



УКРАЇНА

(19) UA (11) 86024 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 471/08 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

A61K 31/4433 (2006.01)

A61K 31/4436 (2006.01)

A61K 31/353 (2006.01)

A61K 31/382

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

(54) ТРИЦИКЛІЧНІ ДЕЛЬТА-ОПІОЇДНІ МОДУЛЯТОРИ

1

2

(21) а200512736

(22) 22.06.2004

(24) 25.03.2009

(86) PCT/US2004/019911, 22.06.2004

(31) 60/483,389

(32) 27.06.2003

(33) US

(46) 25.03.2009, Бюл. № 6, 2009 р.

(72) КАРСОН ДЖОН Р., US/US, КУД ЕЛЕН, US/US,
РАЗЛЕР КРИСТИН М., US/US, ВОРКС АНДРЕА,
US/US

(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В.

(56) EP 1 321 169 A 25.06.2003

EP 1 306 376 A 02.05.2003

US 4 777 177 A 11.10.1988

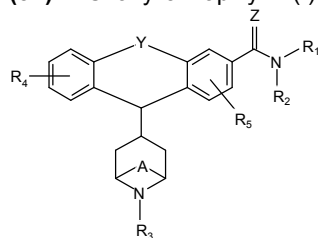
WO 99/00376 A 07.01.1999

FR 2 290 202 A 04.06.1976

EP 0 005 607 A 28.11.1979

US 2003/166672 A1 04.09.2003

(57) 1. Сполука Формули (I):



, Формула (I)

де:

R₁ та R₂ являють собою замісники, що вибираються, незалежно, із групи, яка складається із водню та C₁₋₈алканілу;R₃ вибирається із групи, яка складається із водню, C₁₋₈алканілу, гало₁₋₃(C₁₋₈)алканілу, C₂₋₈алкенілу, C₂₋₈алкінілу, C₃₋₈циклоалканілу, циклоалканіл(C₁₋₈)алканілу, C₁₋₈алканілокси(C₁₋₈)алканілу, C₁₋₈алканілтїо(C₁₋₈)алканілу, гідроксіC₁₋₈алканілу, C₁₋₈алканілоксикарбонілу, гало₁₋₃(C₁₋₈) алканілкарбонілу, формілу, тіоформілу, карбамімідоїлу, фенілі-міно(C₁₋₈)алканілу, феніл(C₁₋₈)алканілу, феніл(C₁₋₈)алкенілу, феніл(C₁₋₈)алкінілу, нафтил(C₁₋₈)алканілу та гетероарил(C₁₋₈)алканілу; де феніл, нафтил та гетероарил заміщені, при потребі, одним-трьома замісниками, що вибираються, незалежно, із групи, яка складається із C₁₋₆алканілу, C₂₋₆алкенілу, C₁₋₆алканілокси, аміно, C₁₋₆алканіламіно, ді(C₁₋₆алканіл)аміно, C₁₋₆алканілкарбонілу, C₁₋₆алканілкарбонілокси, C₁₋₆алканілкарбоніламіно, C₁₋₆алканілтїо, C₁₋₆алканілсульфонілу, галогену, гідрокси, ціано, фтороалканілу, тіоуреїдо та фтороалканілокси; як альтернатива, коли феніл та гетероарил заміщені, при потребі, двома замісниками, котрі приєднані до сусідніх вуглецевих атомів, зазначені два замісники утворюють разом єдину злилу складову; де зазначена злита складова вибирається із групи, котра складається із - (CH₂)₃₋₅- та -O(CH₂)₁₋₃O-;R₄ являє собою один-три замісники, що вибираються, незалежно, із групи, котра складається із водню, C₁₋₆алканілу, C₂₋₆алкенілу, C₁₋₆алканілокси, аміно, C₁₋₆алканіламіно, ді(C₁₋₆алканіл)аміно, C₁₋₆алканілкарбонілу, C₁₋₆алканілкарбонілокси, C₁₋₆алканілоксикарбонілу, C₁₋₆алканіламінокарбонілу, ді(C₁₋₆алканіл)амінокарбонілу, C₁₋₆алканілкарбоніламіно, C₁₋₆алканілтїо, C₁₋₆алканілсульфонілу, галогену, гідрокси, ціано, гідроксикарбонілу, C₆₋₁₀арилу, хроманілу, хроменілу, фуранілу, імідазолілу, індазолілу, індолілу, індолінілу, ізоіндолінілу, ізохінолінілу, ізотіазолілу, ізоксазолілу, нафтиридинілу, оксазолілу, піразинілу, піразолілу, піридазинілу, піридинілу, піримідинілу, піролілу, хіназолінілу, хінолінілу, хінолізинілу, хіноксалинілу, тетразолілу, тіазолілу, тіофенілу, фтороалканілу та фтороалканілокси; або, при потребі, коли R₄ являє собою два замісники, що приєднані до сусідніх вуглецевих атомів, зазначені два замісники разом утворюють єдину злилу складову; де зазначена злита складова вибирається із групи, яка складається із - (CH₂)₃₋₅- та -O(CH₂)₁₋₃O-;

(13) C2

(11) 86024

(19) UA

R₅ являє собою один-два замісники, що вибираються, незалежно, із групи, котра складається із водню, C₁₋₆алканілу, C₂₋₆алкенілу, C₁₋₆алканілокси, аміно, C₁₋₆алканіламіно, ді(C₁₋₆алканіл)аміно, C₁₋₆алканілкарбонілу, C₁₋₆алканілкарбонілокси, C₁₋₆алканілоксикарбонілу, C₁₋₆алканіламінокарбонілу, C₁₋₆алканілкарбоніламіно, C₁₋₆алканілтїю, C₁₋₆алканілсульфонілу, галогену, гідрокси, ціано, фтороалканілу та фтороалканілокси;

A являє собою -(CH₂)_m-, де m дорівнює 0, 2 або 3;

Y являє собою -(CH₂)_nX- або -X(CH₂)_n;

X являє собою O або S;

n дорівнює 0 або 1;

Z являє собою O або S;

та її енантіомери, діастереомери, таутомери, сольвати або фармацевтично прийнятні солі.

2. Сполука згідно з п.1, яка **відрізняється** тим, що в ній R₁ та R₂ являють собою замісники, що вибираються, незалежно, із групи, котра складається із водню та C₁₋₄алканілу.

3. Сполука згідно з п.1, яка **відрізняється** тим, що в ній R₁ та R₂ являють собою замісники, що вибираються, незалежно, із групи, котра складається із водню, метилу, етилу та пропілу.

4. Сполука згідно з п.1, яка **відрізняється** тим, що в ній R₁ та R₂ являють собою замісники, що вибираються, незалежно, із групи, котра складається із водню та етилу.

5. Сполука, згідно з п.1, яка **відрізняється** тим, що в ній R₃ вибирається із групи, котра складається із водню, C₁₋₈алканілу, C₂₋₈алкенілу, C₂₋₈алкінілу, C₁₋₈алканілокси(C₁₋₈)алканілу, C₁₋₈алканілтїю(C₁₋₈)алканілу, гідроксіC₁₋₈алканілу, тіоформілу, феніліміно(C₁₋₈)алканілу, феніл(C₁₋₈)алканілу та гетероарил(C₁₋₈)алканілу; де феніл, нафтил та гетероарил заміщені, при потребі, одним-трьома замісниками, що вибираються, незалежно, із групи, яка складається із C₁₋₆алканілокси та гідрокси; або, при потребі, коли феніл та гетероарил заміщені, при потребі, двома замісниками, котрі приєднані до сусідніх вуглецевих атомів, зазначені два замісники утворюють разом єдину зливу складову; де зазначена складова вибирається із -O(CH₂)₁₋₃O-.

6. Сполука згідно з п.1, яка **відрізняється** тим, що в ній R₃ вибирається із групи, котра складається із водню, метилу, алілу, 2-метилалілу, пропінілу, гідроксіетилу, тіоформілу, фенілімінометилу, фенетилу та гетероарил(C₁₋₈)алканілу; де зазначений феніл та замісник, що містить феніл, заміщені, при потребі, однією гідроксильною групою.

7. Сполука згідно з п.1, яка **відрізняється** тим, що в ній R₃ являє собою водень або метил, аліл, гетероарилметил.

8. Сполука згідно з п.1, яка **відрізняється** тим, що в ній R₄ являє собою один-три замісники, що вибираються, незалежно, із групи, котра складається із водню, C₁₋₆алканілу, C₁₋₆алканілокси, C₁₋₆алканіламінокарбонілу, C₁₋₆алканілкарбоніламіно, галогену, гідрокси, C₆₋₁₀арилу, хроманілу, хроменілу, фуранілу, імідазолілу, індазолілу, індолілу, індолінілу, ізоіндолінілу, ізохінолінілу, ізотіазолілу, ізоксазолілу, нафтиридинілу, оксазолілу, піразинілу, піразолілу, піридазинілу, піридинілу, піриміди-

нілу, піролілу, хіназолінілу, хінолінілу, хінолізинілу, хіноксалинілу, тетразолілу, тіазолілу та тіофенілу.

9. Сполука згідно з п.1, яка **відрізняється** тим, що в ній R₄ являє собою один-два замісники, що вибираються, незалежно, із групи, яка складається із водню, C₁₋₄алканілу, C₁₋₄алканілокси, галогену, фенілу, фуранілу, імідазолілу, індазолілу, індолілу, індолінілу, ізоіндолінілу, ізохінолінілу, ізотіазолілу, ізоксазолілу, оксазолілу, піразинілу, піразолілу, піридазинілу, піридинілу, піримідинілу, піролілу, хінолінілу, тетразолілу, тіазолілу, тіофенілу та гідрокси.

10. Сполука згідно з п.1, яка **відрізняється** тим, що в ній R₄ являє собою один-два замісники, що вибираються, незалежно, із групи, яка складається із водню, метилу, метокси, бромом, фтором, 5- або 6-фенілу, 5- або 6-піридинілу, 5- або 6-фуранілу та гідрокси.

11. Сполука згідно з п.10, яка **відрізняється** тим, що в ній Y являє собою O або S.

12. Сполука згідно з п.1, яка **відрізняється** тим, що в ній R₅ являє собою один-два замісники, що вибираються, незалежно, із групи, котра складається із водню та галогену.

13. Сполука згідно з п.1, яка **відрізняється** тим, що в ній R₅ являє собою водень.

14. Сполука згідно з п.1, яка **відрізняється** тим, що в ній A являє собою (CH₂)₀₋₂.

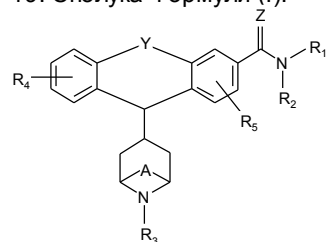
15. Сполука згідно з п.1, яка **відрізняється** тим, що в ній A являє собою -(CH₂)₂-.

