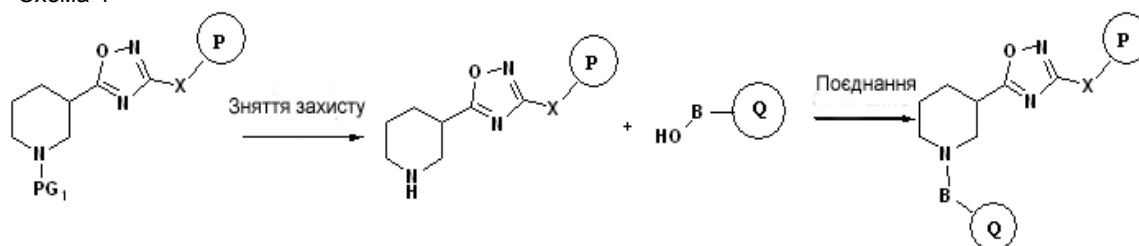
Схема 3



Як показано на Схемі 3, захисні групи PG_1 видаляють із використанням стандартних способів. На Схемі 3, В визначено вище, являє собою галоген, наприклад, похідна піперидину взаємодіє з арил- або гетероарил-ацилхлоридом з використанням способу, легко зрозумілого фахівцеві. Реакцію можна прискорити за допомогою основи, та-

кої як триетиламін, ди-ізо-пропіламін, піридин, у підходящому розчиннику (наприклад, тетрагідрофуран, дихлорметан). Реакцію зазвичай проводять при повільному підвищенні температури реакційної суміші від 0°C до кімнатної температури протягом інтервалу часу від приблизно 4 годин до 12 годин.

Схема 4



Як показано на Схемі 4, захисні групи PG_1 видаляють із використанням стандартних способів. Реакцію сполучення можна прискорити за допомогою агентів сполучення, відомих в галузі органічного синтезу, таких як КДІ (1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід), ДЦК (N,N' -дициклогексилкарбодіімід), або за допомогою агентів сполучення на полімерному носії, таких як карбодіімід на полімерному носії (PS-DCC, ex Argonaut Technologies), у присутності підходящої основи, такої як триетиламін, ди-ізо-пропілетиламін, у підходящому розчиннику (наприклад, тетрагідрофуран, дихлорметан, N,N -диметилформамід, діоксан). Зазвичай в реакційній суміші може також бути присутнім сокаталізатор, такий як НОВТ (гідроксибензотриазол), НОАТ (1-гідрокси-7-азабензотриазол). Реакцію зазвичай

проводять при кімнатній температурі протягом інтервалу часу від приблизно 2 годин до 12 годин.

Сполуки формули II-B, у яких W являє собою 3-заміщене піперидинове кільце, можна одержати відповідно до послідовності синтезу, показаної на Схемі 5.

При цьому

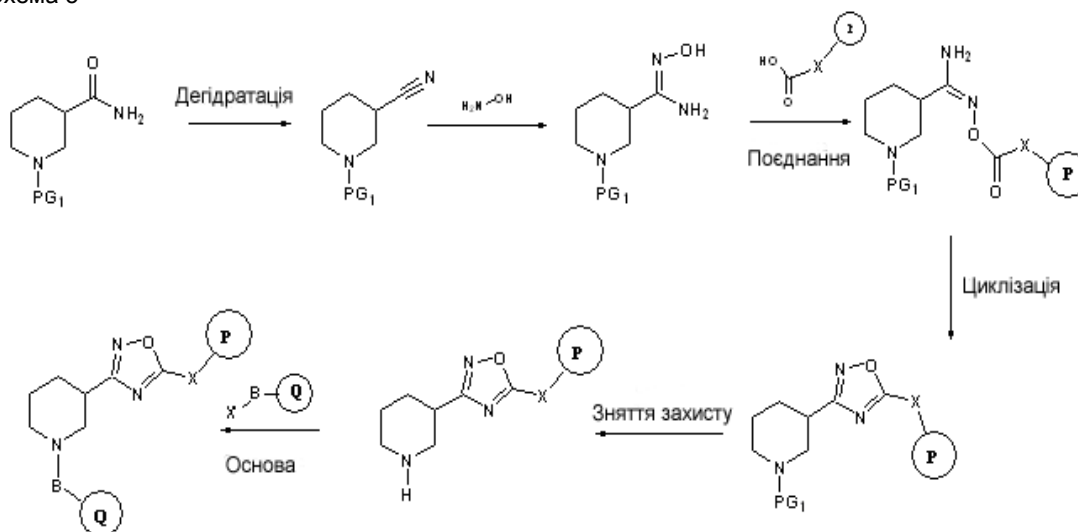
Р й Q незалежно один від одного являють собою арил або гетероарил, як описано вище

X являє собою CH_2 , O, S

В являє собою $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_0-\text{C}_2\text{-алкін}-$.

Оксадіазольне кільце, описане нижче, одержують відповідно до шляхів синтезу, добре відомими в даній галузі (Katrizky A.R. and Rees W.C.(1984) Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press).

Схема 5



Вихідна нітрильна похідна, отримана як описано в Eur. J. Med. Chem., 1984, 19, 181-186, взаємодіє з гідроксиламіном у нейтральному або лужному середовищі, такому як триетиламін, ди-ізо-пропілетиламін, карбонат натрію, гідроксид натрію, тощо, у підходящому розчиннику (наприклад, метиловий спирт, етиловий спирт). Як правило, у процесі реакції реакційної суміші дозволяють повільно нагріватися від кімнатної температури до температури в діапазоні від 70°C до 80°C включно за проміжок часу в діапазоні від приблизно 1 години до 48 годин включно (див., наприклад, Lucca, George V. De; Kim, Ui T.; Liang, Jing; Cordova, Beverly; Klabe, Ronald M.; et al; J.Med.Chem.; EN; 41; 13; 1998; 2411-2423, Lila, Christine; Gloanec, Philippe; Cadet, Laurence; Herve, Yolande; Fournier, Jean; et al.; Synth.Comm.; EN; 28; 23; 1998; 4419-4430 і див.: Sendzik, Martin; Hui, Hon C.; Tetrahedron Lett.; EN; 44; 2003; 8697-8700 і посилання тут на реакцію в нейтральному середовищі).

Заміщену похідну амідоксиму (описана на Схемі 5) можна перетворити в похідну ацил-амідоксиму за допомогою підходу, наміченого на Схемі 1. На Схемі 1, PG₁ являє собою аміно-захисну групу, таку як трет-бутилоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл, етоксикарбоніл, бензил, тощо. Реакцію сполучення можна прискорити за допомогою агентів сполучення, відомих в органічному синтезі, таких як КДІ (1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід), ДЦК (N,N'-дициклогексилкарбодіімід), у присутності підходящої основи, такої як триетиламін, ди-ізо-пропілетиламін, у підходящому розчиннику (наприклад, тетрагідрофуран, дихлорметан, N,N-диметилформамід, діоксан). Зазвичай в реакційній суміші може також бути присутнім сокаталізатор, такий як НОВТ (гідроксибензотриазол), НОАТ (1-гідрокси-7-азабензотриазол). Реакція, як правило, протікає в діапазоні температур від кімнатної температури до 60°C включно протягом проміжку часу в діапазоні від приблизно 2 годин до 12 годин, щоб одержати проміжні сполуки ацил-амідоксиму. Реакцію циклізації можна викликати термічно в діапазоні температур від приблизно 80°C до приблизно

150°C у проміжку часу від приблизно 2 годин до приблизно 18 годин (див., наприклад, Suzuki, Takeshi; Iwaoka, Kiyoshi; Imanishi, Naoki; Nagakura, Yukinori; Miyata, Keiji; et al., Chem.Pharm.Bull., EN, 47:1, 1999, 120-122). Продукт реакції можна виділити й очистити з використанням стандартних методик, таких як екстракція, хроматографія, кристалізація, перегонка, тощо.

Потім захисні групи PG₁ видаляють із використанням стандартних способів. На Схемі 5, В визначено вище, являє собою галоген або гідроксил; наприклад, похідна піперидину взаємодіє з арил- або гетероарил-ацилхлоридом, за допомогою способів, легко зрозумілих фахівцям. Реакцію можна прискорити за допомогою основи, такої як триетиламін, ди-ізо-пропілетиламін, піридин, у підходящому розчиннику (наприклад, тетрагідрофуран, дихлорметан). Як правило, у процесі реакції реакційної суміші дозволяють повільно нагріватися від 0°C до кімнатної температури протягом проміжку часу від приблизно 4 до 12 годин.

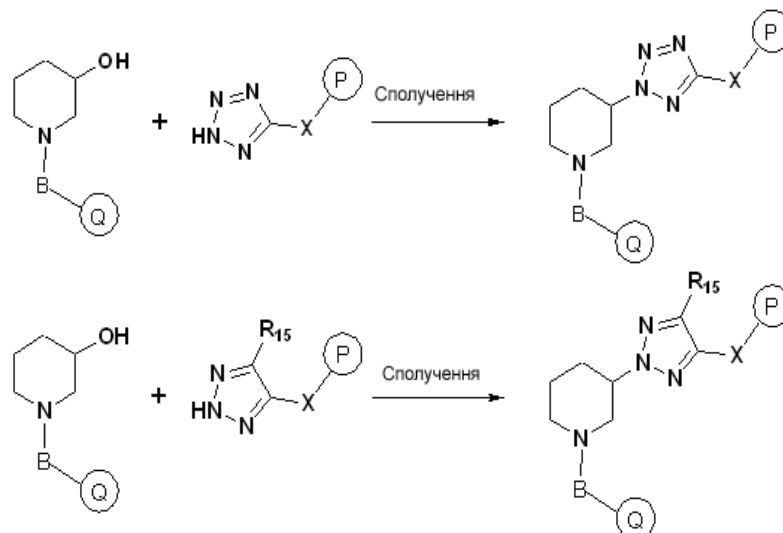
Якщо являє собою ОН, реакцію сполучення можна прискорити за допомогою відомих в органічному синтезі агентів сполучення, таких як КДІ (1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід), ДЦК (N,N'-дициклогексилкарбодіімід), або агентів сполучення на полімерному носії (PS-DCC, ex Argonaut Technologies), у присутності підходящої основи, такої як триетиламін, ди-ізо-пропілетиламін, у підходящому розчиннику (наприклад, тетрагідрофуран, дихлорметан, N,N-диметилформамід, діоксан). Зазвичай в реакційній суміші може також бути присутнім сокаталізатор, такий як НОВТ (гідроксибензотриазол), НОАТ (1-гідрокси-7-азабензотриазол), тощо. Реакція, як правило, протікає при кімнатній температурі протягом проміжку часу в діапазоні від приблизно 2 годин до 12 годин.

Сполуки формул III-A й IV-A, у яких W являє собою 3-заміщене піперидинове кільце, можна одержати відповідно до послідовності синтезу, показаної на Схемі 6.

При цьому
Р й Q незалежно один від одного являють собою арил або гетероарил, як описано вище

X являє собою CH_2 , O, S
В являє собою $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_0-\text{C}_{2-\text{алкіл}}$.

Схема 6



Вихідні похідні арил-Х-тетразолу одержують відповідно до шляхів синтезу, добре відомих в даній галузі (Katrizky A.R. and Rees W.C. (1984) Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press).

Арил-Х-тетразол можна алкілювати під дією похідного 3-гідроксипіперидину в умовах реакції Мицунобу, як описано в літературі (див. наприклад: Synthetic Commun; 26; 14; 1996; 2687-2694).

Сполуки формули I, що мають основну природу, можуть утворювати широкий спектр різних фармацевтично прийнятних солей з різними органічними й неорганічними кислотами. Зазначені солі легко одержати обробкою основних сполук, власне кажучи, еквівалентною кількістю обраної мінеральної або органічної кислоти в підходящому органічному розчиннику, такому як метанол, етанол або ізо-пропанол (див. Stahl P.H., Wermuth C.G., Handbook of Pharmaceuticals Salts, Properties, Selection and Use, Wiley, 2002).

Наступні не обмежуючі приклади призначені проілюструвати даний винахід. Фізичні дані, наведені для сполук, що служать прикладами, узгоджуються із установленою структурою зазначених сполук.

Приклади

Якщо не зазначене інше, всі вихідні речовини отримані від промислових постачальників і використані без подальшого очищення.

Зокрема, наступні скорочення можуть бути використані в прикладах і в описі.

г (грами)	КТ (кімнатна температура)
мг (міліграми)	MeOH (метанол)
мл (милілітри)	
μл (мікролітри)	Гц (Герц)
М (молярний)	РХ-МС (Рідинна Хроматографія - Мас-спектрометрія)

МГц (мегагерц)	ВЕРХ (Високо Ефективна Рідинна Хроматографія)
ммоль (мілімолі)	ЯМР (Ядерний Магнітний Резонанс)
хв (хвилини)	1Н (протон)
AcOEt (етилацетат)	Na ₂ SO ₄ (сульфат натрію)
K ₂ CO ₃ (карбонат калію)	MgSO ₄ (сульфат магнію)
CDCl ₃ (дейтерований хлороформ)	НОВТ (1-гідроксибензотриазол)
КДІ.НСІ (1-(3-диметиламінопропил)-3-етилкарбодіімід, гідрохлорид)	RT (час утримання)
EtOH (етиловий спирт)	NaOH (гідроксид натрію)
% (відсоток)	год (година)
ДХМ (дихлорметан)	HCl (соляна кислота)
DiEA (ди-ізо-пропілетиламін)	n-BuLi (н-бутилїтій)
Т. пл. (температура плавлення)	ТГФ (тетрагідрофуран)
г (грами)	КТ (кімнатна температура)

Всі посилання на розчин солі відносяться до насиченого водяного розчину NaCl. Якщо не зазначено інакше, всі температури виражені в °C (градуси Цельсія). Всі реакції проводять в інертній атмосфері при кімнатній температурі, якщо не вказане інше.