16. Сполука згідно з п.1, яка **відрізняється** тим, що в ній X являє собою O або S.

17. Сполука згідно з п.1, яка **відрізняється** тим, що в ній n дорівнює 0.

18. Сполука згідно з п.1, яка **відрізняється** тим, що в ній Z являє собою O.

19. Сполука Формули (I):



, Формула (I)

де

R₁ являє собою C₁₋₃алканіл;

R₂ являє собою C₁₋₃алканіл або водень;

R₃ вибирається із групи, яка складається із водню, C₁₋₈алканілу, C₂₋₈алкенілу, C₂₋₈алкінілу, C₁₋₈алканілокси(C₁₋₈)алканілу, C₁₋₈алканілтїю(C₁₋₈)алканілу, гідроксіC₁₋₈алканілу, тіоформілу, феніліміно(C₁₋₈)алканілу, феніл(C₁₋₈)алканілу та гетероарил(C₁₋₈)алканілу; де феніл та гетероарил заміщені, при потребі, одним-трьома замісниками, що вибираються, незалежно, із групи, яка складається із C₁₋₆алканілокси та гідрокси; або, при потребі, коли феніл та гетероарил заміщені, при потребі, двома замісниками, котрі приєднані до сусідніх вуглецевих атомів, зазначені два замісники утворюють разом єдину зливу складову; де зазначена складова вибирається із -O(CH₂)₁₋₃O-;

R₄ являє собою один-три замісники, що вибираються, незалежно, із групи, котра складається із

водню, C_{1-6} алканілу, C_{1-6} алканілокси, C_{1-6} алканіламінокарбонілу, C_{1-6} алканілкарбоніламіно, галогену, гідрокси, C_{6-10} арилу, хроманілу, хроменілу, фуранілу, імідазолілу, індазолілу, індолілу, індолінілу, ізоіндолінілу, ізохінолінілу, ізотіазолілу, ізоксазолілу, нафтиридинілу, оксазолілу, піразинілу, піразолілу, піридазинілу, піридинілу, піримідинілу, піролілу, хіназолінілу, хінолінілу, хінолізинілу, хіноксалінілу, тетразолілу, тіазолілу та тіофенілу; R_5 являє собою один-два замісники, що вибираються, незалежно, із групи, котра складається із водню та галогену;

A відсутня або являє собою CH_2CH_2 ;

Y являє собою O, S, CH_2O або OCH_2 ;

Z являє собою O; та

її енантіомери, діастереомери, таутомери, сольвати або фармацевтично прийнятні солі.

20. Сполука згідно з п.19, яка **відрізняється** тим, що в ній R_1 являє собою етил; R_2 являє собою етил або водень; і R_3 являє собою бензо[1,3]діоксол-5-ілметил, карбамімідоїл, 1-H-імідазол-4-ілметил, фенілімінометил, 1-проп-2-ініл, тіоформіл, 2-гідроксифенілметил, гідроксietил, метоксietил, 2-метилаліл, 2-метилбут-2-еніл, аліл, фуран-3-ілметил, H, Me, метилтіоетил, фенетил, піридин-2-ілметил або тіофен-2-ілметил.

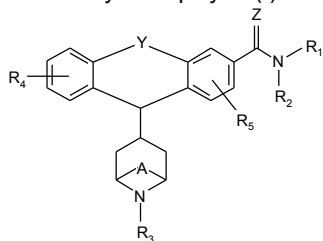
21. Сполука згідно з п.19, яка **відрізняється** тим, що в ній R_1 являє собою етил; R_2 являє собою етил; і R_3 являє собою бензо[1,3]діоксол-5-ілметил, карбамімідоїл, 1-H-імідазол-4-ілметил, фенілімінометил, 1-проп-2-ініл, тіоформіл, 2-гідроксифенілметил, гідроксietил, метоксietил, аліл, фуран-3-ілметил, H, Me, метилтіоетил або фенетил.

22. Сполука згідно з п.19, яка **відрізняється** тим, що в ній R_1 являє собою етил; R_2 являє собою етил; і R_3 являє собою H, бензо[1,3]діоксол-5-ілметил, 1-H-імідазол-4-ілметил, фуран-3-ілметил, піридин-2-ілметил або фенілімінометил.

23. Сполука згідно з п.19, яка **відрізняється** тим, що в ній R_3 являє собою водень, метил, аліл або гетероарилметил.

24. Сполука згідно з п.19, яка **відрізняється** тим, що в ній R_3 являє собою водень, метил, аліл або гетероарилметил; і R_4 являє собою один-два замісники, що вибираються, незалежно, із групи, яка складається із водню, метилу, метокси, бромом, фтором, 5- або 6-фенілу, 5- або 6-піридинілу, 5- або 6-фуранілу та гідрокси; і R_5 являє собою водень.

25. Сполука Формули (I):



, Формула (I)

де

R_1 являє собою C_{1-3} алканіл;

R_2 являє собою C_{1-3} алканіл або водень;

R_3 вибирається із групи, яка складається із водню, метилу, алілу, 2-метилалілу, пропінілу, гідроксietилу, тіоформілу, фенілімінометилу, фенетилу та

гетероарил(C_{1-8})алканілу; де зазначений феніл у будь-якому заміснику, що містить феніл, заміщений, при потребі, однією гідроксильною групою;

R_4 являє собою один-два замісники, що вибираються, незалежно, із групи, яка складається із водню, C_{1-4} алканілу, C_{1-4} алканілокси, галогену, фенілу, фуранілу, імідазолілу, індазолілу, індолілу, індолінілу, ізоіндолінілу, ізохінолінілу, ізотіазолілу, ізоксазолілу, оксазолілу, піразинілу, піразолілу, піридазинілу, піридинілу, піримідинілу, піролілу, хінолінілу, тетразолілу, тіазолілу, тіофенілу та гідрокси;

R_5 являє собою водень;

A являє собою CH_2CH_2 ;

Y являє собою O, S;

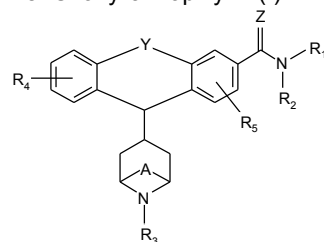
Z являє собою O; та

її енантіомери, діастереомери, таутомери, сольвати або фармацевтично прийнятні солі.

26. Сполука згідно з п.25, яка **відрізняється** тим, що в ній R_3 являє собою водень, метил, аліл або гетероарилметил.

27. Сполука згідно з п.25, яка **відрізняється** тим, що в ній R_3 являє собою водень, метил, аліл або гетероарилметил; і R_4 являє собою один-два замісники, що вибираються, незалежно, із групи, яка складається із водню, метилу, метокси, бромом, фтором, 5- або 6-фенілу, 5- або 6-піридинілу, 5- або 6-фуранілу та гідрокси; і R_5 являє собою водень.

28. Сполука Формули (I)



, Формула (I)

що вибирається із групи, яка складається із сполуки Формули (I), де R_1 являє собою етил, R_2 являє собою етил, R_3 являє собою метил, R_4 являє собою H, R_5 являє собою H, A відсутня, Y являє собою CH_2O , і Z являє собою O;

сполуки Формули (I), де R_1 являє собою етил, R_2 являє собою етил, R_3 являє собою H, R_4 являє собою H, R_5 являє собою H, A відсутня, Y являє собою CH_2O , і Z являє собою O;

сполуки Формули (I), де R_1 являє собою етил, R_2 являє собою етил, R_3 являє собою H, R_4 являє собою H, R_5 являє собою H, A відсутня, Y являє собою CH_2O , і Z являє собою O;

сполуки Формули (I), де R_1 являє собою етил, R_2 являє собою етил, R_3 являє собою H, R_4 являє собою H, R_5 являє собою H, A відсутня, Y являє собою CH_2O , і Z являє собою O;

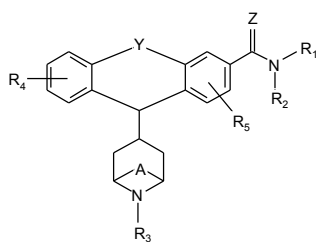
сполуки Формули (I), де R_1 являє собою етил, R_2 являє собою етил, R_3 являє собою фенетил, R_4 являє собою H, R_5 являє собою H, A відсутня, Y являє собою CH_2O , і Z являє собою O;

сполуки Формули (I), де R_1 являє собою етил, R_2 являє собою етил, R_3 являє собою аліл, R_4 являє собою H, R_5 являє собою H, A відсутня, Y являє собою CH_2O , і Z являє собою O;

[illegible]

собою 6-гідрокси, R₅ являє собою Н, А являє собою CH₂CH₂, Y являє собою О, і Z являє собою О; сполуки Формули (I), де R₁ являє собою метил, R₂ являє собою ізопропіл, R₃ являє собою Н, R₄ являє собою Н, R₅ являє собою Н, А являє собою CH₂CH₂, Y являє собою О, і Z являє собою О; сполуки Формули (I), де R₁ являє собою етил, R₂ являє собою етил, R₃ являє собою Н, R₄ являє собою 5-бромо, R₅ являє собою Н, А являє собою CH₂CH₂, Y являє собою О, і Z являє собою О; сполуки Формули (I), де R₁ являє собою етил, R₂ являє собою етил, R₃ являє собою Н, R₄ являє собою 6-метокси, R₅ являє собою Н, А являє собою CH₂CH₂, Y являє собою О, і Z являє собою О; сполуки Формули (I), де R₁ являє собою етил, R₂ являє собою етил, R₃ являє собою Н, R₄ являє собою 6-метил, R₅ являє собою Н, А являє собою CH₂CH₂, Y являє собою О, і Z являє собою О; сполуки Формули (I), де R₁ являє собою етил, R₂ являє собою етил, R₃ являє собою Н, R₄ являє собою Н, R₅ являє собою Н, А являє собою CH₂CH₂, Y являє собою S, і Z являє собою О; сполуки Формули (I), де R₁ являє собою n-пропіл, R₂ являє собою n-пропіл, R₃ являє собою Н, R₄ являє собою Н, R₅ являє собою Н, А являє собою CH₂CH₂, Y являє собою О, і Z являє собою О; сполуки Формули (I), де R₁ являє собою етил, R₂ являє собою етил, R₃ являє собою Н, R₄ являє собою 7-фторо, R₅ являє собою Н, А являє собою CH₂CH₂, Y являє собою О, і Z являє собою О; сполуки Формули (I), де R₁ являє собою етил, R₂ являє собою етил, R₃ являє собою Н, R₄ являє собою 5-піридин-3-іл, R₅ являє собою Н, А являє собою CH₂CH₂, Y являє собою О, і Z являє собою О; сполуки Формули (I), де R₁ являє собою метил, R₂ являє собою ізобутил, R₃ являє собою Н, R₄ являє собою Н, R₅ являє собою Н, А являє собою CH₂CH₂, Y являє собою О, і Z являє собою О; сполуки Формули (I), де R₁ являє собою метил, R₂ являє собою n-бутил, R₃ являє собою Н, R₄ являє собою Н, R₅ являє собою Н, А являє собою CH₂CH₂, Y являє собою О, і Z являє собою О; сполуки Формули (I), де R₁ являє собою етил, R₂ являє собою етил, R₃ являє собою Н, R₄ являє собою 5-хінолін-3-іл, R₅ являє собою Н, А являє собою CH₂CH₂, Y являє собою О, і Z являє собою О; сполуки Формули (I), де R₁ являє собою етил, R₂ являє собою етил, R₃ являє собою Н, R₄ являє собою 5-тіофен-3-іл, R₅ являє собою Н, А являє собою CH₂CH₂, Y являє собою О, і Z являє собою О; та сполуки Формули (I), де R₁ являє собою метил, R₂ являє собою ізопропіл, R₃ являє собою Н, R₄ являє собою Н, R₅ являє собою Н, А являє собою CH₂CH₂, Y являє собою О, і Z являє собою О; та її енантиомери, діастереомери, таутомери, сольвати і фармацевтично прийнятні солі.