¹H ЯМР спектри записують на приладі Bruker 300МГц. Хімічні зрушення виражені в мільйонних частках (м. ч., одиниці δ). Константи взаємодії виражені в герцах (Гц). Структури розщеплення описують видимі мультиплетності й позначені як с (синглет), д (дублет), т (триплет), кв (квадруплет), квінт (квинтуплет), м (мультиплет).

Спосіб А) Прилад Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Колонка Waters XTerra MS C18 (50×4,6мм, 2,5μm). Витрати 1мл/хв. Рухлива фаза:

фаза А=вода/CH₃CN 95/5+0,05% ТФУК, фаза В=вода/CH₃CN=5/95+0,05% ТФУК. 0-1хв. (А: 95%, В: 5%), 1-4хв. (А: 0%, В: 100%), 4-6хв. (А: 0%, В: 100%), 6-6,1хв. (А: 95%, В: 5%). Т=35°C; УФ-детектування: Waters Photodiode array 996, 200-400нм.

Спосіб В) Pump 515, 2777 Sample Manager, Micromass ZQ Single quadrupole (Waters). Колонка 2,1*50мм нержавіюча сталь, набита 3,5μм SunFire RP C- 18 (Waters); Витрати 0,25мл/хв., коефіцієнт поділу MS: відходи/1:4; рухлива фаза: фаза А=вода/ацетонітрил 95/5+0,1% ТФУК, фаза В=вода/ацетонітрил 5/95+0,1% ТФУК. 0-1,0хв. (А: 98%, В: 2%), 1,0-5,0хв. (А: 0%, В: 100%), 5,0-9,0хв. (А: 0%, В: 100%), 9,01-12хв. (А: 98%, В: 2%); УФ-детектування: довжина хвилі 254нм; Обсяг заколу: 5μл.

Спосіб С): Pump 1525u (Waters), 2777 Sample Manager, Micromass ZQ2000 Single quadrupole (Waters); детектор PDA: 2996 (Waters). Колонка 2,1*30мм нержавіюча сталь, набита 3,0μм Luna C18; Витрати 0,25мл/хв., коефіцієнт поділу MS: відходи/1:4; рухлива фаза: фаза А=вода/ацетонітрил 95/5+0,1% ТФУК, фаза В=вода/ацетонітрил 5/95+0,1% ТФУК. 0-1,0хв. (А: 98%, В: 2%), 1,0-5,0хв. (А: 0%, В: 100%), 5,0-9,0хв. (А: 0%, В: 100%), 9,1-12хв. (А: 98%, В: 2%); УФ-детектування: довжина хвилі 254нм; Обсяг заколу: 5μл.

Спосіб D) Прилад Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Колонка Waters Symmetry C18 (75*4,6мм, 3,5μм). Витрати 1,5мл/хв. Рухлива фаза: фаза А=вода/CH₃CN 95/5+0,05% ТФУК, фаза В=вода/CH₃CN=5/95+0,05% ТФУК. 0-2хв. (А: 95%, В: 5%), 6хв. (А: 0%, В: 100%), 6-8хв. (А: 0%, В: 100%), 8-8,1хв. (А: 95%, В: 5%). Т=35°C; УФ-детектування: Waters Photodiode array 996, 200-400нм.

Спосіб E) Прилад Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Колонка Waters Symmetry C18 (75*4,6мм, 3,5μм). Витрати 1,5мл/хв. Рухлива фаза: фаза А=вода/CH₃CN 95/5+0,05% ТФУК, фаза В=вода/CH₃CN=5/95+0,05% ТФУК. 0-0,5хв. (А: 95%, В: 5%), 0,5-7хв. (А: 0%, В: 100%), 7-8хв. (А: 0%, В: 100%), 8-8,1хв. (А: 95%, В: 5%). Т=35°C; УФ-детектування: Waters Photodiode array 996, 200-400нм.

Спосіб F): система ВЕРХ: Waters Acquity, MS детектор: Waters ZQ2000. Колонка: Acquity UPLC-BEH C18 50*2,1мм*1,7μм; Витрати 0,4мл/хв; рухлива фаза: фаза А=вода/ацетонітрил 95/5+0,1% ТФУК, фаза В=вода/ацетонітрил 5/95+0,1% ТФУК. 0-0,25хв. (А: 98%, В: 2%), 0,25-4,0хв. (А: 0%, В: 100%), 4,0-5,0хв. (А: 0%, В: 100%), 5,1-6хв. (А: 98%, В: 2%); УФ-детектування: довжина хвилі 254нм.

Спосіб G): система ВЕРХ: Waters Acquity, MS детектор: Waters ZQ2000. Колонка: Acquity UPLC-BEH C18 50*2,1мм*1,7μм; Витрати 0,6мл/хв; рухлива фаза: фаза А=вода/ацетонітрил 95/5+0,1% ТФУК, фаза В=вода/ацетонітрил 5/95+0,1% ТФУК. 0-0,25хв. (А: 98%, В: 2%), 3,30хв. (А: 0%, В: 100%), 3,3-4,0хв. (А: 0%, В: 100%), 4,1хв. (А: 98%, В: 2%); УФ-детектування: довжина хвилі 254нм.

Спосіб H): система ВЕРХ: Waters Acquity, MS

детектор: Waters ZQ2000. Колонка: Acquity UPLC-BEH C18 50*2,1мм*1,7μм; Витрати 0,25мл/хв; рухлива фаза: фаза А=вода/ацетонітрил 95/5+0,1% ТФУК, фаза В=вода/ацетонітрил 5/95+0,1% ТФУК. 0-1,0хв. (А: 98%, В: 2%), 1,0-5,0хв. (А: 0%, В: 100%), 5,0-9,0хв. (А: 0%, В: 100%), 9,1-12хв. (А: 98%, В: 2%); УФ-детектування: довжина хвилі 254нм.

Спосіб I) Прилад Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Колонка Waters Symmetry C18 (75*4,6мм, 3,5μм). Витрати 1,5мл/хв. Рухлива фаза: фаза А=вода/CH₃CN 95/5+0,05% ТФУК, фаза В=вода/CH₃CN=5/95+0,05% ТФУК. 0-0,1хв. (А: 95%, В: 5%), 6хв. (А: 0%, В: 100%), 6-8хв. (А: 0%, В: 100%), 8,1хв. (А: 95%, В: 5%). Т=35°C; УФ-детектування: Waters Photodiode array 996, 200-400нм.

Спосіб L) Прилад Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Колонка Waters XTerra MS C18 (50*4,6мм, 2,5μм). Витрати 1,2мл/хв. Рухлива фаза: фаза А=вода/CH₃CN 95/5+0,05% ТФУК, фаза В=вода/CH₃CN=5/95+0,05% ТФУК. 0-0,8хв. (А: 95%, В: 5%), 3,3хв. (А: 0%, В: 100%), 3,3-5хв. (А: 0%, В: 100%), 5,1хв. (А: 95%, В: 5%). Т=35°C; УФ-детектування: Waters Photodiode array 996, 200-400нм.

Спосіб M): система ВЕРХ: Waters Acquity, MS детектор: Waters ZQ2000. Колонка: Acquity UPLC-BEH C18 50*2,1мм*1,7μм; Витрати 0,5мл/хв; рухлива фаза: фаза А=вода/ацетонітрил 95/5+0,1% ТФУК, фаза В=вода/ацетонітрил 5/95+0,1% ТФУК. 0-0,1хв. (А: 95%, В: 5%), 1,6хв. (А: 0%, В: 100%), 1,6-1,9хв. (А: 0%, В: 100%), 2,4хв. (А: 95%, В: 5%); УФ-детектування: довжина хвилі 254нм.

Всі мас-спектри зняті способами електророзпилювальної іонізації (ESI).

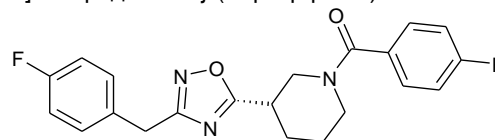
Використовувана мікрохвильова піч являє собою пристрій фірми Biotage (Optimizer™), із внутрішнім датчиком, що стежить за температурою й тиском у реакції, та підтримує обрану температуру за допомогою комп'ютерного керування.

За більшістю реакцій спостерігали за допомогою тонкошарової хроматографії на 0,25мм пластинках силікагелю Macherey-Nagel (60F-2254), візуалізація за допомогою УФ освітлення. Високошвидкісну колонкову хроматографію виконували на силікагелі (220-440 еш, Fluka).

Визначення температури плавлення виконували на приладі Buchi B-540.

Приклад 1

{(S)-3-[3-(4-фторбензил)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(4-фторфеніл)-метанон



1(А)трет-бутиловий ефір (S)-3-[3-(4-фторбензил)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти

До розчину 4-фторфенілацетонітрилу (0,37мл, 3ммоль) в EtOH (4мл) додають при кімнатній температурі гідроксиамін (50% вес. водяний розчин, 0,74мл, 12ммоль) і кип'ятять розчин зі зворотним холодильником при перемішуванні протягом

1,5год. Видаляють розчинник при зниженому тиску, щоб одержати 2-(4-фторфеніл)-N-гідроксиацетамідин, який негайно використовують на наступній стадії.

Суміш 2-(4-фторфеніл)-N-гідроксиацетамідину (3ммоль), S-1-Вос-піперидин-3-карбонової кислоти (0,69г, 3ммоль), КДІ.HCl (0,86г, 4,5ммоль), НОВТ (0,46г, 3ммоль) і ТЕА (0,84мл, 6ммоль) у діоксані (10мл) перемішують протягом 24год. при кімнатній температурі в атмосфері азоту, після чого реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 8год. Розчинник випарюють при зниженому тиску. Отриманий залишок розбавляють водою (50мл) і етилацетатом (50мл), розділяють фази й промивають органічний шар послідовно водою (50мл×2 рази) і NaOH 1N (50мл×2 рази). Висушують органічний шар над Na₂SO₄ і концентрують при зниженому тиску. Очищення чорного продукту за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH/NH₄OH 99,5/0,5/0,05) дає 0,74м трет-бутилового ефіру (S)-3-[3-(4-фторбензил)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти.

Вихід: 68%; PX-MC (RT): 5,5хв. (Спосіб А); MC (ES+) дає m/z: 362,1.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 363 К), δ (м. ч.): 7,34 (дд, 2H); 7,09 (дд, 2H); 4,06 (с, 2H); 3,97 (м, 1H); 3,63 (м, 1H); 3,34 (дд, 1H); 3,20-3,05 (м, 2H); 2,10 (м, 1H); 1,83 (м, 1H); 1,71 (м, 1H); 1,59-1,44 (м, 1H); 1,40 (с, 9H).

1(B) (S)-3-[3-(4-фторбензил)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид

Трет-бутиловий ефір (S)-3-[3-(4-фторбензил)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти (0,73г, 2ммоль) розчиняють у діоксані (2мл) і додають по краплях при 0°C 4мл HCl 4N (діоксаний розчин). Отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1,5год. Випарюють розчинник при зниженому тиску, щоб одержати 594мг (вихід: 100%) (S)-3-[3-(4-фторбензил)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлориду у виді білої твердої речовини.

PX-MC (RT): 3,67хв. (Спосіб А); MC (ES+) дає m/z: 262,1.

1(C) {(S)-3-[3-(4-фторбензил)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(4-фторфеніл)-метанол

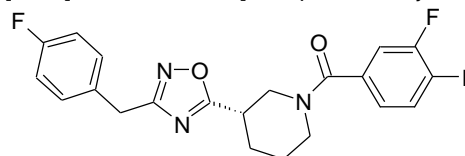
До суспензії (S)-3-[3-(4-фторбензил)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлориду (594мг, 2ммоль) у сухому дихлорметані (15мл) додають по краплях при 0°C триетиламін (0,7мл, 5ммоль) і 4-фторбензоїлхлорид (0,27мл, 2,2ммоль). Залишають реакційну суміш нагрітисядо кімнатної температури й перемішують протягом 24год. в атмосфері азоту. Отриманий розчин обробляють NaOH 1N (10мл) і розділяють фази. Органічний шар промивають водою (5мл) і розчином солі (5мл), потім висушують над Na₂SO₄ і випарюють при зниженому тиску. Отриманий чорновий залишок очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH/NH₄OH 99:1:0,1), щоб одержати 330мг цільової сполуки.

Вихід: 43% (блідокоричневе масло); [α]_D²⁰ = +74,2 (с=0,97, CHCl₃); PX-MC (RT): 7,29хв. (Спосіб В); MC (ES+) дає m/z: 384,1.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. ч.): 7,40 (дд, 2H); 7,33 (дд, 2H); 7,19 (дд, 2H); 7,09 (дд, 2H); 4,11 (дд, 1H); 4,07 (с, 2H); 3,70 (ддд, 1H); 3,49 (дд, 1H); 3,30 (м, 2H); 2,17 (м, 1H); 1,91 (м, 1H); 1,76 (м, 1H); 1,61 (м, 1H).