30. Сполука Формули (I)



, Формула (I)

що вибирається із групи, яка складається із сполуки Формули (I), де R₁ являє собою етил, R₂ являє собою етил, R₃ являє собою Н, R₄ являє собою 5-гідрокси, R₅ являє собою Н, А являє собою СН₂СН₂, Y являє собою О, і Z являє собою О; сполуки Формули (I), де R₁ являє собою етил, R₂ являє собою етил, R₃ являє собою Н, R₄ являє собою 5-метокси, R₅ являє собою Н, А являє собою СН₂СН₂, Y являє собою О, і Z являє собою О; сполуки Формули (I), де R₁ являє собою етил, R₂ являє собою етил, R₃ являє собою Н, R₄ являє собою 5-піридин-4-іл, R₅ являє собою Н, А являє собою СН₂СН₂, Y являє собою О, і Z являє собою О;

сполуки Формули (I), де R₁ являє собою етил, R₂ являє собою етил, R₃ являє собою Н, R₄ являє собою 5-фуран-3-іл, R₅ являє собою Н, А являє собою СН₂СН₂, Y являє собою О, і Z являє собою О;

сполуки Формули (I), де R₁ являє собою етил, R₂ являє собою етил, R₃ являє собою Н, R₄ являє собою 6-метил, R₅ являє собою Н, А являє собою СН₂СН₂, Y являє собою О, і Z являє собою О;

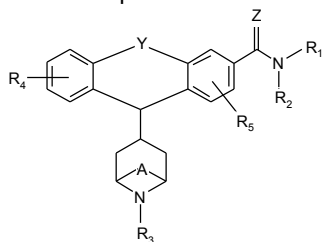
сполуки Формули (I), де R₁ являє собою етил, R₂ являє собою етил, R₃ являє собою Н, R₄ являє собою 7-фторо, R₅ являє собою Н, А являє собою СН₂СН₂, Y являє собою О, і Z являє собою О;

сполуки Формули (I), де R₁ являє собою етил, R₂ являє собою етил, R₃ являє собою Н, R₄ являє собою 5-піридин-3-іл, R₅ являє собою Н, А являє собою СН₂СН₂, Y являє собою О, і Z являє собою О;

сполуки Формули (I), де R₁ являє собою етил, R₂ являє собою етил, R₃ являє собою Н, R₄ являє собою 5-тіофен-3-іл, R₅ являє собою Н, А являє собою СН₂СН₂, Y являє собою О, і Z являє собою О; та

сполуки Формули (I), де R₁ являє собою метил, R₂ являє собою ізопропіл, R₃ являє собою Н, R₄ являє собою Н, R₅ являє собою Н, А являє собою СН₂СН₂, Y являє собою О, і Z являє собою О; та її енантіомери, діастереомери, таутомери, сольвати і фармацевтично прийнятні солі.

31. Сполука формули (I), яка є правообертаючим енантіомером

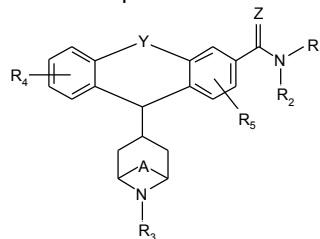


, Формула (I)

де R₁ являє собою етил, R₂ являє собою етил, R₃ являє собою Н, R₄ являє собою Н, R₅ являє собою

Н, А являє собою СН₂СН₂, Y являє собою О, і Z являє собою О; де зазначена сполука є суттєво вільною від лівообертаючого ізомеру.

32. Сполука формули (I), яка є лівообертаючим енантіомером



, Формула (I)

де R₁ являє собою етил, R₂ являє собою етил, R₃ являє собою Н, R₄ являє собою Н, R₅ являє собою Н, А являє собою СН₂СН₂, Y являє собою О, і Z являє собою О; де зазначена сполука є суттєво вільною від правообертаючого ізомеру.

33. Фармацевтична композиція, що містить сполуку, сіль або сольват згідно з п.1, змішану з фармацевтично прийнятним носієм, наповнювачем або розріджувачем.

34. Ветеринарна композиція, що містить сполуку, сіль або сольват згідно з п.1, змішану з ветеринарно прийнятним носієм, наповнювачем або розріджувачем.

35. Спосіб лікування або запобігання хворобі або стану у ссавця, де на дану хворобу або стан впливає модуляція дельта-опіоїдних рецепторів, який включає призначення ссавцю, що потребує такого лікування або запобігання, терапевтично ефективної кількості сполуки, солі або сольвату згідно з п.1.

36. Спосіб згідно з п.35, який **відрізняється** тим, що в ньому зазначена терапевтично ефективна кількість включає область доз від приблизно 0,001 мг до приблизно 1000 мг.

37. Спосіб згідно з п.35, який **відрізняється** тим, що в ньому зазначена терапевтично ефективна кількість включає область доз від приблизно 0,1 мг до приблизно 500 мг.

38. Спосіб згідно з п.35, який **відрізняється** тим, що в ньому зазначена терапевтично ефективна кількість включає область доз від приблизно 1 мг до приблизно 250 мг.

39. Спосіб для запобігання або лікування легкого-сильного болю, що включає стадію призначення ссавцю, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки, солі або сольвату згідно з п.1.

40. Спосіб згідно з п.39, який **відрізняється** тим, що в ньому біль вибирається із групи, що включає біль при запаленні, біль, що опосередкований центральною нервовою системою, біль, що опосередкований периферичною нервовою системою, біль структурного походження, рак/біль, біль, що пов'язаний з пораненням м'яких тканин, біль, що пов'язаний з прогресуючою хворобою, невропатичний біль та гострий біль, такий як той, що зумовлений гострим ушкодженням, травмою, або гострий біль хірургічного походження, та хронічний біль, такий як головний біль, та біль, що спричинений невропатичними станами, станами, що вини-

кають після удару, та хронічний біль, зумовлений мігренню.

41. Спосіб згідно з п.39, який **відрізняється** тим, що в ньому біль спричинений наступною хворобою або станом: остеоартритом, ревматоїдним артритом, фіброміалгією, мігренню, головним болем, зубним болем, опіком, сонячним опіком, укусом змії, укусом павука, жалом комахи, нейрогенним сечовим міхуром, доброякісною гіпертрофією передміхурової залози, інтерстиціальним циститом, ринітом, контактним дерматитом/алергією, свербіжем, екземою, фарингітом, запаленням слизової оболонки, ентеритом, целюлітом, каузалгією, сидничним невритом, невралгією мандибулярного суглоба, периферичним невритом, поліневритом, болем у культі, фантомними болями, післяопераційним ілеусом, холециститом, постмастектомійним больовим синдромом, оральним невропатичним болем, хворобою Шарко, рефлекторною симпатичною дистрофією, синдромом Гійєна-Барре, хворобою Рота-Бернгардта, синдромом палаючого рота, постгерпетичною невралгією, тригемінальною невралгією, гістамінним головним болем, мігренню, периферичною невропатією, білатеральною периферичною невропатією, діабетичною невропатією, постгерпетичною невралгією, тригемінальною невралгією, ретробульбарним невритом, постфебрильним невритом, міграційним невритом, сегментним невритом, невритом Гомбо, нейронітом, цервікобрахіальною невралгією, краніальною невралгією, колінною невралгією, глоссофарінгіальною невралгією, мігреновою невралгією, ідіопатичною невралгією, міжреберною невралгією, невралгією молочної залози, невралгією Мортонна, назоціліарною невралгією, потиличною невралгією, еритромелалгією, невралгією Слудера, невралгією крилопіднебінного вузла, супраорбітальною невралгією, відієвою невралгією, синусним головним болем, головним болем напруження, спазмами, спричиненими працею, пологами, менструальним спазмом та раком.

42. Спосіб лікування або запобігання хворобі або стану, що вибираються із групи, яка включає депресію, хворобу Паркінсона, зловживання наркотиками та алкоголем, гастрит, нетримання сечі, передчасну еякуляцію, діарею, серцево-судинну хворобу та респіраторні захворювання, зазначений спосіб включає призначення ссавцю, що потребує такого лікування або запобігання, терапевтично ефективної кількості сполуки, солі або сольвату згідно з п.1.

43. Спосіб згідно з п.39, який **відрізняється** тим, що в ньому зазначена терапевтично ефективна кількість включає дозову область від приблизно 0,001 мг до приблизно 1000 мг.

44. Спосіб згідно з п.39, який **відрізняється** тим, що в ньому зазначена терапевтично ефективна кількість включає дозову область від приблизно 0,1 мг до приблизно 500 мг.

45. Спосіб згідно з п.39, який **відрізняється** тим, що в ньому зазначена терапевтично ефективна кількість включає дозову область від приблизно 1 мг до приблизно 250 мг.

46. Фармацевтична композиція, яка включає сполуку, сіль або сольват згідно з п.19, змішану з фа-

рмацевтично прийнятним носієм, наповнювачем або розріджувачем.

47. Ветеринарна композиція, яка включає сполуку, сіль або сольват згідно з п.19, змішану з ветеринарно прийнятним носієм, наповнювачем або розріджувачем.

48. Спосіб запобігання або лікування слабого-сильного болю, зазначений спосіб включає стадію призначення ссавцю, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки, солі або сольвату згідно з п.19.

49. Спосіб згідно з п.48, який **відрізняється** тим, що в ньому біль вибирається із групи, що включає біль при запаленні, біль, що опосередкований центральною нервовою системою, біль, що опосередкований периферичною нервовою системою, біль структурного походження, рак/біль, біль, що пов'язаний з пораненням м'яких тканин, біль, що пов'язаний з прогресуючою хворобою, невропатичний біль та гострий біль, такий як той, що зумовлений гострим ушкодженням, травмою, або гострий біль хірургічного походження, та хронічний біль, такий як головний біль, та біль, що спричинений невропатичними станами, станами, що виникають після удару, та хронічний біль, зумовлений мігренню.

50. Спосіб згідно з п.48, який **відрізняється** тим, що в ньому біль спричинений наступною хворобою або станом: остеоартритом, ревматоїдним артритом, фіброміалгією, мігренню, головним болем, зубним болем, опіком, сонячним опіком, укусом змії, укусом павука, жалом комахи, нейрогенним сечовим міхуром, доброякісною гіпертрофією передміхурової залози, інтерстиціальним циститом, ринітом, контактним дерматитом/алергією, свербіжем, екземою, фарингітом, запаленням слизової оболонки, ентеритом, целюлітом, каузалгією, сидничним невритом, невралгією мандибулярного суглоба, периферичним невритом, поліневритом, болем у культі, фантомними болями, післяопераційним ілеусом, холециститом, постмастектомійним больовим синдромом, оральним невропатичним болем, хворобою Шарко, рефлекторною симпатичною дистрофією, синдромом Гійєна-Барре, хворобою Рота-Бернгардта, синдромом палаючого рота, постгерпетичною невралгією, тригемінальною невралгією, гістамінним головним болем, мігренню, периферичною невропатією, білатеральною периферичною невропатією, діабетичною невропатією, постгерпетичною невралгією, тригемінальною невралгією, ретробульбарним невритом, постфебрильним невритом, міграційним невритом, сегментним невритом, невритом Гомбо, нейронітом, цервікобрахіальною невралгією, краніальною невралгією, колінною невралгією, глоссофарінгіальною невралгією, мігреновою невралгією, ідіопатичною невралгією, міжреберною невралгією, невралгією молочної залози, невралгією Мортонна, назоціліарною невралгією, потиличною невралгією, еритромелалгією, невралгією Слудера, невралгією крилопіднебінного вузла, супраорбітальною невралгією, відієвою невралгією, синусним головним болем, головним болем напруження, спазмами, спричиненими працею, пологами, менструальним спазмом та раком.

51. Спосіб лікування або запобігання хворобі або стану, що вибираються із групи, яка включає депресію, хворобу Паркінсона, зловживання наркотиками та алкоголем, гастрит, нетримання сечі, передчасну еякуляцію, діарею, серцево-судинну хворобу та респіраторні захворювання, зазначений спосіб включає призначення ссавцю, що потребує такого лікування або запобігання, терапевтично ефективної кількості сполуки, солі або сольвату згідно з п.19.

52. Спосіб згідно з п.48, який **відрізняється** тим, що в ньому зазначена терапевтично ефективна кількість включає дозову область від приблизно 0,001 мг до приблизно 1000 мг.

53. Спосіб згідно з п.48, який **відрізняється** тим, що в ньому зазначена терапевтично ефективна кількість включає дозову область від приблизно 0,1 мг до приблизно 500 мг.

54. Спосіб згідно з п.48, який **відрізняється** тим, що в ньому зазначена терапевтично ефективна кількість включає дозову область від приблизно 1 мг до приблизно 250 мг.

55. Фармацевтична композиція, яка включає сполуку, сіль або сольват згідно з п.25, змішану з фармацевтично прийнятним носієм, наповнювачем або розріджувачем.

56. Ветеринарна композиція, яка включає сполуку, сіль або сольват згідно з п.25, змішану з ветеринарно прийнятним носієм, наповнювачем або розріджувачем.

57. Спосіб запобігання або лікування слабого-сильного болю, зазначений спосіб включає стадію призначення ссавцю, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки, солі або сольвату згідно з п.25.

58. Спосіб згідно з п.57, який **відрізняється** тим, що в ньому біль вибирається із групи, що включає біль при запаленні, біль, що опосередкований центральною нервовою системою, біль, що опосередкований периферичною нервовою системою, біль структурного походження, рак/біль, біль, що пов'язаний з пораненням м'яких тканин, біль, що пов'язаний з прогресуючою хворобою, невропатичний біль та гострий біль, такий як той, що зумовлений гострим ушкодженням, травмою, або гострий біль хірургічного походження, та хронічний біль, такий як головний біль, та біль, що спричинений невропатичними станами, станами, що виникають після удару, та хронічний біль, зумовлений мігренню.

59. Спосіб згідно з п.57, який **відрізняється** тим, що в ньому біль спричинений наступною хворобою або станом: остеоартритом, ревматоїдним артритом, фіброміалгією, мігренню, головним болем, зубним болем, опіком, сонячним опіком, укусом змії, укусом павука, жалом комахи, нейрогенним сечовим міхуром, доброякісною гіпертрофією передміхурової залози, інтерстиціальним циститом, ринітом, контактним дерматитом/алергією, свербіжем, екземом, фарингітом, запаленням слизової оболонки, ентеритом, целюлітом, каузалгією, сидничним невритом, невралгією мандибулярного суглоба, периферичним невритом, поліневритом, болем у культі, фантомними болями, післяопераційним ілеусом, холециститом, постмастектомій-

ним больовим синдромом, оральним невропатичним болем, хворобою Шарко, рефлекторною симпатичною дистрофією, синдромом Гієна-Барре, хворобою Рота-Бернгардта, синдромом палаючого рота, постгерпетичною невралгією, тригемінальною невралгією, гістамінним головним болем, мігренню, периферичною невропатією, білатеральною периферичною невропатією, діабетичною невропатією, постгерпетичною невралгією, тригемінальною невралгією, ретробульбарним невритом, постфебрильним невритом, міграційним невритом, сегментним невритом, невритом Гомбо, нейронітом, цервікобрахіальною невралгією, краніальною невралгією, колінною невралгією, глоссофарінгіальною невралгією, мігреновою невралгією, ідіопатичною невралгією, міжреберною невралгією, невралгією молочної залози, невралгією Мортона, назоціліарною невралгією, потиличною невралгією, еритромералгією, невралгією Слудера, невралгією крилопіднебінного вузла, супраорбітальною невралгією, відієвою невралгією, синусним головним болем, головним болем напруження, спазмами, спричиненими працею, пологами, менструальним спазмом та раком.

60. Спосіб лікування або запобігання хворобі або стану, що вибираються із групи, яка включає депресію, хворобу Паркінсона, зловживання наркотиками та алкоголем, гастрит, нетримання сечі, передчасну еякуляцію, діарею, серцево-судинну хворобу та респіраторні захворювання, зазначений спосіб включає призначення ссавцю, що потребує такого лікування або запобігання, терапевтично ефективної кількості сполуки, солі або сольвату згідно з п.25.

61. Спосіб згідно з п.57, який **відрізняється** тим, що в ньому зазначена терапевтично ефективна кількість включає дозову область від приблизно 0,001 мг до приблизно 1000 мг.

62. Спосіб згідно з п.57, який **відрізняється** тим, що в ньому зазначена терапевтично ефективна кількість включає дозову область від приблизно 0,1 мг до приблизно 500 мг.

63. Спосіб згідно з п.57, який **відрізняється** тим, що в ньому зазначена терапевтично ефективна кількість включає дозову область від приблизно 1 мг до приблизно 250 мг.

64. Фармацевтична композиція, яка включає сполуку, сіль або сольват згідно з п.28, змішану з фармацевтично прийнятним носієм, наповнювачем або розріджувачем.

65. Ветеринарна композиція, яка включає сполуку, сіль або сольват згідно з п.28, змішану з ветеринарно прийнятним носієм, наповнювачем або розріджувачем.

66. Спосіб запобігання або лікування слабого-сильного болю, зазначений спосіб включає стадію призначення ссавцю, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки, солі або сольвату згідно з п.28.

67. Спосіб згідно з п.66, який **відрізняється** тим, що в ньому біль вибирається із групи, що включає біль при запаленні, біль, що опосередкований центральною нервовою системою, біль, що опосередкований периферичною нервовою системою, біль структурного походження, рак/біль, біль, що

пов'язаний з пораненням м'яких тканин, біль, що пов'язаний з прогресуючою хворобою, невропатичний біль та гострий біль, такий як той, що зумовлений гострим ушкодженням, травмою, або гострий біль хірургічного походження, та хронічний біль, такий як головний біль, та біль, що спричинений невропатичними станами, станами, що виникають після удару, та хронічний біль, зумовлений мігренню.

68. Спосіб згідно з п.66, який **відрізняється** тим, що в ньому біль спричинений наступною хворобою або станом: остеоартритом, ревматоїдним артритом, фіброміалгією, мігренню, головним болем, зубним болем, опіком, сонячним опіком, укусом змії, укусом павука, жалом комахи, нейрогенним сечовим міхуром, доброякісною гіпертрофією передміхурової залози, інтерстиціальним циститом, ринітом, контактним дерматитом/алергією, свербіжем, екземою, фарингітом, запаленням слизової оболонки, ентеритом, целюлітом, каузалгією, сидничним невритом, невралгією мандибулярного суглоба, периферичним невритом, поліневритом, болем у культі, фантомними болями, післяопераційним ілеусом, холециститом, постмастектомічним больовим синдромом, оральним невропатичним болем, хворобою Шарко, рефлекторною симпатичною дистрофією, синдромом Гійєна-Барре, хворобою Рота-Бернгардта, синдромом палаючого рота, постгерпетичною невралгією, тригемінальною невралгією, гістамінним головним болем, мігренню, периферичною невропатією, білатеральною периферичною невропатією, діабетичною невропатією, постгерпетичною невралгією, тригемінальною невралгією, ретробульбарним невритом, постфебрильним невритом, міграційним невритом, сегментним невритом, невритом Гомбо, нейронітом, цервікобрахіальною невралгією, краніальною невралгією, колінною невралгією, глоссофарінгіальною невралгією, мігреновою невралгією, ідіопатичною невралгією, міжреберною невралгією, невралгією молочної залози, невралгією Мортонна, назоціліарною невралгією, потиличною невралгією, еритромелалгією, невралгією Слудера, невралгією крилопіднебінного вузла, супраорбітальною невралгією, відієвою невралгією, синусним головним болем, головним болем напруження, спазмами, спричиненими працею, пологами, менструальним спазмом та раком.

69. Спосіб лікування або запобігання хворобі або стану, що вибираються із групи, яка включає депресію, хворобу Паркінсона, зловживання наркотиків та алкоголю, гастрит, нетримання сечі, передчасну еякуляцію, діарею, серцево-судинну хворобу та респіраторні захворювання, зазначений спосіб включає призначення ссавцю, що потребує такого лікування або запобігання, терапевтично ефективної кількості сполуки, солі або сольовату згідно з п.28.