Приклад 2

(3,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-(4-фторбензил)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанол



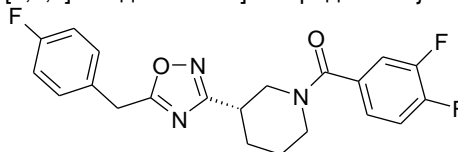
Цільові сполуки одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1(С), починаючи з (S)-3-[3-(4-фторбензил)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 1(В)) і 3,4-дифторбензоїлхлориду. Очищення за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH/NH₄OH 99,5:0,5:0,05) і наступного розтирання з диетиловим ефіром дають 80мг (3,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-(4-фторбензил)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанолу.

Вихід: 29% (білий порошок); [α]_D²⁰ = +64,22 (с=0,86, MeOH); PX-MC (RT): 6,76хв. (Спосіб С); MC (ES+) дає m/z: 402,2 (MH⁺).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 343 К), δ (м. ч.): 7,49-7,29 (м, 4H); 7,20 (м, 1H); 7,10 (дд, 2H); 4,09 (м, 1H); 4,07 (с, 2H); 3,67 (м, 1H); 3,48 (дд, 1H); 3,37-3,23 (м, 2H); 2,16 (м, 1H); 1,89 (м, 1H); 1,73 (м, 1H); 1,60 (м, 1H).

Приклад 3

(3,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[5-(4-фторбензил)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанол



3 (А) трет-бутиловий ефір (S)-3-карбамоїлпіперидин-1-карбонової кислоти

До розчину (S)-1-Вос-піперидин-3-карбонової кислоти (2г, 8,72ммоль) у хлороформі (40мл) додають по краплях при 0°C триетиламін (1,21мл, 8,72ммоль), а потім етилхлорформіат (0,8мл, 8,30ммоль), в атмосфері азоту. Після перемішування протягом 10хв. при 0°C у розчин пропускають NH₃ (газ) протягом 1год. Потім реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3год., додають 5% NaHCO₃ (водн.) і розділяють фази. Органічний шар висушують над сульфатом натрію й випарюють при зниженому тиску, щоб одержати цільові сполуки, що використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: кількісний; PX-MC (RT): 3,31хв. (Спосіб А); MC (ES+) дає m/z: 229,0.

3 (В) трет-бутиловий ефір (S)-3-цианопіперидин-1-карбонової кислоти

Оксихлорид фосфору (812μл, 8,72ммоль) додають по краплях при 0°C до розчину трет-бутилового ефіру (S)-3-карбамоїлпіперидин-1-

карбонової кислоти (2г, 8,72ммоль) у піридині (20мл) в атмосфері азоту. Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі, додають етилацетат і промивають отриманий розчин 10% HCl (2 рази). Розділяють фази й висушують органічний шар над сульфатом натрію й випарюють досуха при зниженому тиску.

Цільові сполуки використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: кількісний; PX-MC (RT): 4,48хв. (Спосіб А); MC (ES+) дає m/z: 211,1.

3 (C) трет-бутиловий ефір (S)-3-(N-гідроксикарбамімідоіл)-піперидин-1-карбонової кислоти

Розчин трет-бутилового ефіру (S)-3-цианопіперидин-1-карбонової кислоти (1,8г, 8,72ммоль) і водного гідроксиламіну (50% у воді, 2,1мл, 34,88ммоль) в етанолі (20мл) кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 2год. Випарюють розчинник при зниженому тиску, щоб одержати цільові сполуки, що використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: кількісний; PX-MC (RT): 2,71хв. (Спосіб А); MC (ES+) дає m/z: 244,0.

3 (D) трет-бутиловий ефір (S)-3-[5-(4-фторбензил)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти

Суміш трет-бутилового ефіру (S)-3-(N-гідроксикарбамімідоіл)-піперидин-1-карбонової кислоти (360мг, 1,48ммоль), 4-фторфенілоцтової кислоти (0,230г, 1,48ммоль), НОВТ (0,2г, 2,22ммоль), KDI.HCl (0,429г, 1,48ммоль) і сухого триетиламіну (0,41мл, 2,96ммоль) у сухому діоксані (10мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 12г, в атмосфері азоту. Потім реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 4год. і випарюють розчинник при зниженому тиску. Отриманий залишок розбавляють водою (40мл) і етилацетатом (40мл), розділяють фази й промивають органічний шар послідовно 5% розчином лимонної кислоти (40мл), водою (40мл, двічі), Na₂CO₃ 1N (40мл, двічі) і розчином солі. Органічний шар висушують над сульфатом натрію й видаляють розчинник у вакуумі, щоб одержати залишок, що очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: гексан/етилацетат 85:15), щоб одержати чисті цільові сполуки (105мг).

Вихід: 20%; PX-MC (RT): 5,5хв. (Спосіб I); MC (ES+) дає m/z: 362,04.

3 (E) (S)-3-[5-(4-фторбензил)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидину гідрохлориду

Трет-бутиловий ефір (S)-3-[5-(4-фторбензил)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти (0,105г, 0,29ммоль) розчиняють у діоксані (2мл) і додають по краплях при 0°C 4мол HCl 4N (діоксановий розчин). Отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1,5год. Випарюють розчинник при зниженому тиску, щоб одержати 86мг (вихід: 100%) (S)-3-[5-(4-фторбензил)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидину гідрохлориду у виді білої твердої речовини.

PX-MC (RT): 3,9хв. (Спосіб D); MC (ES+) дає m/z: 262,1.

3 (F) (3,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[5-(4-фторбензил)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанон

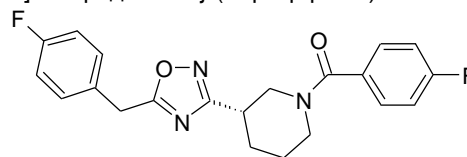
До суспензії (S)-3-[5-(4-фторбензил)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидину гідрохлориду (86мг, 0,29ммоль) у дихлорметані (8мл), додають по краплях при 0°C триетиламін (0,1мл, 0,73ммоль) і 3,4-дифторбензоїлхлорид (0,042мл, 0,34ммоль). Залишають реакційну суміш зігрітися до кімнатної температури й перемішують протягом 24год. в атмосфері азоту. Отриманий розчин обробляють NaOH 1N (10мл) і розділяють фази. Органічний шар промивають водою (5мл) і розчином солі (5мл), потім висушують над Na₂SO₄ і випарюють при зниженому тиску. Отриманий чорновий продукт очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH/NH₄OH 99:1:0,1), щоб одержати 45мг цільової сполуки.

Вихід: 39% (безбарвна смолиста тверда речовина); [α]_D²⁰ = +36,57 (с=0,90, MeOH); PX-MC (RT): 6,98хв. (Спосіб C); MC (ES+) дає m/z: 402,1 (MH⁺).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 343 K), δ (м. ч.): 7,49-7,32 (м, 4Н); 7,23 (м, 1Н); 7,14 (дд, 2Н); 4,31 (с, 2Н); 4,11 (м, 1Н); 3,77 (м, 1Н); 3,30 (дд, 1Н); 3,19 (ддд, 1Н); 3,08 (м, 1Н); 2,12 (м, 1Н); 1,88-1,71 (м, 2Н); 1,61 (м, 1Н).

Приклад 4

{(S)-3-[5-(4-фторбензил)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-(4-фторфеніл)-метанон



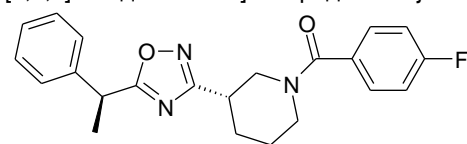
Цільові сполуки одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 3(F), починаючи з (S)-3-[5-(4-фторбензил)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 3(E)) і 4-фторбензоїлхлориду. Очищення за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH/NH₄OH 99,5:0,5:0,05) дає 20мг {(S)-3-[5-(4-фторбензил)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-(4-фторфеніл)-метанону.

Вихід: 18% (безбарвне масло); [α]_D²⁰ = +44,53 (с=0,76, MeOH); PX-MC (RT): 6,83хв. (Спосіб C); MC (ES+) дає m/z: 384,1 (MH⁺).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 343 K), δ (м. ч.): 7,43 (дд, 2Н); 7,37 (дд, 2Н); 7,2 (дд, 2Н); 7,14 (дд, 2Н); 4,31 (с, 2Н); 4,15 (м, 1Н); 3,79 (м, 1Н); 3,29 (дд, 1Н); 3,18 (ддд, 1Н); 3,06 (м, 1Н); 2,12 (м, 1Н); 1,88-1,72 (м, 2Н); 1,59 (м, 1Н).

Приклад 5

(4-фторфеніл)-{(S)-3-[5-((S)-1-фенілетил)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанон



5 (A) (S)-1-(4-фторбензоіл)-піперидин-3-карбонітрил

Трет-бутиловий ефір (S)-3-цианопіперидин-1-карбонової кислоти (1,5г, 7,14ммоль), отриманий, як описано в Прикладі 3(B), розчиняють у діоксані (15мл) і додають по краплях при 0°C 10мол HCl 4N (діоксановий розчин). Отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 5год. Випарюють розчинник при зниженому тиску, щоб одержати (S)-піперидин-3-карбонітрилу гідрохлорид у виді білої твердої речовини, що використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

К суспензії (S)-піперидин-3-карбонітрилу гідрохлориду (7,14ммоль) у сухому дихлорметані (100мл) додають по краплях при 0°C триетиламін (3мл, 21,4ммоль) і 4-фторбензоїлхлорид (930μл, 7,85ммоль). Залишають реакційну суміш нагрітисядо кімнатної температури й перемішують протягом 3год. в атмосфері азоту. Отриманий розчин обробляють 5% NaHCO₃ (50мл, двічі) і розділяють фази. Органічний шар промивають 1N HCl (50мл) і розчином солі (50мл), потім висушують над Na₂SO₄ і випарюють при зниженому тиску. Отриманий чорновий продукт очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, градієнт елюента: від петролейний ефір/етилацетат 7:3 до петролейний ефір/етилацетат 1:1), щоб одержати 1,01м цільової сполуки.

Вихід: 61% (жовте масло); PX-MC (RT): 3,7хв. (Спосіб E); MC (ES+) дає m/z: 233,1.

5 (B) (S)-1-(4-фторбензоїл)-N-гідроксипіперидин-3-карбоксамідин

Розчин (S)-1-(4-фторбензоїл)-піперидин-3-карбонітрилу (1,01г, 4,35ммоль) і водного гідроксиламіну (50% у воді, 1,1мл, 17,4ммоль) в етанолі (10мл) кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 4год. Випарюють розчинник при зниженому тиску, щоб одержати цільові сполуки (1,15г), що використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: кількісний; ¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 343 K), δ (м. ч.): 8,61 (з уш, 1H); 7,44 (дд, 2H); 7,22 (дд, 2H); 5,12 (з уш, 2H); 4,00 (м, 2H); 3,17-2,82 (м, 3H); 2,23 (м, 1H); 1,98 (м, 1H); 1,78-1,55 (м, 2H).

5 (C) (4-фторфеніл)-{(S)-3-[5-((R)-1-фенілетил)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанон

Суміш (S)-1-(4-фторбензоїл)-N-гідроксипіперидин-3-карбоксамідину (200мг, 0,75ммоль), (S)-2-фенілпропіонової кислоти (0,12мл, 0,83ммоль), HOAT (0,1г, 0,75ммоль), KDI.HCl (0,22г, 1,13ммоль) і сухого триетиламіну (0,21мл, 1,51ммоль) у сухому діоксані (10мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 24г, в атмосфері азоту. Потім реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 6год. і випарюють розчинник при зниженому тиску. Отриманий залишок розбавляють водою (40мл) і етилацетатом (40мл), розділяють фази й промивають органічний шар послідовно 5% розчином лимонної кислоти (40мл), водою (40мл, двічі), Na₂CO₃ 1 N (40мл, двічі) і розчином солі. Органічний шар висушують над сульфатом натрію й видаляють розчинник у вакуумі, щоб одержати залишок, що очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH/NH₄OH 99,6:0,4:0,04), щоб одер-

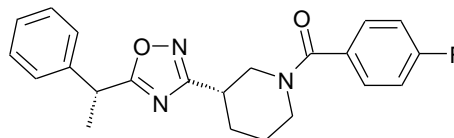
жати чисті цільові сполуки (180мг).

Вихід: 63% (безбарвне масло); [α]_D²⁰=+93,6 (с=1,06, MeOH); PX-MC (RT): 8,37хв. (Спосіб C); MC (ES+) дає m/z: 380,2 (MH+).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 343 K), δ (м. ч.): 7,50-7,14 (м, 9H); 4,53 (кв, 1H); 4,15 (м, 1H); 3,77 (м, 1H); 3,32 (дд, 1H); 3,19 (ддд, 1H); 3,07 (м, 1H); 2,13 (м, 1H); 1,91-1,71 (м, 2H); 1,69-1,49 (м, 1H); 1,66 (д, 3H).

Приклад 6

(4-фторфеніл)-{(S)-3-[5-((R)-1-фенілетил)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанон



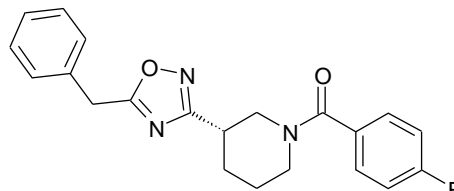
Цільові сполуки одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 5(C), починаючи з (S)-1-(4-фторбензоїл)-N-гідроксипіперидин-3-карбоксамідину (отриманого, як описано в Прикладі 5(B)) і (R)-2-фенілпропіонової кислоти. Очищення за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH/NH₄OH 99,6:0,4:0,04) дає 90мг (4-фторфеніл)-{(S)-3-[5-((R)-1-фенілетил)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанону.