70. Спосіб згідно з п.66, який **відрізняється** тим, що в ньому зазначена терапевтично ефективна кількість включає дозову область від приблизно 0,001 мг до приблизно 1000 мг.

71. Спосіб згідно з п.66, який **відрізняється** тим, що в ньому зазначена терапевтично ефективна

кількість включає дозову область від приблизно 0,1 мг до приблизно 500 мг.

72. Спосіб згідно з п.66, який **відрізняється** тим, що в ньому зазначена терапевтично ефективна кількість включає дозову область від приблизно 1 мг до приблизно 250 мг.

73. Фармацевтична композиція, яка включає сполуку, сіль або сольват згідно з п.29, змішану з фармацевтично прийнятним носієм, наповнювачем або розріджувачем.

74. Ветеринарна композиція, яка включає сполуку, сіль або сольват згідно з п.29, змішану з ветеринарно прийнятним носієм, наповнювачем або розріджувачем.

75. Спосіб запобігання або лікування слабого-сильного болю, зазначений спосіб включає стадію призначення ссавцю, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки, солі або сольовату згідно з п.29.

76. Спосіб згідно з п.75, який **відрізняється** тим, що в ньому біль вибирається із групи, що включає біль при запаленні, біль, що опосередкований центральною нервовою системою, біль, що опосередкований периферичною нервовою системою, біль структурного походження, рак/біль, біль, що пов'язаний з пораненням м'яких тканин, біль, що пов'язаний з прогресуючою хворобою, невропатичний біль та гострий біль, такий як той, що зумовлений гострим ушкодженням, травмою, або гострий біль хірургічного походження, та хронічний біль, такий як головний біль, та біль, що спричинений невропатичними станами, станами, що виникають після удару, та хронічний біль, зумовлений мігренню.

77. Спосіб згідно з п.75, який **відрізняється** тим, що в ньому біль спричинений наступною хворобою або станом: остеоартритом, ревматоїдним артритом, фіброміалгією, мігренню, головним болем, зубним болем, опіком, сонячним опіком, укусом змії, укусом павука, жалом комахи, нейрогенним сечовим міхуром, доброякісною гіпертрофією передміхурової залози, інтерстиціальним циститом, ринітом, контактним дерматитом/алергією, свербіжем, екземою, фарингітом, запаленням слизової оболонки, ентеритом, целюлітом, каузалгією, сидничним невритом, невралгією мандибулярного суглоба, периферичним невритом, поліневритом, болем у культі, фантомними болями, післяопераційним ілеусом, холециститом, постмастектомічним больовим синдромом, оральним невропатичним болем, хворобою Шарко, рефлекторною симпатичною дистрофією, синдромом Гійєна-Барре, хворобою Рота-Бернгардта, синдромом палаючого рота, постгерпетичною невралгією, тригемінальною невралгією, гістамінним головним болем, мігренню, периферичною невропатією, білатеральною периферичною невропатією, діабетичною невропатією, постгерпетичною невралгією, тригемінальною невралгією, ретробульбарним невритом, постфебрильним невритом, міграційним невритом, сегментним невритом, невритом Гомбо, нейронітом, цервікобрахіальною невралгією, краніальною невралгією, колінною невралгією, глоссофарінгіальною невралгією, мігреновою невралгією, ідіопатичною невралгією, міжреберною невралгією,

єю, невралгією молочної залози, невралгією Мортонна, назоціліарною невралгією, потиличною невралгією, еритромелалгією, невралгією Слудера, невралгією крилопіднебінного вузла, супраорбітальною невралгією, відієвою невралгією, синусним головним болем, головним болем напруження, спазмами, спричиненими працею, пологами, менструальним спазмом та раком.

78. Спосіб лікування або запобігання хворобі або стану, що вибираються із групи, яка включає депресію, хворобу Паркінсона, зловживання наркотиками та алкоголем, гастрит, нетримання сечі, передчасну еякуляцію, діарею, серцево-судинну хворобу та респіраторні захворювання, зазначений спосіб включає призначення ссавцю, що потребує такого лікування або запобігання, терапевтично ефективної кількості сполуки, солі або сольвату згідно з п.29.

79. Спосіб згідно з п.66, який **відрізняється** тим, що в ньому зазначена терапевтично ефективна кількість включає дозову область від приблизно 0,001 мг до приблизно 1000 мг.

80. Спосіб згідно з п.75, який **відрізняється** тим, що в ньому зазначена терапевтично ефективна кількість включає дозову область від приблизно 0,1 мг до приблизно 500 мг.

81. Спосіб згідно з п.75, який **відрізняється** тим, що в ньому зазначена терапевтично ефективна кількість включає дозову область від приблизно 1 мг до приблизно 250 мг.

82. Фармацевтична композиція, яка включає сполуку, сіль або сольват згідно з п.31, змішану з фармацевтично прийнятним носієм, наповнювачем або розріджувачем.

83. Ветеринарна композиція, яка включає сполуку, сіль або сольват згідно з п.31, змішану з ветеринарно прийнятним носієм, наповнювачем або розріджувачем.

84. Спосіб запобігання або лікування слабого-сильного болю, зазначений спосіб включає стадію призначення ссавцю, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки, солі або сольвату згідно з п.31.

85. Спосіб згідно з п.84, який **відрізняється** тим, що в ньому біль вибирається із групи, що включає біль при запаленні, біль, що опосередкований центральною нервовою системою, біль, що опосередкований периферичною нервовою системою, біль структурного походження, рак/біль, біль, що пов'язаний з пораненням м'яких тканин, біль, що пов'язаний з прогресуючою хворобою, невропатичний біль та гострий біль, такий як той, що зумовлений гострим ушкодженням, травмою, або гострий біль хірургічного походження, та хронічний біль, такий як головний біль, та біль, що спричинений невропатичними станами, станами, що виникають після удару, та хронічний біль, зумовлений мігренню.

86. Спосіб згідно з п.84, який **відрізняється** тим, що в ньому біль спричинений наступною хворобою або станом: остеоартритом, ревматоїдним артритом, фіброміалгією, мігренню, головним болем, зубним болем, опіком, сонячним опіком, укусом змії, укусом павука, жалом комах, нейрогенним сечовим міхуром, доброякісною гіпертрофією пе-

редміхурової залози, інтерстиціальним циститом, ринітом, контактним дерматитом/алергією, свербіжкою, екземою, фарингітом, запаленням слизової оболонки, ентеритом, целюлітом, каузалгією, сидничним невритом, невралгією мандибулярного суглоба, периферичним невритом, поліневритом, болем у культі, фантомними болями, післяопераційним ілеусом, холециститом, постмастектомійним больовим синдромом, оральним невропатичним болем, хворобою Шарко, рефлекторною симпатичною дистрофією, синдромом Гійєна-Барре, хворобою Рота-Бернгардта, синдромом палаючого рота, постгерпетичною невралгією, тригемінальною невралгією, гістамінним головним болем, мігренню, периферичною невропатією, білатеральною периферичною невропатією, діабетичною невропатією, постгерпетичною невралгією, тригемінальною невралгією, ретрокульбарним невритом, постфебрильним невритом, міграційним невритом, сегментним невритом, невритом Гомбо, нейронітом, цервікобрахіальною невралгією, краніальною невралгією, колінною невралгією, глоссофарингіальною невралгією, мігреновою невралгією, ідіопатичною невралгією, міжреберною невралгією, невралгією молочної залози, невралгією Мортонна, назоціліарною невралгією, потиличною невралгією, еритромелалгією, невралгією Слудера, невралгією крилопіднебінного вузла, супраорбітальною невралгією, відієвою невралгією, синусним головним болем, головним болем напруження, спазмами, спричиненими працею, пологами, менструальним спазмом та раком.

87. Спосіб лікування або запобігання хворобі або стану, що вибираються із групи, яка включає депресію, хворобу Паркінсона, зловживання наркотиками та алкоголем, гастрит, нетримання сечі, передчасну еякуляцію, діарею, серцево-судинну хворобу та респіраторні захворювання, зазначений спосіб включає призначення ссавцю, що потребує такого лікування або запобігання, терапевтично ефективної кількості сполуки, солі або сольвату згідно з п.31.

88. Спосіб згідно з п.84, який **відрізняється** тим, що в ньому зазначена терапевтично ефективна кількість включає дозову область від приблизно 0,001 мг до приблизно 1000 мг.

89. Спосіб згідно з п.84, який **відрізняється** тим, що в ньому зазначена терапевтично ефективна кількість включає дозову область від приблизно 0,1 мг до приблизно 500 мг.

90. Спосіб згідно з п.84, який **відрізняється** тим, що в ньому зазначена терапевтично ефективна кількість включає дозову область від приблизно 1 мг до приблизно 250 мг.

91. Фармацевтична композиція, яка включає сполуку, сіль або сольват згідно з п.32, змішану з фармацевтично прийнятним носієм, наповнювачем або розріджувачем.

92. Ветеринарна композиція, яка включає сполуку, сіль або сольват згідно з п.32, змішану з ветеринарно прийнятним носієм, наповнювачем або розріджувачем.

93. Спосіб запобігання або лікування слабого-сильного болю, зазначений спосіб включає стадію призначення ссавцю, що потребує такого лікуван-

ня, терапевтично ефективної кількості сполуки, солі або сольвату згідно з п.32.

94. Спосіб згідно з п.93, який **відрізняється** тим, що в ньому біль вибирається із групи, що включає біль при запаленні, біль, що опосередкований центральною нервовою системою, біль, що опосередкований периферичною нервовою системою, біль структурного походження, рак/біль, біль, що пов'язаний з пораненням м'яких тканин, біль, що пов'язаний з прогресуючою хворобою, невропатичний біль та гострий біль, такий як той, що зумовлений гострим ушкодженням, травмою, або гострий біль хірургічного походження, та хронічний біль, такий як головний біль, та біль, що спричинений невропатичними станами, станами, що виникають після удару, та хронічний біль, зумовлений мігренню.

95. Спосіб згідно з п.93, який **відрізняється** тим, що в ньому біль спричинений наступною хворобою або станом: остеоартритом, ревматоїдним артритом, фіброміалгією, мігренню, головним болем, зубним болем, опіком, сонячним опіком, укусом змії, укусом павука, жалом комах, нейрогенним сечовим міхуром, доброякісною гіпертрофією передміхурової залози, інтерстиціальним циститом, ринітом, контактним дерматитом/алергією, свербіжем, екземою, фарингітом, запаленням слизової оболонки, ентеритом, целюлітом, каузалгією, сидничним невритом, невралгією мандибулярного суглоба, периферичним невритом, поліневритом, болем у культі, фантомними болями, післяопераційним ілеусом, холециститом, постмастектомічним больовим синдромом, оральним невропатичним болем, хворобою Шарко, рефлекторною симпатичною дистрофією, синдромом Гієна-Барре, хворобою Рота-Бернгардта, синдромом палаючого рота, постгерпетичною невралгією, тригеміальною невралгією, гістамінним головним болем, мігренню, периферичною невропатією, білатеральною периферичною невропатією, діабетичною невропатією, постгерпетичною невралгією, тригеміальною невралгією, ретробульбарним невритом, постфебрильним невритом, міграційним невритом, сегментним невритом, невритом Гомбо, нейронітом, цервікобрахіальною невралгією, краніальною невралгією, колінною невралгією, глоссофарингіальною невралгією, мігреновою невралгією, ідіопатичною невралгією, міжреберною невралгією, невралгією молочної залози, невралгією Мортонна, назоцілярною невралгією, потиличною невралгією, еритромелалгією, невралгією Слудера, невралгією крилопіднебінного вузла, супраорбітальною невралгією, відієвою невралгією, синусним головним болем, головним болем напруження, спазмами, спричиненими працею, пологами, менструальним спазмом та раком.

96. Спосіб лікування або запобігання хворобі або стану, що вибираються із групи, яка включає депресію, хворобу Паркінсона, зловживання наркотиками та алкоголем, гастрит, нетримання сечі, передчасну еякуляцію, діарею, серцево-судинну хворобу та респіраторні захворювання, зазначений спосіб включає призначення ссавцю, що потребує такого лікування або запобігання, терапев-

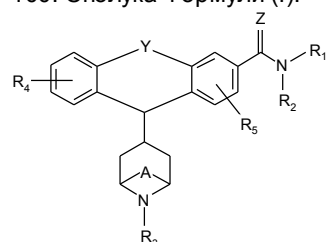
тично ефективної кількості сполуки, солі або сольвату згідно з п.32.

97. Спосіб згідно з п.93, який **відрізняється** тим, що в ньому зазначена терапевтично ефективна кількість включає дозову область від приблизно 0,001 мг до приблизно 1000 мг.

98. Спосіб згідно з п.93, який **відрізняється** тим, що в ньому зазначена терапевтично ефективна кількість включає дозову область від приблизно 0,1 мг до приблизно 500 мг.

99. Спосіб згідно з п.93, який **відрізняється** тим, що в ньому зазначена терапевтично ефективна кількість включає дозову область від приблизно 1 мг до приблизно 250 мг.

100. Сполука Формули (I):



, Формула (I)

де:

R₁ та R₂ являють собою замісники, що вибираються, незалежно, із групи, яка складається із водню та C₁₋₈алканілу;

R₃ вибирається із групи, яка складається із водню, C₁₋₈алканілу, гало₁₋₃(C₁₋₈)алканілу, C₂₋₈алкенілу, C₂₋₈алкінілу, C₃₋₈циклоалканілу, циклоалканіл(C₁₋₈)алканілу, C₁₋₈алканілокси(C₁₋₈)алканілу, C₁₋₈алканілтїо(C₁₋₈)алканілу, гідроксіC₁₋₈алканілу, C₁₋₈алканілоксикарбонілу, гало₁₋₃(C₁₋₈)алканілкарбонілу, формілу, тіоформілу, карбамімідоїлу, фенілміно(C₁₋₈)алканілу, феніл(C₁₋₈)алканілу, феніл(C₁₋₈)алкенілу, феніл(C₁₋₈)алкінілу, нафтил(C₁₋₈)алканілу та гетероарил(C₁₋₈)алканілу; де феніл, нафтил та гетероарил заміщені, при потребі, одним-трьома замісниками, що вибираються, незалежно, із групи, яка складається із C₁₋₆алканілу, C₂₋₆алкенілу, C₁₋₆алканілокси, аміно, C₁₋₆алканіламіно, ді(C₁₋₆алканіл)аміно, C₁₋₆алканілкарбонілу, C₁₋₆алканілкарбонілокси, C₁₋₆алканілкарбоніламіно, C₁₋₆алканілтїо, C₁₋₆алканілсульфонілу, галогену, гідрокси, ціано, фтороалканілу, тіоуреїдо та фтороалканілокси; або, при потребі, коли феніл та гетероарил заміщені, при потребі, двома замісниками, котрі приєднані до сусідніх вуглецевих атомів, зазначені два замісники утворюють разом єдину зливу складову; де зазначена злита складова вибирається із групи, котра складається із -(CH₂)₃₋₅- та -O(CH₂)₁₋₃O-;

R₄ являє собою один-три замісники, що вибираються, незалежно, із групи, котра складається із водню, C₁₋₆алканілу, C₂₋₆алкенілу, C₁₋₆алканілокси, аміно, C₁₋₆алканіламіно, ді(C₁₋₆алканіл)аміно, C₁₋₆алканілкарбонілу, C₁₋₆алканілкарбонілокси, C₁₋₆алканілоксикарбонілу, C₁₋₆алканіламінокарбонілу, ді(C₁₋₆алканіл)амінокарбонілу, C₁₋₆алканілкарбоніламіно, C₁₋₆алканілтїо, C₁₋₆алканілсульфонілу, галогену, гідрокси, ціано, гідроксикарбонілу, C₆₋₁₀арилу, хроманілу, хроменілу, фуранілу, імідазолілу, індазолілу, індолілу, індолі-

нілу, ізоіндолінілу, ізохінолінілу, ізотіазолілу, ізоксазолілу, нафтиридинілу, оксазолілу, піразинілу, піразолілу, піридазинілу, піридинілу, піримідинілу, піролілу, хіназолінілу, хінолінілу, хінолізинілу, хіноксалинілу, тетразолілу, тіазолілу, тіофенілу, фтороалканілу та фтороалканілокси; або, при потребі, коли R_4 являє собою два замісники, що приєднані до сусідніх вуглецевих атомів, зазначені два замісники разом утворюють єдину зливу складову; де зазначена злита складова вибирається із групи, яка складається із $-(CH_2)_{3-5}-$ та $-O(CH_2)_{1-3}O-$;

R_5 являє собою один-два замісники, що вибираються, незалежно, із групи, котра складається із водню, C_{1-6} алканілу, C_{2-6} алкенілу, C_{1-6} алканілокси, аміно, C_{1-6} алканіламіно, ді(C_{1-6} алканіл)аміно, C_{1-6} алканілкарбонілу, C_{1-6} алканілкарбонілокси, C_{1-6} алканілоксикарбонілу, C_{1-6} алканіламінокарбонілу, C_{1-6} алканілкарбоніламіно, C_{1-6} алканілітіо, C_{1-6} алканілсульфонілу, галогену, гідрокси, ціано, фтороалканілу та фтороалканілокси;

A являє собою $-(CH_2)_m-$, де m дорівнює 2 або 3;

Y являє собою $-(CH_2)_nX-$ або $-X(CH_2)_n-$;

X являє собою O або S n дорівнює 0 або 1;

Z являє собою O або S;

та її енантиомери, діастереомери, таутомери, сольвати або фармацевтично прийнятні солі.

101. Сполука згідно з п.100, яка **відрізняється** тим, що в ній R_1 та R_2 являють собою замісники, що вибираються, незалежно, із групи, котра складається із водню та C_{1-4} алканілу.

102. Сполука згідно з п.100, яка **відрізняється** тим, що в ній R_1 та R_2 являють собою замісники, що вибираються, незалежно, із групи, котра складається із водню, метилу, етилу та пропілу.

103. Сполука згідно з п.100, яка **відрізняється** тим, що в ній R_1 та R_2 являють собою замісники, що вибираються, незалежно, із групи, котра складається із водню та етилу.

104. Сполука згідно з п.100, яка **відрізняється** тим, що в ній R_3 вибирається із групи, котра складається із водню, C_{1-8} алканілу, C_{2-8} алкенілу, C_{2-8} алкінілу, C_{1-8} алканілокси(C_{1-8})алканілу, C_{1-8} алканілітіо(C_{1-8})алканілу, гідроксі C_{1-8} алканілу, тіоформілу, феніліміно(C_{1-8})алканілу, феніл(C_{1-8})алканілу та гетероарил(C_{1-8})алканілу; де феніл, нафтил та гетероарил заміщені, при потребі, одним-трьома замісниками, що вибираються, незалежно, із групи, яка складається із C_{1-6} алканілокси та гідрокси; або, при потребі, коли феніл та гетероарил заміщені, при потребі, двома замісниками, котрі приєднані до сусідніх вуглецевих атомів, зазначені два замісники утворюють разом єдину зливу складову; де зазначена складова вибирається із $-O(CH_2)_{1-3}O-$.

105. Сполука згідно з п.100, яка **відрізняється** тим, що в ній R_3 вибирається із групи, котра складається із водню, метилу, алілу, 2-метилалілу, пропінілу, гідроксіетилу, тіоформілу, фенілімінометилу, фенетилу та гетероарил(C_{1-8})алканілу; де зазначений феніл та замісник, що містить феніл, заміщені, при потребі, однією гідроксильною групою.

106. Сполука згідно з п.100, яка **відрізняється** тим, що в ній R_3 являє собою водень або метил, аліл, гетероарилметил.

107. Сполука згідно з п.100, яка **відрізняється** тим, що в ній R_4 являє собою один-три замісники, що вибираються, незалежно, із групи, котра складається із водню, C_{1-6} алканілу, C_{1-6} алканілокси, C_{1-6} алканіламінокарбонілу, C_{1-6} алканілкарбоніламіно, галогену, гідрокси, C_{6-10} арилу, хроманілу, хроменілу, фуранілу, імідазолілу, індазолілу, індолілу, індолінілу, ізоіндолінілу, ізохінолінілу, ізотіазолілу, ізоксазолілу, нафтиридинілу, оксазолілу, піразинілу, піразолілу, піридазинілу, піридинілу, піримідинілу, піролілу, хіназолінілу, хінолінілу, хінолізинілу, хіноксалинілу, тетразолілу, тіазолілу та тіофенілу.

108. Сполука згідно з п.100, яка **відрізняється** тим, що в ній R_4 являє собою один-два замісники, що вибираються, незалежно, із групи, яка складається із водню, C_{1-4} алканілу, C_{1-4} алканілокси, галогену, фенілу, фуранілу, імідазолілу, індазолілу, індолілу, індолінілу, ізоіндолінілу, ізохінолінілу, ізотіазолілу, ізоксазолілу, оксазолілу, піразинілу, піразолілу, піридазинілу, піридинілу, піримідинілу, піролілу, хінолінілу, тетразолілу, тіазолілу, тіофенілу та гідрокси.

109. Сполука згідно з п.100, яка **відрізняється** тим, що в ній R_4 являє собою один-два замісники, що вибираються, незалежно, із групи, яка складається із водню, метилу, метокси, бромом, фтором, 5- або 6-фенілу, 5- або 6-піридинілу, 5- або 6-фуранілу та гідрокси.

110. Сполука згідно з п.10, яка **відрізняється** тим, що в ній Y являє собою O або S.