Вихід: 42% (безбарвна смолиста тверда речовина); [α]_D²⁰=+30,7 (с=0,96, MeOH); PX-MC (RT): 7,07хв. (Спосіб C); MC (ES+) дає m/z: 380,2 (MH+).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 343 K), δ (м. ч.): 7,43 (дд, 2H); 7,38-7,27 (м, 5H); 7,21 (дд, 2H); 4,53 (кв, 1H); 4,16 (м, 1H); 3,77 (м, 1H); 3,32 (дд, 1H); 3,21 (ддд, 1H); 3,07 (м, 1H); 2,13 (м, 1H); 1,90-1,73 (м, 2H); 1,66 (д, 3H); 1,60 (м, 1H).

Приклад 7

[(S)-3-(5-бензил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-піперидин-1-іл]-(4-фторфеніл)-метанон

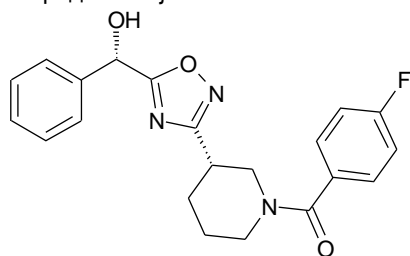


Цільові сполуки одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 5(C), починаючи з (S)-1-(4-фторбензоїл)-N-гідроксипіперидин-3-карбоксамідину (отриманого, як описано в Прикладі 5(B)) і фенілоцтової кислоти. Очищення за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: петролейний ефір/ацетон 8:1) і наступною кристалізацією з петролейного ефіру/диетилового ефіру дають 56мг [(S)-3-(5-бензил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-піперидин-1-іл]-(4-фторфеніл)-метанону.

Вихід: 27% (біла тверда речовина); [α]_D²⁰=+67,2 (с=0,99, MeOH); т. пл.=75°C; PX-MC (RT): 6,82хв. (Спосіб C); MC (ES+) дає m/z: 366,2 (MH+).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 343 K), δ (м. ч.): 7,43 (дд, 2H); 7,38-7,26 (м, 5H); 7,21 (дд, 2H); 4,30 (с, 2H); 4,15 (м, 1H); 3,79 (м, 1H); 3,30 (дд, 1H); 3,19 (ддд, 1H); 3,06 (м, 1H); 2,13 (м, 1H); 1,88-1,72 (м, 2H); 1,59 (м, 1H).

Приклад 8
(4-фторфеніл)-{(S)-3-[5-((S)-гідроксифенілметил)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл]-метанон

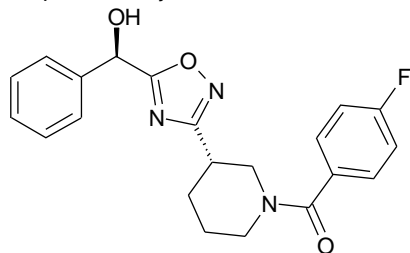


Цільові сполуки одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 5(С), починаючи з (S)-1-(4-фторбензоїл)-N-гідроксипіперидин-3-карбоксамідину (отриманого, як описано в Прикладі 5(В)) і (L)-мигдальної кислоти. Очищення за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/МеОН 96:4) і наступне розтирання з етилацетатом/діетиловим ефіром дають 22мг (4-фторфеніл)-{(S)-3-[5-((S)-гідроксифенілметил)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл]-метанону.

Вихід: 15% (білий порошок); $[\alpha]_D^{20}=+48,54$ (с=0,56, МеОН); т. пл.=168-172°C; PX-МС (RT): 6,17хв. (Спосіб С); МС (ES+) дає m/z: 382,1 (МН+).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 373 К), δ (м. ч.): 7,49-7,30 (м, 7H); 7,18 (дд, 2H); 6,25 (д уш, 1H); 5,98 (д, 1H); 4,14 (м, 1H); 3,77 (м, 1H); 3,33 (дд, 1H); 3,21 (м, 1H); 3,08 (м, 1H); 2,15 (м, 1H); 1,92-1,73 (м, 2H); 1,62 (м, 1H).

Приклад 9
(4-фторфеніл)-{(S)-3-[5-((R)-гідроксифенілметил)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл]-метанон

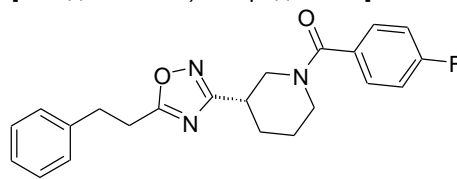


Цільові сполуки одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 5(С), починаючи з (S)-1-(4-фторбензоїл)-N-гідроксипіперидин-3-карбоксамідину (отриманого, як описано в Прикладі 5(В)) і (D)-мигдальної кислоти. Очищення за допомогою препаративної ВЕРХ дають 40мг (4-фторфеніл)-{(S)-3-[5-((R)-гідроксифенілметил)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл]-метанону.

Вихід: 9% (блідно-жовта смолиста речовина); $[\alpha]_D^{20}=+46,35$ (с=0,55, МеОН); PX-МС (RT): 6,29хв. (Спосіб С); МС (ES+) дає m/z: 382,1.

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 368 К), δ (м. ч.): 7,48-7,31 (м, 7H); 7,19 (дд, 2H); 5,99 (с, 1H); 4,16 (дд уш, 1H); 3,80 (ддд уш, 1H); 3,32 (дд, 1H); 3,20 (ддд, 1H); 3,07 (ддд, 1H); 2,14 (м, 1H); 1,90-1,73 (м, 2H); 1,60 (м, 1H).

Приклад 10
(4-фторфеніл)-[(S)-3-(5-фенілетил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-піперидин-1-іл]-метанон

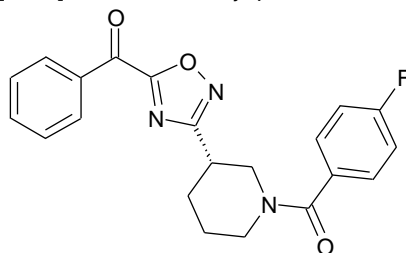


Цільові сполуки одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 5(С), починаючи з (S)-1-(4-фторбензоїл)-N-гідроксипіперидин-3-карбоксамідину (отриманого, як описано в Прикладі 5(В)) і 3-фенілпропіонової кислоти. Очищення за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: гексан/етилацетат 8:2) і наступної препаративної ВЕРХ дає 110мг (4-фторфеніл)-[(S)-3-(5-фенілетил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-піперидин-1-іл]-метанону.

Вихід: 22% (блідно-жовте масло); $[\alpha]_D^{20}=+61,9$ (с=0,88 МеОН); PX-МС (RT): 7,12хв. (Спосіб С); МС (ES+) дає m/z: 380,2 (МН+).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 343 К), δ (м. ч.): 7,45 (дд, 2H); 7,30-7,15 (м, 7H); 4,15 (м, 1H); 3,82 (м, 1H); 3,31-3,12 (м, 4H); 3,09-2,98 (м, 3H); 2,12 (м, 1H); 1,87-1,71 (м, 2H); 1,60 (м, 1H).

Приклад 11
{3-[(S)-1-(4-фторбензоїл)-піперидин-3-іл]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-фенілметанон



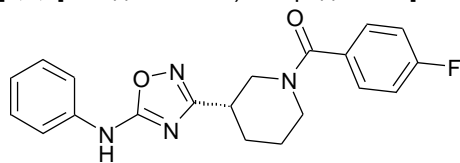
Суміш (4-фторфеніл)-{(S)-3-[5-((R)-гідроксифенілметил)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл]-метанону (80мг, 0,21ммоль), отриманого, як описано в Прикладі 9 і диоксиду марганцю (96мг, 0,95ммоль) у сухому ТГФ (10мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 12 годин в атмосфері азоту. Випарюють розчинник, розбавляють отриманий залишок етилацетатом і промивають його водою (20мл). Висушують органічний шар над сульфатом натрію й випарюють при зниженому тиску, щоб одержати чорновий залишок, що очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/МеОН/НН₄ОН 99:1:0,1).

Отримують {3-[(S)-1-(4-фторбензоїл)-піперидин-3-іл]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-фенілметанон у виді кремового порошку (18мг).

Вихід: 23% (кремовий порошок); т. пл.=80-83°C; PX-МС (RT): 6,97хв. (Спосіб С); МС (ES+) дає m/z: 380,1 (МН+).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 368 К), δ (м. ч.): 8,25 (дд, 2H); 7,79 (дд, 1H); 7,63 (дд, 2H); 7,46 (дд, 2H); 7,19 (дд, 2H); 4,24 (дд уш, 1H); 3,81(ддд уш, 1H); 3,50 (дд, 1H); 3,28 (м, 2H); 2,25 (м, 1H); 1,98 (м, 1H); 1,85 (м, 1H); 1,67 (м, 1H).

Приклад 12
(4-фторфеніл)-[(S)-3-(5-феніламіно-
[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-піперидин-1-іл]-метанон



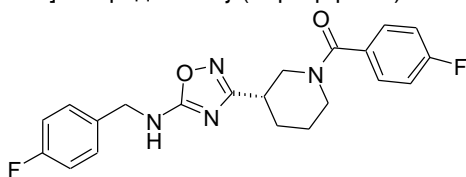
До розчину (S)-1-(4-фторбензоіл)-N-гідроксипіперидин-3-карбоксамідину (150мг, 0,57ммоль), отриманого, як описано в Прикладі 5(B), в ацетонітрилі (3мл), додають фенілізоціанат (63μл, 0,57ммоль) і триетиламін (156μл, 1,14ммоль) і нагрівають отриману суміш у мікрохвильовій печі при 150°C протягом 15хв., у запаяній трубці. Потім додають ВЕМР (156мг, 0,57ммоль) і нагрівають отриману суміш у мікрохвильовій печі при 150°C протягом 15хв., у запаяній трубці. У реакційну суміш додають ще одну порцію фенілізоціанату (63μл) і ВЕМР (100μл). Після нагрівання в мікрохвильовій печі при 150°C протягом 20хв., у запаяній трубці, видаляють розчинник при зниженому тиску й очищують отриманий чорновий продукт за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/МеОН/НН₄ОН 99:1:0,1).

Одержують (4-фторфеніл)-[(S)-3-(5-феніламіно-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-піперидин-1-іл]-метанон у виді коричневої твердої речовини (30мг).

Вихід: 14% (коричнева тверда речовина); $[\alpha]_D^{20} = +20,26$ (с=0,4, CH₃ОН); РХ-МС (RT): 6,59хв. (Спосіб С); МС (ES⁺) дає m/z: 367,1 (МН⁺).

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆, 373 К), δ (м. ч.): 10,33 (з уш, 1Н); 7,52 (дд, 2Н); 7,45 (дд, 2Н); 7,34 (дд, 2Н); 7,17 (дд, 2Н); 7,07 (дд, 1Н); 4,17 (м, 1Н); 3,84 (м, 1Н); 3,33 (дд, 1Н); 3,26-3,09 (м, 1Н); 2,17 (м, 1Н); 1,93-1,79 (м, 2Н); 1,62 (м, 2Н).

Приклад 13
{(S)-3-[5-(4-фторбензиламіно)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-(4-фторфеніл)-метанон



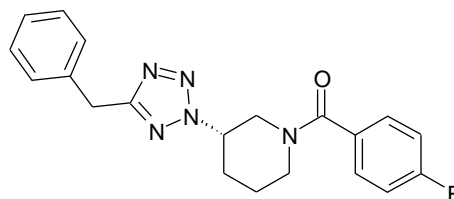
Цільові сполуки одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 12, починаючи з (S)-1-(4-фторбензоіл)-N-гідроксипіперидин-3-карбоксамідину (отриманого, як описано в Прикладі 5(B)) і 4-фторбензоїлізоціанату. Очищення за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/МеОН 98:2) і наступної препаративної ВЕРХ дає 40мг {(S)-3-[5-(4-фторбензиламіно)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-(4-фторфеніл)-метанону.

Вихід: 13% (блідо-жовте масло); РХ-МС (RT): 6,49хв. (Спосіб С); МС (ES⁺) дає m/z: 399,1 (МН⁺).

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆), δ (м. ч.): 8,47 (т уш, 1Н); 7,44 (дд, 2Н); 7,35 (дд, 2Н); 7,21 (дд, 2Н); 7,12 (дд, 2Н); 4,40 (д, 2Н); 4,10 (м, 1Н); 3,82 (м, 1Н); 3,26-3,02 (м, 2Н); 2,81 (м, 1Н); 2,06 (м, 1Н); 1,84-1,68 (м,

2Н); 1,55 (м, 1Н).