111. Сполука згідно з п.110, яка **відрізняється** тим, що в ній R_5 являє собою один-два замісники, що вибираються, незалежно, із групи, котра складається із водню та галогену.

112. Сполука згідно з п.100, яка **відрізняється** тим, що в ній R_5 являє собою водень.

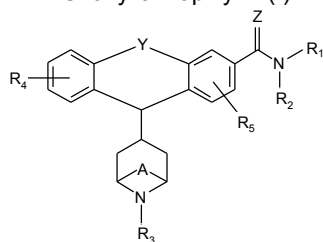
113. Сполука згідно з п.100, яка **відрізняється** тим, що в ній A являє собою $(CH_2)_{0-2}$.

114. Сполука згідно з п.100, яка **відрізняється** тим, що в ній X являє собою O або S.

115. Сполука згідно з п.100, яка **відрізняється** тим, що в ній n дорівнює 0.

116. Сполука згідно з п.100 яка **відрізняється** тим, що в ній Z являє собою O.

117. Сполука Формули (I):



, Формула (I)

де

R_1 являє собою C_{1-3} алканіл;

R_2 являє собою C_{1-3} алканіл або водень;

R_3 вибирається із групи, яка складається із водню, C_{1-8} алканілу, C_{2-8} алкенілу, C_{2-8} алкінілу, C_{1-8} алканілокси(C_{1-8})алканілу, C_{1-8} алканілітіо(C_{1-8})алканілу, гідроксі C_{1-8} алканілу, тіоформілу, феніліміно(C_{1-8})алканілу, феніл(C_{1-8})алканілу та гетероарил(C_{1-8})алканілу; де феніл та гетероарил заміщені, при потребі, одним-трьома замісниками, що вибираються, незалежно, із групи, яка склада-

ється із C_{1-6} алканілокси та гідрокси; або, при потребі, коли феніл та гетероарил заміщені, при потребі, двома замісниками, котрі приєднані до сусідніх вуглецевих атомів, зазначені два замісники утворюють разом єдину зливу складову; де зазначена злита складова вибирається із $-O(CH_2)_{1-3}O-$; R_4 являє собою один-три замісники, що вибираються, незалежно, із групи, котра складається із водню, C_{1-6} алканілу, C_{1-6} алканілокси, C_{1-6} алканіламінокарбонілу, C_{1-6} алканілкарбоніламіно, галогену, гідрокси, C_{6-10} арилу, хроманілу, хроменілу, фуранілу, імідазолілу, індазолілу, індолілу, індолінілу, ізоіндолінілу, ізохінолінілу, ізотіазолілу, ізоксазолілу, нафтиридинілу, оксазолілу, піразинілу, піразолілу, піридазинілу, піридинілу, піримідинілу, піролілу, хіназолінілу, хінолінілу, хінолізинілу, хіноксалінілу, тетразолілу, тіазолілу та тіофенілу; R_5 являє собою один-два замісники, що вибираються, незалежно, із групи, котра складається із водню та галогену;

A являє собою CH_2CH_2 ;

Y являє собою O, S, CH_2O або OCH_2 ;

Z являє собою O; та

її енантіомери, діастереомери, таутомери, сольвати або фармацевтично прийнятні солі.

118. Сполука згідно з п.117, яка **відрізняється** тим, що в ній R_1 являє собою етил; R_2 являє собою етил або водень; і R_3 являє собою бензо[1,3]діоксол-5-ілметил, карбамімідоїл, 1-Н-

імідазол-4-ілметил, фенілімінометил, 1-проп-2-ініл, тіоформіл, 2-гідроксифенілметил, гідроксіетил, метоксіетил, 2-метилаліл, 2-метилбут-2-еніл, аліл, фуран-3-ілметил, Н, Ме, метилтіоетил, фенетил, піридин-2-ілметил або тіофен-2-ілметил.

119. Сполука згідно з п.117, яка **відрізняється** тим, що в ній R_1 являє собою етил; R_2 являє собою етил; і R_3 являє собою бензо[1,3]діоксол-5-ілметил, карбамімідоїл, 1-Н-імідазол-4-ілметил, фенілімінометил, 1-проп-2-ініл, тіоформіл, 2-гідроксифенілметил, гідроксіетил, метоксіетил, аліл, фуран-3-ілметил, Н, Ме, метилтіоетил або фенетил.

120. Сполука згідно з п.117, яка **відрізняється** тим, що в ній R_1 являє собою етил; R_2 являє собою етил; і R_3 являє собою Н, бензо[1,3]діоксол-5-ілметил, 1-Н-імідазол-4-ілметил, фуран-3-ілметил, піридин-2-ілметил або фенілімінометил.

121. Сполука згідно з п.117, яка **відрізняється** тим, що в ній R_3 являє собою водень, метил, аліл або гетероарилметил.

122. Сполука згідно з п.117, яка **відрізняється** тим, що в ній R_3 являє собою водень, метил, аліл або гетероарилметил; і R_4 являє собою один-два замісники, що вибираються, незалежно, із групи, яка складається із водню, метилу, метокси, бромом, фтором, 5- або 6-фенілу, 5- або 6-піридинілу, 5- або 6-фуранілу та гідрокси; і R_5 являє собою водень.

Дана заявка оголошує пріоритет попередньої патентної заявки США за номером 60/483389 від 27 червня 2003 року, на яку у даному тексті робиться повне посилання.

Положення, що стосується підтримуваних на федеральному рівні науково-дослідних робіт

Науково-дослідні роботи, які проводились по винаходу, котрий описаний нижче, не спонсорувались на федеральному рівні.

Термін "опіоїд", загалом, стосується всіх ліків, природних та синтетичних, що мають морфіно-подібну дію. Раніше для позначення ліків, що отримувались із опію, наприклад, морфіну, кодеїну та багатьох напівсинтетичних представників морфіну, застосовувався термін "опіат". Після виділення пептидних сполук із морфіноподібною дією для всіх таких ліків з морфіноподібною дією був уведений термін опіоїд. Серед опіоїдів є різні пептиди, що виявляють морфіноподібну активність, такі як ендорфіни, енкефаліни та динорфіни. Проте, деякі джерела продовжують використовувати термін "опіат" у сенсі дженерика, і у такому контексті опіат та опіоїд взаємозамінні. Крім того, термін опіоїд застосовується щодо антагоністів морфіноподібних ліків, так само як і для характеристики рецепторів або зв'язувальних сайтів, що комбінуються з такими агентами.

Опіоїди, загалом, застосовуються як анальгетики, але вони також можуть мати множину інших фармакологічних ефектів. Морфін та споріднені опіоїди продукують свої основні ефекти на центральну нервову та травну системи. Ці ефекти різноманітні, і включають анальгезію, сонли-

вість, зміни настрою, пригнічення дихання, запаморочення, затьмарення свідомості, дисфорію, свербіж, підвищений тиск у жовчних шляхах, знижену шлунково-кишкову перистальтику, нудоту, блювання та альтерації ендокринної та вегетативної нервової систем.

Суттєвою особливістю анальгезії, що продукується опіоїдами, є те, що вона відбувається без втрати свідомості. При призначенні терапевтичних доз морфіну пацієнтам, котрі потерпають від болю, вони доповідають, що біль стає менш інтенсивним, менш дискомфортним або взагалі уходить. Окрім відчуття послаблення дистресу деякі пацієнти зазнають ейфорії. Проте, коли морфін у вибраній беззаспокійливій дозі застосовується особою, котра не потерпає від болю, відчуття не завжди приємні; звичайною є нудота, і може також мати місце блювання. Як результат, може мати місце сонливість, нездатність до концентрування уваги, утруднення процесу мислення, апатія, послаблена фізична активність, зниження гостроти зору та летаргія.

Два окремих класи опіоїдних молекул можуть зв'язуватись з опіоїдними рецепторами, опіоїдні пептиди (наприклад, енкефаліни, динорфіни та ендорфіни) та алкалоїдні опіати (наприклад, морфін, еторфін, дипренорфін та налоксон). Після первинної демонстрації опіатних зв'язувальних сайтів [Pert, CB., та Snyder, S.H., Science (1973) 179: 1011-1014] різні фармакологічні та фізіологічні ефекти як опіоїдних пептидних аналогів, так і алкалоїдних опіатів слугували для виділення множинних опіоїдних рецепторів. Відпо-

відно, були описані три анатомічно та фармакологічно відмінних типи опіоїдних рецепторів: дельта, каппа та мію. Крім того, як вважають, кожен тип рецепторів має підтипи [Wollemann, M., J Neurochem (1990) 54: 1095-1101; Lord, J.A., et al., Nature (1977) 267: 495-499].

Усі три типи зазначених опіоїдних рецепторів, як мається на думці, поділяють ті самі функціональні механізми на клітинному рівні. Наприклад, зазначені опіоїдні рецептори спричиняють інгібування аденілатциклази та інгібування пуску нейромедіатору шляхом як активації калієвого каналу, так і інгібування Ca^{2+} каналів [Evans, C.J., In: Biological Basis of Substance Abuse, S.G. Korenman & J.D. Barchas, eds., Oxford University Press (у друці); North, A.R., et al., Proc. Natl Acad Sci USA (1990) 87: 7025-29; Gross, R.A., et al., Proc Natl Acad Sci USA (1990) 87: 7025-29; Sharma, S.K., et al., Proc Natl Acad Sci USA (1975) 72: 3092-96]. Хоча функціональні механізми є такими самими, біхевіористичні прояви селективних щодо рецепторів ліків різняться у значній мірі [Gilbert, P.E. & Martin, W.R., J Pharmacol Exp Ther (1976) 198: 66-82]. Такі відмінності можуть бути частково віднесені на рахунок анатомічного місцеположення різних рецепторів.

Дельта рецептори мають більш дискретний розподіл у центральній нервовій системі ссавця, ніж мію або каппа рецептори, з високими концентраціями у мигдалеподібному комплексі, смугастому тілі, чорній речовині, нюховій цибулині, нюхових горбиках, гіпокамповому утворенні та корі головного мозку [Mansour, A., et al., Trends in Neurosci (1988) 11: 308-14]. Мозочок щура, що дуже дивно, не містить опіоїдних рецепторів, включаючи дельта опіоїдні рецептори.

[D. Delorme, E. Roberts та Z. Wei, World Patent WO/28275 (1998)], розкривають діарил метиліденілпіперидини, що являють собою опіоїдні анальгетики, але не розкривають або не пропонують сполуки даного винаходу.

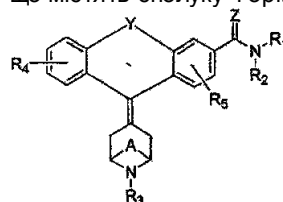
[L. Hermann, C. Ullmer, E. Bellott та інші, патент США 0166672 (2003), World Patent WO/035646 (2003) та EP 1321169 (2003)], розкривають 4-(тіо- або селеноксатен-9-іліден)-піперидини або акрідини, котрі являють собою 5-HT₆ рецепторні антагоністи, але не розкривають сполук даного винаходу.