Приклад 14
[(S)-3-(5-бензилтетразол-2-іл)-піперидин-1-іл]-
(4-фторфеніл)-метанон



14 (A) (4-фторфеніл)-((R)-3-гідроксипіперидин-1-іл)-метанон

Суміш (R)-3-гідроксипіперидину гідрохлориду (200мг, 1,45ммоль), 4-фторбензойної кислоти (204мг, 1,45ммоль), НОВТ (196мг, 1,45ммоль), КДІ.НCl (420мг, 2,18ммоль) і сухого триетиламіну (0,32мл, 4,36ммоль) у сухому ДХМ (10мл) перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, в атмосфері азоту. Отриману суміш обробляють послідовно 0,1N HCl (40мл), 0,1N NaOH (40мл, двічі) і розчином солі. Органічний шар висушують над сульфатом натрію й видаляють розчинник у вакуумі, щоб одержати залишок (275мг), що використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: 85% (блідо-жовте масло); $[\alpha]_D^{20} = -8,7$ (с=0,615, CHCl₃).

¹Н-ЯМР (CDCl₃, 300Мгц), δ (м. ч.): 7,43 (дд, 2Н); 7,08 (дд, 2Н); 3,99-3,19 (м уш, 5Н); 1,98-1,42 (м уш, 4Н).

14 (B) [(S)-3-(5-бензилтетразол-2-іл)-піперидин-1-іл]-(4-фторфеніл)-метанон

До охолодженого до 0°C суміші бензилтетразолу (112мг, 0,7ммоль), (4-фторфеніл)-((R)-3-гідроксипіперидин-1-іл)-метанону (100мг, 0,36ммоль) і трифенілфосфіну на твердому носії (PS-PPh₃, ex Argonaut Technologies, навантаження 2,4ммоль/г, 420мг, 1,0ммоль) у ДХМ (4мл) додають діізопропилазидикарбоксилат (DIAD, 141μл, 0,7ммоль). Отриману суміш нагрівають за допомогою мікрохвильового випромінювання протягом 30хв. при 100°C.

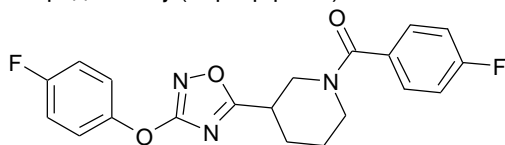
Відфільтровують смолу, промивають її дихлорметаном і випарюють фільтрат при зниженому тиску. Отриманий залишок спочатку очищують за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, градієнт елюента: від ДХМ до ДХМ/МеОН 98:2). Отриманий у такий спосіб чорновий продукт потім розчиняють у толуолі й пропускають через патрон із силікагелем (Isolute Flash II 2г, градієнт елюента: починають із гексану, потім гексан/диетиловий ефір 75:25, потім гексан/диетиловий ефір 6:4, потім ДХМ/МеОН 98:2).

Одержують чисті цільові сполуки у виді безбарвної смоли (32мг).

Вихід: 25%; (безбарвна смола); РХ-МС (RT): 6,69хв. (Спосіб С); МС (ES⁺) дає m/z: 366,2 (МН⁺).

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆, 368 К), δ (м. ч.): 7,39 (дд, 2Н); 7,34-7,21 (м, 5Н); 7,18 (дд, 2Н); 4,97 (м, 1Н); 4,23 (с, 2Н); 4,23 (м, 1Н); 3,75 (дд, 1Н); 3,66 (ддд, 1Н); 3,41 (ддд, 1Н); 2,36 (м, 1Н); 2,26 (м, 1Н); 1,90 (м, 1Н); 1,70 (м, 1Н).

Приклад 15
{3-[3-(4-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(4-фторфеніл)-метанон



15 (A) [3-(3-бром-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-(4-фторфеніл)-метанон

До розчину гліоксилової кислоти (5г, 54,3ммоль) у воді (40мл) додають при перемішуванні гідроксиламіну гідрохлорид (4,9г, 70,6ммоль) і перемішують отриману суміш протягом 24год. при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш розбавляють ДХМ (50мл) і обережно додають NaHCO_3 (9г, 102ммоль) невеликими порціями. Після охолодження отриманого розчину до 0°C к йому повільно додають розчин бром у (56мл) в 25мол ДХМ і продовжують перемішування при 0°C протягом 3год. Розділяють фази, промивають органічний шар водою, висушують над сульфатом натрію й випарюють при зниженому тиску, щоб одержати 2м дибромформальдоксиму.

Дибромформальдоксим (154мг, 0,76ммоль) додають порціями протягом 45 хвилин до нагрітого до 90°C розчину 1-(4-фторбензоіл)-піперидин-3-карбонітрила (320мг, 1,52ммоль), отриманого, як описано в Прикладі 5 (A), і NaHCO_3 (204мг, 2,4ммоль) у толуолі. Після перемішування протягом 2год. додають ще 154мг дибромформальдоксиму й продовжують нагрівання при 90°C протягом 6год. Потім додають невеликими порціями ще 300мг дибромформальдоксиму й 500мг NaHCO_3 і продовжують перемішування при 90°C протягом 10год. Отриманий розчин прохолоджують, розбавляють водою й етилацетатом і розділяють фази. Органічний шар промивають водою, висушують над сульфатом натрію й випарюють при зниженому тиску, щоб одержати чорновий залишок, що очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: петролейний ефір/етилацетат 1:1). Одержують [3-(3-бром-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-(4-фторфеніл)-метанон у виді твердої речовини (152мг).

Вихід: 28%; PX-MC (RT): 6,82хв. (Спосіб B); MC (ES+) дає m/z: 354,0.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 343 K), δ (м. ч.): 7,45 (дд, 2H); 7,24 (дд, 2H); 4,15 (м, 1H); 3,73 (м, 1H); 3,51 (дд, 1H); 3,40 (ддд, 1H); 3,27 (ддд, 1H); 2,20 (м, 1H); 1,92 (м, 1H); 1,77 (м, 1H); 1,63 (м, 1H).

15 (B) {3-[3-(4-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(4-фторфеніл)-метанон

Суміш [3-(3-бром-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-(4-фторфеніл)-метанону (152мг, 0,43ммоль), 4-фторфенолу (193мг, 1,72ммоль) і K_2CO_3 (402мг, 1,72ммоль) у діоксані (5мл) кип'ятять зі зворотним холодильником протягом ночі. Додають 50мол Na_2CO_3 (водн.) і етилацетату, розділяють фази, висушують органічний шар над сульфатом натрію й випарюють при зниженому тиску, щоб одержати чорновий залишок, що очищають за допомогою високошвидкісної хрома-

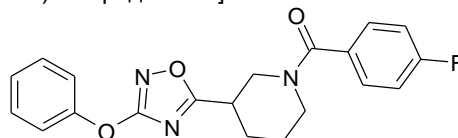
тографії (силікагель, елюент: петролейний ефір/етилацетат 6:4). Одержують {3-[3-(4-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(4-фторфеніл)-метанон у виді білої твердої речовини (50мг).

Вихід: 30% (біла тверда речовина); PX-MC (RT): 6,99хв. (Спосіб C); MC (ES+) дає m/z: 386,2 (MH+).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 343 K), δ (м. ч.): 7,46-7,35 (м, 4H); 7,30-7,18 (м, 4H); 4,13 (м, 1H); 3,71 (м, 1H); 3,49 (дд, 1H); 3,36-3,21 (м, 2H); 2,17 (м, 1H); 1,91 (м, 1H); 1,75 (м, 1H); 1,61 (м, 1H).

Приклад 16

(4-фторфеніл)-[3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон



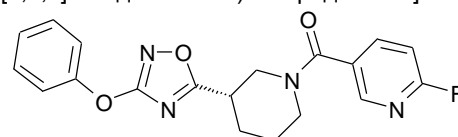
Цільові сполуки одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 15(B), починаючи з [3-(3-бром-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-(4-фторфеніл)-метанону (отриманого, як описано в Прикладі 15(A)) і фенолу. Очищення за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: петролейний ефір/етилацетат 7:3) дає 44мг (4-фторфеніл)-[3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанону.

Вихід: 27% (кремова тверда речовина); т. пл. = $96-100^\circ\text{C}$; PX-MC (RT): 7,32хв. (Спосіб C); MC (ES+) дає m/z: 368,1 (MH+).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 343 K), δ (м. ч.): 7,49-7,39 (м, 4H); 7,34-7,18 (м, 5H); 4,14 (м, 1H); 3,71 (м, 1H); 3,50 (дд, 1H); 3,37-3,20 (м, 2H); 2,18 (м, 1H); 1,90 (м, 1H); 1,76 (м, 1H); 1,60 (м, 1H).

Приклад 17

(6-фторпіридин-3-іл)-[(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон



17 (A) трет-бутиловий ефір (S)-3-(3-бром-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти

Трет-бутиловий ефір (S)-3-(3-бром-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 15 (A), починаючи із трет-бутилового ефіру (S)-3-ціанопіперидин-1-карбонової кислоти, отриманого, як описано в Прикладі 3(B), і дибромформальдоксиму. Очищення за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, градієнт елюента: від петролейного ефіру до петролейного ефіру/етилацетата 1:1) дають чистий бажаний продукт.

Вихід: 25%; PX-MC (RT): 5,84хв. (Спосіб E); MC (ES+) дає m/z: 332,1 й 334,1.

17 (B) (S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидину гідрохлорид

Суміш трет-бутилового ефіру (S)-3-(3-бром-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-карбонової кис-

лоти (250мг, 0,75ммоль), фенолу (105мг, 1,12ммоль) і Cs_2CO_3 (489мг, 1,5ммоль) у діоксані (5мл) нагрівають при 90°C протягом ночі. Видаляють розчинник при зниженому тиску й розподіляють отриманий залишок між етилацетатом й Na_2CO_3 (водн.). Розділяють фази, висушують органічний шар над сульфатом натрію й випарюють при зниженому тиску, щоб одержати трет-бутиловий ефір (S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти, що використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

До розчину трет-бутилового ефіру (S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти (0,75ммоль) у ДХМ (2мл), охолоджену до 0°C, додають по краплях 4N HCl (діоксаний розчин, 1мл). Після перемішування при КТ протягом 2год. видаляють розчинник й очищують отриманий чорновий продукт, пропускаючи його через патрон SCX (елюент: починають із метанолу, потім 5% NH_3 в MeOH). Одержують 60мг чистої цільової сполуки.

Вихід: 33% (біла тверда речовина); PX-MC (RT): 2,8хв. (Спосіб E); MC (ES+) дає m/z: 246,3.

17 (C) (6-фторпіридин-3-іл)-[(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон

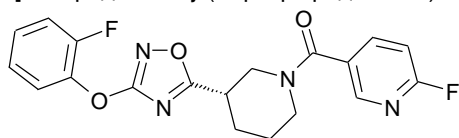
Суміш (S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидину гідрохлориду (60мг, 0,24ммоль), 6-фторнікотинової кислоти (41мг, 0,29ммоль), HOAT (39мг, 0,29ммоль), KDI.HCl (69мг, 0,36ммоль) і сухого триетиламіну (67μл, 0,48ммоль) у ДХМ (5мл) перемішують протягом ночі при кімнатній температурі, в атмосфері азоту. Отриманий залишок розбавляють водою (40мл), розділяють фази й промивають органічний шар Na_2CO_3 1 N (40мл, двічі) і розчином солі. Органічний шар висушують над сульфатом натрію й видаляють розчинник у вакуумі, щоб одержати залишок, що очищують за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: петролейний ефір/етилацетат 6:4), щоб одержати чисті цільові сполуки (30мг).

Вихід: 34% (безбарвне масло); PX-MC (RT): 2,74хв. (Спосіб F); MC (ES+) дає m/z: 369,1 (MH+).

^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 353 K), δ (м. ч.): 8,28 (м, 1H); 7,98 (ддд, 1H); 7,46 (дд, 2H); 7,34-7,25 (м, 3H); 7,19 (ддд, 1H); 4,14 (м, 1H); 3,71 (м, 1H); 3,54 (дд, 1H); 3,34 (м, 2H); 2,19 (м, 1H); 1,94 (м, 1H); 1,77 (м, 1H); 1,65 (м, 1H).

Приклад 18

[(S)-3-(3-(2-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-(6-фторпіридин-3-іл)-метанон



18 (A) (S)-3-[3-(2-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид

Цільові сполуки одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 17(B), починаючи із трет-бутилового ефіру (S)-3-(3-бром-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти (отриманого, як описано в Прикладі 17(A)) і 2-фторфенолу.

Вихід: 33% (біла тверда речовина).

18 (B) [(S)-3-[3-(2-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-(6-фторпіридин-3-іл)-метанон

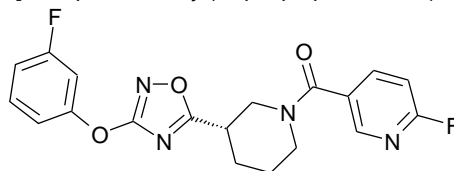
Цільові сполуки одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 17(C), починаючи з (S)-3-[3-(2-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлориду й 6-фторнікотинової кислоти. Очищення за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: петролейний ефір/етилацетат 7:3) дає 40мг [(S)-3-[3-(2-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-(6-фторпіридин-3-іл)-метанону.

Вихід: 14% (жовте масло); PX-MC (RT): 2,77хв. (Спосіб F); MC (ES+) дає m/z: 387,1 (MH+).

^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 353 K), δ (м. ч.): 8,27 (д, 1H); 7,97 (ддд, 1H); 7,49 (ддд, 1H); 7,43-7,23 (м, 3H); 7,19 (дд, 1H); 4,13 (м, 1H); 3,70 (м, 1H); 3,54 (дд, 1H); 3,41-3,28 (м, 2H); 2,18 (м, 1H); 1,93 (м, 1H); 1,77 (м, 1H); 1,65 (м, 1H).

Приклад 19

[(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-(6-фторпіридин-3-іл)-метанон



19 (A) (S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид

Цільові сполуки одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 17(B), починаючи із трет-бутилового ефіру (S)-3-(3-бром-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти (отриманого, як описано в Прикладі 17(A)) і 3-фторфенолу.

19 (B) [(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-(6-фторпіридин-3-іл)-метанон

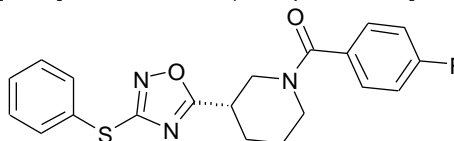
Цільові сполуки одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 17(C), починаючи з (S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлориду й 6-фторнікотинової кислоти. Очищення за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: петролейний ефір/етилацетат 7:3) дає 45мг [(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-(6-фторпіридин-3-іл)-метанону.

Вихід: 14% (жовте масло); PX-MC (RT): 2,84хв. (Спосіб F); MC (ES+) дає m/z: 387,1 (MH+).

^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 353 K), δ (м. ч.): 8,28 (м, 1H); 7,99 (ддд, 1H); 7,49 (м, 1H); 7,26-7,16 (м, 3H); 7,12 (ддд, 1H); 4,14 (м, 1H); 3,71 (м, 1H); 3,55 (дд, 1H); 3,41-3,28 (м, 2H); 2,19 (м, 1H); 1,94 (м, 1H); 1,77 (м, 1H); 1,65 (м, 1H).

Приклад 20

(4-фторфеніл)-[(S)-3-(3-фенілсульфаніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон



20 (A) [(S)-3-(3-бром-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-(4-фторфеніл)-метанон

Цільові сполуки одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 15(A), починаючи з (S)-1-(4-фторбензоїл)-піперидин-3-карбонітрила, отриманого, як описано в Прикладі 5(A).

Вихід: 22%.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 300Мгц, 343 К), δ (м. ч.): 7,45 (дд, 2H); 7,24 (дд, 2H); 4,15 (м, 1H); 3,73 (м, 1H); 3,51 (дд, 1H); 3,40 (ддд, 1H); 3,27 (ддд, 1H); 2,20 (м, 1H); 1,92 (м, 1H); 1,77 (м, 1H); 1,63 (м, 1H).

20 (B) (4-фторфеніл)-[(S)-3-(3-фенілсульфаніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон

Цільові сполуки одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 15(B), починаючи з [(S)-3-(3-бром-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-(4-фторфеніл)-метанону й тиофенолу.

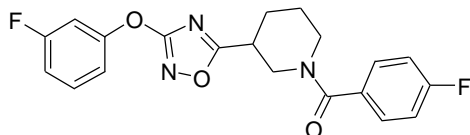
Очищення за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: петролейний ефір/етилацетат 1:1) і наступної препаративної ВЕРХ дає (4-фторфеніл)-[(S)-3-(3-фенілсульфаніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон у виді безбарвного масла (6мг).

Вихід: 2% (безбарвне масло); PX-MC (RT): 7,61хв. (Спосіб C); MC (ES+) дає m/z: 384,1 (MH+).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 343 К), δ (м. ч.): 7,62 (м, 2H); 7,48-7,38 (м, 5H); 7,21 (дд, 2H); 4,11 (м, 1H); 3,69 (м, 1H); 3,48 (дд, 1H); 3,33 (ддд, 1H); 3,26 (ддд, 1H); 2,16 (м, 1H); 1,89 (м, 1H); 1,75 (м, 1H); 1,60 (м, 1H).

Приклад 21

{3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-(4-фторфеніл)-метанон



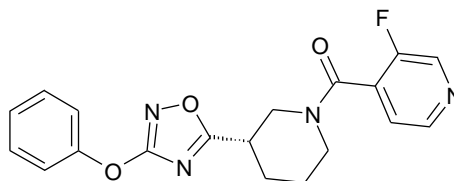
Суміш [3-(3-бром-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-(4-фторфеніл)-метанону (210мг, 0,59ммоль), отриманого, як описано в Прикладі 15 (A), 3-фторфенолу (81μл, 0,89ммоль) і Cs₂CO₃ (386мг, 1,18ммоль) у діоксані (5мл) нагрівають при 90°C протягом 8год. Випарюють розчинник, додають 50мол Na₂CO₃ (водн.) і етилацетату, розділяють фази, висушують органічний шар над сульфатом натрію й випарюють при зниженому тиску, щоб одержати чорновий залишок, що очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: від петролейного ефіру до петролейний ефір/етилацетат 1:1). Одержують {(3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-(4-фторфеніл)-метанон у виді блідо-жовтої твердої речовини (43мг).

Вихід: 19% (блідо-жовта тверда речовина); т. пл.=99-102°C; PX-MC (RT): 2,49хв. (Спосіб G); MC (ES+) дає m/z: 386,1 (MH+).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 353 К), δ (м. ч.): 7,54-7,40 (м, 3H); 7,27-7,09 (м, 5H); 4,14 (м, 1H); 3,71 (м, 1H); 3,51 (дд, 1H); 3,38-3,23 (м, 2H); 2,19 (м, 1H); 1,93 (м, 1H); 1,78 (м, 1H); 1,61 (м, 1H).

Приклад 22

(3-фторпіперидин-4-іл)-[(S)-3-(3-фенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон



22 (A) трет-бутиловий ефір (S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-карбонові кислоти

Розчин цианатобензолу (300мг, 2,52ммоль), отриманого, як описано в J.Am.Chem.Soc.; 2005, 2408-2409, у диетиловому ефірі (20мл) додають по краплях протягом 15 хвилин в охолоджений до 0°C розчин О-ТНР-захищеного гідроксиламіну (900мг, 7,56ммоль). Додають 20мол ТГФ. Отриманий розчин перемішують при КТ протягом ночі, видаляють розчинник й отримане чорнове жовте масло використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вказане жовте масло розчиняють у ТГФ (30мл) і додають 4N HCl (діоксановий розчин, 2мл) при 0°C. Отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 15г, видаляють розчинник й одержують 1,25м блідо-жовтої твердої речовини. Зазначену тверду речовину розчиняють у діоксані (25мл) і додають у суміш (S)-N-Вос-ніпекотинової кислоти (580мг, 2,52ммоль), НОВТ (340мг, 2,52ммоль), КДІ.HCl (725мг, 3,78ммоль) і сухого триетиламіну (350μл, 2,52ммоль) у діоксані (25мл). Отриману суміш перемішують протягом 15год. при 80°C, в атмосфері азоту. Видаляють розчинник, розбавляють отриманий залишок ДХМ (40мл) і промивають Na₂CO₃ 1N (40мл, двічі) і розчином солі. Органічний шар висушують над сульфатом натрію й видаляють розчинник у вакуумі, щоб одержати темно-коричневе масло, що, у свою чергу, розчиняють в ацетонітрилі (5мл), додають небагато активованих 4Молекулярних сит і нагрівають отриману суміш при 100°C протягом 2г, у запаяній трубці, у мікрохвильовій печі. Видаляють розчинник, отримане коричневе масло очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: гексан/етилацетат 8:2). Одержують 100мг трет-бутилового ефіру (S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти.

Вихід: 12% (жовте масло); PX-MC (RT): 3,76хв. (Спосіб L); MC (ES+) дає m/z: 346,09.

22 (B) (S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидину гідрохлорид

Трет-бутиловий ефір (S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти (0,07г, 0,203ммоль) розчиняють у діоксані (1мл) і додають по краплях при 0°C 1мол HCl 4 N (діоксановий розчин). Отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3год. Випарюють розчинник при зниженому тиску, щоб одержати 55мг (вихід: 96%) (S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидину гідрохлориду у виді жовтої смолистої твердої речовини.

PX-MC (RT): 2,53хв. (Спосіб L); MC (ES+) дає m/z: 246,1.

22 (C) (3-фторпіперидин-4-іл)-[(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон

Суміш (S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидину гідрохлориду (55мг, 0,195ммоль), 3-фторпіридин-4-карбонової кислоти (28мг, 0,195ммоль), НОАТ (26мг, 0,195ммоль), КДІ.НСІ (56мг, 0,293ммоль) і сухого триетиламіну (82μл, 0,586ммоль) у ДХМ (5мл) перемішують протягом 15год. при кімнатній температурі, в атмосфері азоту. Видаляють розчинник. Отриманий залишок очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: гексан/етилацетат 1:9), щоб одержати чисті цільові сполуки (50мг).

Вихід: 70% (блід-жовта смолиста тверда речовина); $[\alpha]_D^{20} = +77,3$ (c=0,76, MeOH); PX-MC (RT):

2,05хв. (Спосіб Н); МС (ES+) дає m/z: 369,2 (MH+).

^1H -ЯМР (DMCO-d₆, 373 K), δ (м. ч.): 8,61 (з уш, 1H); 8,50 (дд, 1H); 7,46 (м, 2H); 7,39 (дд, 1H); 7,34-7,26 (м, 3H); 4,12 (м уш, 2H); 3,58 (дд, 1H); 3,31 (м, 2H); 2,21 (м, 1H); 1,97 (м, 1H); 1,80 (м, 1H); 1,63 (м, 1H).

Сполуки, наведені в Таблиці 1, одержують відповідно до процедур, описаних в Прикладі 22 (С), починаючи з (S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидину гідрохлориду, отриманого, як описано в Прикладі 22 (В), і відповідних наявних у продажі карбонових кислот.

Таблиця 1

Ін.	Назва	Аналітичні дані
23	(4-метилфеніл)-[(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон	PX-MC (RT): 5,68хв. (Спосіб Е); МС (ES+) дає m/z: 364,1 (MH+) $[\alpha]_D^{20} = +54,9$ (c=0,75, MeOH)
24	(2-метоксифеніл)-[(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон	PX-MC (RT): 2,42хв. (Спосіб G); МС (ES+) дає m/z: 380,1 (MH+) ^1H -ЯМР (DMCO-d ₆ , 353 K), δ (м. ч.): 7,46 (м, 2H); 7,38-7,25 (м, 4H); 7,01 (дд, 1H); 6,92 (м, 2H); 4,15 (м, 1H); 3,80 (с, 3H); 3,73 (м, 1H); 3,48 (дд, 1H); 3,36-3,21 (м, 2H); 2,19 (м, 1H); 1,92 (м, 1H); 1,78 (м, 1H); 1,61 (м, 1H) $[\alpha]_D^{20} = +77,5$ (c=1,03, MeOH)
25	[(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-піридин-2-ілметанон	PX-MC (RT): 4,5хв. (Спосіб Е); МС (ES+) дає m/z: 351,1 (MH+) $[\alpha]_D^{20} = +77,2$ (c=0,83, MeOH)
26	(2-фторпіридин-4-іл)-[(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон	PX-MC (RT): 4,95хв. (Спосіб Е); МС (ES+) дає m/z: 369,1 (MH+) $[\alpha]_D^{20} = +69,2$ (c=1,05, MeOH)
27	(3H-імідазол-4-іл)-[(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон	PX-MC (RT): 3,24хв. (Спосіб Е); МС (ES+) дає m/z: 340,1 (MH+)
28	(3,5-дифторфеніл)-[(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон	PX-MC (RT): 5,66хв. (Спосіб Е); МС (ES+) дає m/z: 386,1 (MH+) $[\alpha]_D^{20} = +56,1$ (c=0,82, MeOH)
29	(5-метилізоксазол-4-іл)-[(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон	PX-MC (RT): 4,88хв. (Спосіб Е); МС (ES+) дає m/z: 355,1 (MH+) $[\alpha]_D^{20} = +82,5$ (c=0,45, MeOH)
30	[(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-тиазол-5-ілметанон	PX-MC (RT): 4,54хв. (Спосіб Е); МС (ES+) дає m/z: 357,1 (MH+)

Сполуки, наведені в Таблиці 2, одержують відповідно до процедур, описаних в Прикладі 1 (С), починаючи з (S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-

іл)-піперидину гідрохлориду, отриманого, як описано в Прикладі 22 (В), і відповідних наявних у продажі ацилхлоридів.

Таблиця 2

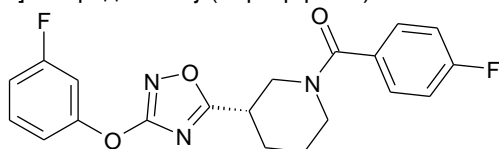
Ін.	Назва	Аналітичні дані
31	[(S)-3-(3-фенокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-фенілметанон	PX-MC (RT): 2,38хв. (Спосіб G); МС (ES+) дає m/z: 350,1 (MH+) ^1H -ЯМР (DMCO-d ₆ , 353 K), δ (м. ч.): 7,50-7,26 (м, 10H); 4,16 (м, 1H); 3,73 (м, 1H); 3,49 (дд, 1H); 3,35-3,21 (м, 2H); 2,19 (м, 1H); 1,92 (м, 1H); 1,79 (м, 1H); 1,60 (м, 1H) $[\alpha]_D^{20} = +82,8$ (c=1,07, MeOH)

Продовження таблиці 2

32	(4-хлорфеніл)-[(S)-3-(3-фенокси- [1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин- 1-іл]-метанон	PX-MC (RT): 2,58хв. (Спосіб G); MC (ES+) дає m/z: 384,1 (MH+) ¹ H-ЯМР (DMCO-d ₆ , 353 K), δ (м. ч.): 7,52-7,26 (м, 9H); 4,13 (м, 1H); 3,70 (м, 1H); 3,50 (дд, 1H); 3,36-3,23 (м, 2H); 2,18 (м, 1H); 1,92 (м, 1H); 1,76 (м, 1H); 1,62 (м, 1H) [α] _D ²⁰ = +87,7 (с=1,01, MeOH)
33	(4-метоксифеніл)-[(S)-3-(3-фенокси- [1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон	PX-MC (RT): 2,39хв. (Спосіб G); MC (ES+) дає m/z: 380,0 (MH+) ¹ H-ЯМР (DMCO-d ₆ , 353 K), δ (м. ч.): 7,46 (дд, 2H); 7,37-7,26 (м, 5H); 6,97 (д, 1H); 4,18 (дд уш, 1H); 3,82 (с, 3H); 3,77 (м, 1H); 3,48 (дд, 1H); 3,34-3,21 (м, 2H); 2,19 (м, 1H); 1,91 (м, 1H); 1,77 (м, 1H); 1,61 (м, 1H) [α] _D ²⁰ = +88,5 (с=1,05, MeOH)
34	(3,4-дихлорфеніл)-[(S)-3-(3-фенокси- [1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон	PX-MC (RT): 2,75хв. (Спосіб G); MC (ES+) дає m/z: 418,1 (MH+) ¹ H-ЯМР (DMCO-d ₆ , 353 K), δ (м. ч.): 7,67 (д, 1H); 7,61 (д, 1H); 7,46 (дд, 2H); 7,38-7,25 (м, 4H); 4,11 (м, 1H); 3,68 (м, 1H); 3,51 (дд, 1H); 3,39-3,25 (м, 2H); 2,18 (м, 1H); 1,92 (м, 1H); 1,76 (м, 1H); 1,63 (м, 1H) [α] _D ²⁰ = +70,1 (с=0,96, MeOH)
35	(3-метоксифеніл)-[(S)-3-(3-фенокси- [1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон	PX-MC (RT): 5,41хв. (Спосіб E); MC (ES+) дає m/z: 380,1 (MH+) ¹ H-ЯМР (DMCO-d ₆ , 373 K), δ (м. ч.): 7,49-7,25 (м, 6H); 7,15 (дд, 1H); 7,07 (дд, 1H); 6,99 (ддд, 1H); 4,44-3,53 (м уш, 2H); 3,82 (с, 3H); 3,45 (м, 1H); 3,29-3,09 (м, 2H); 2,19 (м, 1H); 1,92 (м, 1H); 1,77 (м, 1H); 1,57 (м, 1H) [α] _D ²⁰ = +71,6 (с=1,01, MeOH)
36	(2-метилфеніл)-[(S)-3-(3-фенокси- [1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон	PX-MC (RT): 5,60хв. (Спосіб E); MC (ES+) дає m/z: 364,1 (MH+) [α] _D ²⁰ = +64,0 (с=0,90, MeOH)
37	(2-фторфеніл)-[(S)-3-(3-фенокси- [1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон	PX-MC (RT): 5,4хв. (Спосіб E); MC (ES+) дає m/z: 368,1 (MH+) [α] _D ²⁰ = +76,9 (с=0,91, MeOH)
38	(3-фторфеніл)-[(S)-3-(3-фенокси- [1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон	PX-MC (RT): 5,51хв. (Спосіб E); MC (ES+) дає m/z: 368,1 (MH+) [α] _D ²⁰ = +73,9 (с=0,85, MeOH)
39	[(S)-3-(3-фенокси- [1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-піридин-3-ілметанон	PX-MC (RT): 3,44хв. (Спосіб E); MC (ES+) дає m/z: 351,1 (MH+)
40	[(S)-3-(3-фенокси- [1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-піридин-4-ілметанон	PX-MC (RT): 3,64хв. (Спосіб E); MC (ES+) дає m/z: 351,1 (MH+) [α] _D ²⁰ = +81,4 (с=0,85, MeOH)
41	(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-[(S)-3-(3-фенокси- [1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон	PX-MC (RT): 4,90хв. (Спосіб E); MC (ES+) дає m/z: 369,1 (MH+)
42	(4-фторфеніл)-[(S)-3-(3-фенокси- [1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон	PX-MC (RT): 2,43хв. (Спосіб G); MC (ES+) дає m/z: 368,1 (MH+) ¹ H-ЯМР (DMCO-d ₆ , 353 K), δ (м. ч.): 7,45 (м, 4H); 7,31 (м, 3H); 7,23 (дд, 2H); 4,14 (м, 1H); 3,71 (м, 1H); 3,50 (дд, 1H); 3,36-3,22 (м, 2H); 2,19 (м, 1H); 1,92 (м, 1H); 1,76 (м, 1H); 1,60 (м, 1H) [α] _D ²⁰ = +86,9 (с=1,01, MeOH)

Приклад 43

{(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(4-фторфеніл)-метанон



43 (A) трет-бутиловий ефір (S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти

Розчин ціанато-3-фторбензолу (6,2г, 45ммоль), отриманого, як описано в J.Am.Chem.Soc.; 2005, 2408-2409, у ТГФ (10мл) додають по краплях протягом 15хв. до розчину О-ТНР-захищеного гідроксиламіну (7,5г, 64,35ммоль) у ТГФ (50мл), охолоджену до 0°C. Отриманий

розчин перемішують при КТ протягом ночі. Видаляють розчинник й отримане чорнове коричневе масло (13,6г) використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Отриманий залишок розчиняють у ТГФ (60мл) і додають 4N HCl (діоксановий розчин, 22,5мл), при 0°C. Отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 24год. Видаляють розчинник й одержують бежеву смолисту тверду речовину. Отриману речовину розчиняють у діоксані (320мл) і додають НОВТ (6,9г, 45ммоль) і КДІ.HCl (8,6г, 45ммоль). Реакційну суміш нагрівають при 50°C протягом 2год. Додають (S)-N-Вос-ніпекотинову кислоту (6,9г, 45ммоль) і сухий триетиламін (6,3мл, 45ммоль) і нагрівають реакційну суміш при 80°C протягом 2год. Видаляють розчинник, розбавляють отриманий залишок ДХМ і промивають 1M Na₂CO₃ і розчином солі. Висушують органічний шар над сульфатом натрію й випарюють розчинник у вакуумі, щоб одержати темно-коричнєве масло (24г). Отримане масло розчиняють у толуолі (150мл) і кип'ятять отриману суміш зі зворотним холодильником протягом 20г, видаляючи воду за допомогою апарату Дина-Старка. Випарюють розчинник, розчиняють отримане масло в Et₂O і промивають 0,5N NaOH. Отримане коричневе масло очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: петролейний ефір/етилацетат 6:1), щоб одержати 7,1м цільового продукту у виді грузлого масла.

Вихід: 43,5%; PX-MC (RT): 1,79хв. (Спосіб М); MC (ES+) дає m/z: 364 (MH+)
[α]_D²⁰ = +55,7 (c=1,12, MeOH)
43 (B) (S)-3-[3-(3-фторфенокси)-
[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид
Трет-бутиловий ефір (S)-3-[3-(3-

фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти (7,1г, 19,56ммоль) розчиняють у ДХМ (150мл) і додають по краплях при 0°C 39,1мол 4N HCl (діоксановий розчин). Отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 20год. Випарюють розчинник при зниженому тиску, щоб одержати 5,85м (S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлориду у виді жовтої смолистої твердої речовини.

PX-MC (RT): 1,01хв. (Спосіб М); MC (ES+) дає m/z: 264,0 (MH+)

43 (C) ((S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл)-(4-фторфеніл)-метанон

До суспензії (S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлориду (80мг, 0,27ммоль) у сухому дихлорметані (5мл) додають по краплях при 0°C триетиламін (93μл, 0,7ммоль) і 4-фторбензоїлхлорид (31,4μл, 0,27ммоль). Залишають реакційну суміш нагрітиса до кімнатної температури й перемішують протягом 1,5год. в атмосфері азоту. Випарюють розчинник досуха й отриманий чорновий продукт очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: петролейний ефір/AcOEt 70:30), щоб одержати 92мг цільової сполуки.

PX-MC (RT): 5,6хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z: 386,0 (MH+).

Сполуки, наведені в Таблиці 3, одержують відповідно до процедур, описаних в Прикладі 22 (C), починаючи з (S)-3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлориду, отриманого, як описано в Прикладі 43 (B), і відповідних наявних у продажі карбонових кислот.

Таблиця 3

Ін.	Назва	Аналітичні дані
44	((S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл)-п-толілметанон	PX-MC (RT): 5,84хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z: 381,9 (MH+)
45	((S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл)-(2-метоксифеніл)-метанон	PX-MC (RT): 5,52хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z: 397,9 (MH+)
46	((S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл)-(2-фторпіридин-4-іл)-метанон	PX-MC (RT): 5,2хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z: 387 (MH+)
47	((S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл)-(3H-імідазол-4-іл)-метанон	PX-MC (RT): 3,5хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z: 358,0 (MH+)
48	(3,5-дифторфеніл)-((S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл)-метанон	PX-MC (RT): 5,8хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z: 403,9 (MH+)
49	((S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл)-(5-метилізоксазол-4-іл)-метанон	PX-MC (RT): 5,05хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z: 372,9 (MH+)
50	((S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл)-тиазол-5-ілметанон	PX-MC (RT): 4,76хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z: 374,9 (MH+)
51	((S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл)-(6-фторпіридин-3-іл)-метанон	PX-MC (RT): 5,1хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z: 387,0 (MH+)
52	((S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл)-піридин-2-ілметанон	PX-MC (RT): 4,7хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z: 369,0 (MH+)

Сполуки, наведені в Таблиці 4, одержують відповідно до процедур, описаних в Прикладі 43 (С), починаючи з (S)-3-(3-фторфенокси-

[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидину гідрохлориду, отриманого, як описано в Прикладі 43 (В), і відповідних наявних у продажу ацилхлоридів.

Таблиця 4

Ін.	Назва	Аналітичні дані
53	{{(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-фенілметанон	PX-MC (RT): 5,5хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z: 367,9 (MH+)
54	(4-хлорфеніл)-{{(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон	PX-MC (RT): 5,98хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z: 401,9 (MH+)
55	{{(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(4-метоксифеніл)-метанон	PX-MC (RT): 5,55хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z: 397,93 (MH+)
56	(3,4-дихлорфеніл)-{{(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон	PX-MC (RT): 6,34хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z: 435,84 й 437,82 (MH+)
57	{{(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(3-метоксифеніл)-метанон	PX-MC (RT): 5,61хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z: 397,93 (MH+)
58	{{(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-о-толілметанон	PX-MC (RT): 5,77хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z: 381,9 (MH+)
59	{{(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(2-фторфеніл)-метанон	PX-MC (RT): 5,61хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z: 385,9 (MH+)
60	{{(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(3-фторфеніл)-метанон	PX-MC (RT): 5,67хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z: 385,9 (MH+)
61	{{(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-піридин-3-ілметанон	PX-MC (RT): 3,9хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z: 369 (MH+)
62	{{(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-піридин-4-ілметанон	PX-MC (RT): 3,7хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z: 369 (MH+)
63	{{(S)-3-[3-(3-фторфенокси)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-метанон	PX-MC (RT): 5,1хв. (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z: 387,0 (MH+)

Фармакологія:

Сполуки, що представлені в даному винаході, є позитивними алостеричними модуляторами mGluR5. У якості таких зазначені сполуки не зв'язуються з ортостеричною глутаматною ділянкою розпізнавання, і самі по собі не активують mGluR5. Замість цього в присутності сполук формули I зростає відгук mGluR5 на концентрацію глутамату або агоністу mGluR5. Припускають, що сполуки формули I впливають описаною дією на mGluR5 завдяки їхній здатності поліпшувати функціонування рецептора.

Приклад А

Тест на mGluR5 у культурі астроцитів кори головного мозку пацюка

Під дією факторів росту (основний фактор росту фібробластів, епідермальний фактор росту), культивовані щурячі астроцити експресують групу пов'язаних з I-Gq транскриптів mGlu, а саме mGluR5, але не сплайсингові варіанти mGluR1, наслідком чого є функціональне експресування рецепторів mGluR5 (Miller et al. (1995) J. Neurosci. 15:6103-9): Стимуляція рецепторів mGluR5 селективним агоністом CHPG і повна блокада глутамат-індуційованого фосфоінозитидного (ФІ) гідролізу й наступної внутрішньоклітинної мобілізації кальцію специфічним антагоністом, таким як MPEP, підтверджує однозначне експресування рецепторів mGluR5 у даному препараті.

Зазначений препарат є загальноприйнятим, і його застосовують для оцінки властивостей сполук згідно із даним винаходом збільшувати мобілізацію Ca^{2+} , індуковану глутаматом, не проявляючи якої-небудь істотної активності при застосуванні у відсутності глутамату.

Первинна культура астроцитів кори головного мозку:

Первинні гліальні культури виготовляють із кори головного мозку ембріонів пацюків Sprague-Dawley у віці від 16 до 19 днів, використовуючи різновид способів, описаних Mc Carthy and de Vellis (1980) J. Cell Biol. 85:890-902 and Miller et al. (1995) J. Neurosci. 15 (9):6103-9. Кору головного мозку розрізають, а потім розділяють шляхом розтирання в стерильному буферному розчині, що містить 5,36мМ KCl, 0,44мМ NaHCO_3 , 4,17мМ KH_2PO_4 , 137мМ NaCl, 0,34мМ Na_2PO_4 , 1г/л глюкози. Отриманий гомогенат клітин наносять на попередньо покриті поля-D-лізином T175 склянки (BIOCOAT, Becton Dickinson Biosciences, Erembodegem, Belgium) у середовищі Ігла в модифікації Дульбеко (D-MEM GlutaMAX™ I, Invitrogen, Basel, Switzerland), що містить буфери 25мМ HEPES й 22,7мМ NaHCO_3 , і доповненої 4,5 г/л глюкози, 1мМ пірувату й 15% сироватки ембріонів великої рогатої худоби (FBS, Invitrogen, Basel, Switzerland), пеніциліном і стрептоміцином, і інкубують при 37°C в атмосфері 5% CO_2 . Для наступ-

ного посіву зміст FBS знижують до 10%. Через 12 днів клітини переносять шляхом трипсинізації на попередньо покриті поло-D-лізин планшети на 384 чарунок із щільністю 20000 клітин на осередок у культуральному буфері.

Тест на мобілізацію Ca^{2+} з використанням астрцитів кори головного мозку пацюка:

Після одного дня інкубації клітини змивають буфером для аналізу, що містить: 142мМ NaCl, 6мМ KCl, 1мМ MgSO_4 , 1мМ CaCl_2 , 20мМ HEPES, 1 г/л глюкози, 0,125мМ сульфінпіразону, pH7,4. Через 60хв. після завантаження 4μМ Fluo-4 (TefLabs, Austin, TX), клітини промивають три рази 50μл буфера ФСБ і знову суспендують в 45μл буфера для аналізу. Потім планшети переносять у планшет-рідер флуориметричного зображення (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA) для оцінки внутрішньоклітинного переносу кальцію. Після спостереження нульової лінії флуоресценції протягом 10с, додають на клітинний планшет розчин, що містить 10μМ типової сполуки згідно із даним винаходом, розведеного буфером для аналізу (15μл 4X розведення), у відсутності або в присутності 300нМ глутамату. В описаних умовах експерименту така концентрація індукує менш ніж 20% максимального відгуку глутамату, і зазначену концентрацію використовують для визначення властивостей позитивних алостеричних модулаторів у сполук згідно із даним винаходом. Кінцева концентрація ДМСО в тесті становить 0,3%. У кожному досліді флуоресценцію потім спостерігають як функцію від часу протягом 3 хвилин й аналізують дані за допомогою Microsoft Excel й GraphPad Prism. Кожну точку даних також вимірюють два рази.

Результати на кресленні (Fig.) представляють дію 10μМ сполуки із Прикладу #1 на первинну культуру mGluR5-експресуючих клітин кори головного мозку у відсутності або в присутності 300нМ глутамату. Дані представлені як відсоток від максимального відгуку, спостережуваного при обробці клітин 30μМ глутамату. Кожна стовпчаста діаграма являє собою середнє значення й стандартну погрішність середнього для подвійних крапок даних і відображає три незалежних експерименти.

Дані, показані в Прикладі А, демонструють, що сполуки, описані в даному винаході, не впливають пер se на mGluR5. Навпроти, якщо зазначені сполуки застосовують разом з агоністом mGluR5, таким як глутамат, обмірюваний ефект значно посилюється в порівнянні з ефектом агоністу, узятим окремо в тій же концентрації. Наведені дані показують, що сполуки згідно із даним винаходом є позитивними алостеричними модулаторами рецепторів mGluR5 у природних препаратах.

Приклад В

Тест на mGluR5 на HEK-експресію щурячого mGluR5

Культура клітин

Позитивну функціональну експресію клітин лінії HEK-293, стабільно експресуючих щурячий рецептор mGluR5, визначають, вимірюючи внутрішньоклітинні зміни Ca^{2+} з використанням планшет-

рідера флуориметричного зображення (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA), у відповідь на глутамат або відомі селективні агоністи й антагоністи mGluR5. Визначено послідовності RT-PCR-продуктів щурячих mGluR5 у клітках HEK-293 і виявлено, що вони на 100% ідентичні контрольній послідовності щурячих mGluR5 Genbank'a (NM_017012). Клітини HEK-293, експресуючі mGluR5, витримують у середовищі, що містить DMEM, діалізовану сироватку ембріонів великої рогатої худоби (10%), Glutamax™ (2мМ), пеніцилін (100 ед/мол), стрептоміцин (100μг/мл), генетицин (100μг/мл) і гігromіцин-В (40μг/мл) при 37°C/5% CO_2 .

Флуоресцентний клітинний тест на мобілізацію Ca^{2+}

Після одного дня інкубації клітини промивають буфером для аналізу, що містить: 142мМ NaCl, 6мМ KCl, 1мМ MgSO_4 , 1мМ CaCl_2 , 20мМ HEPES, 1 г/л глюкози, 0,125мМ сульфінпіразону, pH7,4. Через 60хв. після завантаження 4μМ Fluo-4 (TefLabs, Austin, TX), клітини промивають три рази 50μл буфера ФСБ і знову суспендують в 45μл буфера для аналізу. Потім планшети переносять у планшет-рідер флуориметричного зображення (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA) для оцінки внутрішньоклітинного переносу кальцію. Після спостереження нульової лінії флуоресценції протягом 10 секунд додають до клітин зростаючі концентрації типових сполук (від 0,01 до 60μМ) згідно із даним винаходом, розведених буфером для аналізу (15μл 4X розведення). Кінцева концентрація ДМСО в тесті становить 0,3%. У кожному досліді флуоресценцію потім спостерігають як функцію від часу протягом 3 хвилин й аналізують дані за допомогою Microsoft Excel й GraphPad Prism. Кожну точку даних також вимірюють два рази.

В описаних умовах експерименту лінія клітин HEK-пацюків mGluR5 здатна безпосередньо визначати позитивні алостеричні модулатори без необхідності спільного застосування глутамату або агоністу mGluR5. Так, DFB, CPPHA й CDPPB, опубліковані стандартні позитивні алостеричні модулатори, які не активні в культурі астроцитів кори головного мозку пацюка без додавання глутамату (Liu et al (2006) Eur. J. Pharmacol. 536:262-268; Zhang et al (2005) J. Pharmacol. Exp. Ther. 315:1212-1219), в описаній системі активують щурячі рецептори mGluR5.

Криві концентрація-відгук типових сполук згідно із даним винаходом будують із використанням програмного забезпечення Prism GraphPad (Graph Pad Inc, San Diego, USA). Криві відповідають чотирьох параметричному логістичному рівнянню:

$$Y = \text{Низ} + (\text{Верх} - \text{Низ}) / (1 + 10^{-(\text{LogEC}_{50} - X) * \text{Кут Нахилу}})$$

що дозволяє визначити значення EC_{50} .

У Таблиці 5 нижче представлені середні EC_{50} , отримані з, щонайменше, трьох незалежних експериментів з обраними молекулами, повторених двічі.

Таблиця 5

Приклад	Ca ⁺⁺ перенесення*	Приклад	Ca ⁺⁺ перенесення*
1	+++	12	++
2	+++	13	++
3	+++	14	+++
4	+++	15	++
5	++	16	+++
6	+	17	+++
7	+++	18	++
8	+	19	+++
9	++	20	+
10	++	21	+++
11	++	22	++

"Легенда Таблиці:

(+): EO₅₀>10μM

(++): 1μMоль<EC₅₀<10μM

(+++): EC₅₀<1μM

Приклад С

Тест на сполучення mGluR5

Активність сполук згідно із даним винаходом досліджують відповідно до методики радіолігандного сполучення з використанням цілого головного мозку пацюка й тритіймісткого 2-метил-6-(фенілетил)-піридину ([³H]-МРЕР) у якості ліганду, дотримуючись способів, подібних тим, які описані в Gasparini et al. (2002) Bioorg. Med. Chem. Lett. 12:407-409 й в Anderson et al. (2002) J. Pharmacol. Exp. Ther. 303 (3) 1044-1051.

Готування мембран:

Кору головного мозку вирізають із головного мозку пацюків Sprague-Dawley вагою 200-300м (Charles River Laboratories, L'Arbresle, France). Тканини гомогенізують в 10 обсягах (об'єму) крижаного 50мМ Hepes-NaOH (pH7,4) за допомогою дезінтератора Polytron (Kinematica AG, Luzern, Switzerland) і центрифугують протягом 30хв. при 40000g. (4°C). Видаляють супернатант і промивають осад двічі шляхом ресуспензювання в 10 обсягах 50мМ HEPES-NaOH. Збирають мембрани за допомогою центрифугування й промивають перед остаточним ресуспензюванням в 10 обсягах 20мМ HEPES-NaOH, pH7,4. Визначають концентрацію білка способом Бредфорда (Bio-Rad protein assay, Reinach, Switzerland) з бичачим сироватковим альбуміном як стандарт.

Експерименти по сполученню [³H]-МРЕР:

Мембрани відтаюють і ресуспензують у буфері для сполучення, що містить 20мМ HEPES-NaOH, 3мМ MgCl₂, 3мМ CaCl₂, 100мМ NaCl, pH7,4. Конкурентні дослідження проводять шляхом інкубації протягом 1год. при 4°C: 3нМ [³H]-МРЕР (39Ки/ммоль, Tocris, Cookson Ltd, Bristol, U.K.), 50μг мембран і діапазон концентрацій сполук від 0,003нМ до 30μМ, при загальному реакційному обсязі 300μл. Неспецифічне сполучення визначають із використанням 30 μМ МРЕР. Реакцію припиняють шляхом швидкої фільтрації через скляні фільтрувальні пластини (Unifilter 96-well GF/B filter

plates, Perkin-Elmer, Schwerzenbach, Switzerland) з використанням 4×400 μл крижаного буфера за допомогою колектора клітин (Filtermate, Perkin-Elmer, Downers Grove, USA). Радіоактивність визначають за допомогою рідинної сцинтиляційної спектрометрії з використанням планшет-рідера на 96 чарунок (TopCount, Perkin-Elmer, Downers Grove, USA).

Аналіз даних:

Криві інгібування будують за допомогою програми Prism GraphPad (Graph Pad Software Inc, San Diego, USA). Визначення IC₅₀ виконують на підставі отриманих даних по 8-крапкових кривих концентрація-відгук з використанням нелінійного регресійного аналізу. Обчислюють середні значення IC₅₀, отримані, щонайменше, у трьох незалежних експериментах на обраних молекулах, повторених двічі.

Сполуки відповідно до даної заявки мають значення IC₅₀ у діапазоні менше, ніж 100μМ. Приклад # 1 має значення IC₅₀ менше ніж 30μМ.

Результати, показані в Прикладах А, В й С демонструють, що сполуки, описані в даному винаході, є позитивними алостеричними модуляторами рецепторів mGluR5 пацюка. Зазначені сполуки активні в природних системах і здатні інгібувати сполучення прототипного алостеричного модулятора mGluR5 (³H)-МРЕР, що, як відомо, зв'язується далеко від глутаматного центра сполучення в трансмембранних доменах рецепторів mGluR5 (Malherbe et al (2003) Mol. Pharmacol. 64(4):823-32).

Таким чином, алостеричні модулятори, представлені в даному винаході, як вважають, збільшують ефективність впливу глутамату або агоністів mGluR5 на рецептор mGluR5. Тому думають, що зазначені позитивні алостеричні модулятори будуть корисні для лікування різних неврологічних і психіатричних розладів, пов'язаних з дисфункцією глутамату, описаних тут як підмети лікування, і інших, які можна лікувати зазначеними позитивними алостеричними модуляторами.

Сполуки згідно із даним винаходом являють собою алостеричні модулятори рецепторів mGluR5, вони придатні для виробництва ліків, особливо для запобігання або лікування розладів центральної нервової системи, а також інших розладів, на які впливають зазначені рецептори.

Сполуки відповідно до винаходу можна вводити або окремо, або в сполученні з іншими лікарськими засобами, ефективними при лікуванні згаданих вище станів.

Приклади композицій

Типовими прикладами рецептур для композицій відповідно до винаходу є наступні:

1) Таблетки

Сполуки із Прикладу 1	від 5 до 50мг
Дикальційфосфат	20мг
Лактоза	30мг
Тальк	10мг
Стеарат магнію	5мг
Картопляний крохмаль	до 200мг.

У наведеному прикладі сполуки із Прикладу 1 можна замінити такою же кількістю будь-якого

описаного сполуки із Прикладів з 1 по 63.

2) Суспензія

Водну суспензію для орального введення виготовляють таким чином, щоб кожен 1 мілілітр містив від 1 до 5мг одного з описаних у Прикладах сполуки, 50мг натрій-карбоксиметилцелюлози, 1мг бензоата натрію, 500мг сорбіту й води до 1мл.

3) Для ін'єкцій

Парентеральну композицію виготовляють, змішуючи 1,5% по вазі активного компонента відповідно до винаходу з 10% по обсязі пропіленгліколем і водою.

4) Мазь

Сполуки із Прикладу 1	від 5 до 1000мг
Стеариловий спирт	3м
Ланолін	5м
Білий вазелін	15м
Вода	до 100м.

У наведеному прикладі сполуки із Прикладу 1 можна замінити такою же кількістю будь-якої описаної сполуки із Прикладів з 1 по 63.

Обґрунтовані зміни не слід розглядати як відхилення від обсягу винаходу. Повинно бути очевидно, що описаний в такий спосіб винахід фахівець може змінювати багатьма способами.