[C Kaiser та інші у J. Med. Chem 1974, Volume 17, pages 57-61], розкривають деякі піперидиліденові похідні тіоксатенів, ксатенів, дибенокзепінів та акриданів, котрі є нейрорептичними агентами. Проте, ці автори не розкривають або не пропонують структуру або активність сполук даного винаходу.

[Патент Великобританії GB 1128734 (1966)] розкриває похідні 6,11-дигідродибензо[b,e]окзепіну, котрі є антихолінергічними, протисудомними, такими, що розслабляють м'язи, седативними, діуретичними, та/або циркуляторно-активними агентами. Проте, зазначені агенти суттєво відрізняються від сполук даного винаходу як за своєю структурою, так і у фармакологічному плані.

Давно вже існує потреба у нових дельта-опіоїдних рецепторних модуляторах як анальгетиках. Крім того, є потреба у дельта-опіоїдних рецепторно селективних модуляторах як анальгетиках, що мають знижені побічні ефекти. Є також потреба у дельта-опіоїдних рецепторних антагоністах як імунодепресантах, протизапальних агентах, агентах для лікування неврологічних та психіатричних станів, медикаментах для лікування зловживання наркотиками та алкоголем, агентах для лікування гастриту та діареї, серцево-судинних агентах та агентах для лікування респіраторних хвороб, що мають знижені побічні ефекти.

Даний винахід спрямований на композиції, що містять сполуку Формули (I):



Формула (I)

де:

R₁ та R₂ являють собою замісники, що вибираються, незалежно, із групи, яка складається із водню та C₁₋₈алканілу;

Яз вибирається із групи, яка складається із водню, C₁₋₈алканілу, гало₁₋₃(C₁₋₈)алканілу, C₁₋₈алкенілу, C₁₋₈алкінілу, C₃₋₈циклоалканілу, циклоалканіл(C₁₋₈)алканілу, C₁₋₈алканілокси(C₁₋₈)алканілу, C₁₋₈алканілтіо(C₁₋₈)алканілу, гідроксиC₁₋₈алканілу, C₁₋₈алканілоксикарбонілу, гало₁₋₃(C₁₋₈)алканілкарбонілу, формілу, тіоформілу, карбамімідоїлу, фенілміно(C₁₋₈)алканілу, феніл(C₁₋₈)алканілу, феніл(C₁₋₈)алкенілу, феніл(C₁₋₈)алкінілу, нафтил(C₁₋₈)алканілу та гетероарил(C₁₋₈)алканілу; де феніл, нафтил та гетероарил заміщені, при потребі, одним-трьма замісниками, що вибираються, незалежно, із групи, яка складається із C₁₋₆алканілу, C₂₋₆алкенілу, C₁₋₆алканілокси, аміно, C₁₋₆алканіламіно, ди(C₁₋₆алканіл)аміно, C₁₋₆алканілкарбонілу, C₁₋₆алканілкарбонілокси, C₁₋₆алканілкарбоніламіно, C₁₋₆алканілітіо, C₁₋₆алканілсульфонілу, галогену, гідрокси, ціано, фтороалканілу, тіоуреїдо, та фтороалканілокси; як альтернатива, коли феніл та гетероарил заміщені, при потребі, двома замісниками, котрі приєднані до сусідніх вуглецевих атомів, зазначені два замісники можуть утворювати разом єдину зливу складову; де зазначена злива складова вибирається із групи, котра складається із -(CH₂)₃₋₅- та -O(CH₂)₁₋₃O-;

R₄ являє собою один-три замісники, що вибираються, незалежно, із групи, котра складається із водню, C₁₋₆алканілу, C₂₋₆алкенілу, C₁₋₆алканілокси, аміно, C₁₋₆алканіламіно, ди(C₁₋₆алканіл)аміно, C₁₋₆алканілкарбонілу, C₁₋₆алканілкарбонілокси, C₁₋₆алканілоксикарбонілу, C₁₋₆алканіламінокарбонілу, ди(C₁₋₆алканіл)амінокарбонілу, C₁₋₆алканілкарбоніламіно, C₁₋₆алканілітіо, C₁₋₆алканілсульфонілу, галогену, гідрокси, ціано, гідроксикарбонілу, C₆₋₁₀арилу, хроманілу, фурані-

лу, імідазолілу, індазолілу, індолілу, індолінілу, ізоіндолінілу, ізохінолінілу, ізотіазолілу, ізоксазолілу, нафтирідинілу, оксазолілу, піразинілу, піразолілу, піридазинілу, піридинілу, піримідинілу, піролілу, хіназолінілу, хінолінілу, хінолізинілу, хіноксалінілу, тетразолілу, тіазолілу, тіофенілу, фтороалканілу та фтороалканілокси; або, при потребі, коли R4 являє собою два замісники, що приєднані до сусідніх вуглецевих атомів, зазначені два замісники разом зливаються в єдину зливу складову; де зазначена злива складається із групи, яка складається із $-(CH_2)_{3-5}$ та $-O(CH_2)_{1-3}O-$;

R₅ являє собою один-два замісники, що вибираються, незалежно, із групи, котра складається із водню, C₁₋₆алканілу, C₂₋₆алкенілу, C₁₋₆алканілокси, аміно, C₁₋₆алканіламіно, ди(C₁₋₆алканіл)аміно, C₁₋₆алканілкарбонілу, C₁₋₆алканілкарбонілокси, C₁₋₆алканілоксикарбонілу, C₁₋₆алканіламінокарбонілу, C₁₋₆алканілкарбоніламіно, C₁₋₆алканілтїо, C₁₋₆алканілсульфонілу, галогену, гідрокси, ціано, фтороалканілу та фтороалканілокси;

A являє собою $-(CH_2)_{10-}$, де m дорівнює 0, 2 або 3; краще, m дорівнює 2 або 3, і найкраще, m дорівнює 2

Y являє собою $-(CH_2)_nX-$ або $-X(CH_2)_n-$;

X являє собою O або S

n дорівнює 0 або 1;

Z являє собою O або S;

та її енантіомери, діастереомери, таутомери, сольвати або фармацевтично прийнятні солі.

Нарешті, даний винахід спрямований на ветеринарні та фармацевтичні композиції, що містять сполуки Формули (I), де зазначені композиції використовуються для лікування легкого-сильного болю у теплокровних тварин.

Як застосовується у даному тексті, наступні підкреслені терміни, як маєтись на думці, відповідають таким значенням:

"C_{a-b}" (де a та b є цілими числами) стосується радикала, що містить від a до b вуглецевих атомів включно. Наприклад, C₁₋₃ означає радикал, що містить 1, 2 або 3 вуглецевих атоми.

"Алкіл": стосується насиченого або ненасиченого, з розгалуженням або прямим ланцюгом, або циклічного мовалентного вуглеводного радикала, що одержаний шляхом вилучення одного водневого атома від одного вуглецевого атома материнського алкану, алкену або алкіну. Типові алкільні групи включають, проте не обмежуючись цим, метил; етили, такі як етаніл, етеніл, етиніл; пропіли, такі як пропан-1-іл, пропан-2-іл, циклопропан-1-іл, проп-1-ен-1-іл, проп-1-ен-2-іл, проп-2-ен-1-іл, циклопроп-1-ен-1-іл, циклопроп-2-ен-1-іл, проп-1-ін-1-іл, проп-2-ін-1-іл, і т.д.; бутіли, такі як бутан-1-іл, бутан-2-іл, 2-метилпропан-1-іл, 2-метилпропан-2-іл, циклобутан-1-іл, бут-1-ен-1-іл, бут-1-ен-2-іл, 2-метилпроп-1-ен-1-іл, бут-2-ен-1-іл, бут-2-ен-2-іл, бута-1,3-дієн-1-іл, бута-1,3-дієн-2-іл, циклобут-1-ен-1-іл, циклобут-1-ен-3-іл, циклобутан-1,3-дієн-1-іл, бут-1-ін-1-іл, бут-1-ін-3-іл, бут-3-ін-1-іл, і т.д.; і таке подібне. У випадку, де передбачаються специфічні рівні насичення, використовується номенклатура "ал-

каніл", "алкеніл" та/або "алкініл", як визначено нижче. У варіантах, яким віддається перевага, алкільними групами є (C₁-C₆) алкіл, де особлива перевага віддається (C₁-C₃).

"Алканіл": стосується насиченого, з розгалуженням, прямим ланцюгом або циклічного мовалентного вуглеводного радикала, що одержаний шляхом вилучення одного водневого атома від одного вуглецевого атома материнського алкану. Типові алканільні групи включають, проте не обмежуючись цим, метаніл; етаніл; пропаніли, такі як пропан-1-іл, пропан-2-іл, циклопропан-1-іл, і т.д.; бутаніли, такі як бутан-1-іл, бутан-2-іл, 2-метилпропан-1-іл, 2-метилпропан-2-іл, циклобутан-1-іл, і т.д.; і таке подібне. У варіантах, яким віддається перевага, алканільними групами є (C₁₋₃) алканіл, де особлива перевага віддається (C₁₋₃).

"Алкеніл" стосується ненасиченого, з розгалуженням, прямим ланцюгом або циклічного мовалентного вуглеводного радикала, що має принаймні один подвійний зв'язок вуглець-вуглець, що одержаний шляхом вилучення одного водневого атома від одного вуглецевого атома материнського алкену. Даний радикал може знаходитись у цис або транс конформації відносно подвійного(них) зв'язку(ків). Типові алкенільні групи включають, проте не обмежуючись цим, етеніл; пропеніли, такі як проп-1-ен-1-іл, проп-1-ен-2-іл, проп-2-ен-1-іл, проп-2-ен-2-іл, циклопроп-1-ен-1-іл; циклопроп-2-ен-1-іл; сутеніли, такі як бут-1-ен-1-іл, бут-1-ен-2-іл, 2-метилпроп-1-ен-1-іл, бут-2-ен-1-іл, бут-2-ен-2-іл, бута-1,3-дієн-1-іл, бута-1,3-дієн-2-іл, циклобут-1-ен-1-іл, циклобут-1-ен-3-іл, циклобута-1,3-дієн-1-іл, і т.д.; і таке подібне.

"Алкініл" стосується ненасиченого, з розгалуженням, прямим ланцюгом або циклічного мовалентного вуглеводного радикала, що має принаймні один потрійний зв'язок вуглець-вуглець, що одержаний шляхом вилучення одного водневого атома від одного вуглецевого атома материнського алкіну. Типові алкінільні групи включають, проте не обмежуючись цим, етиніл; пропініли, такі як проп-1-ін-1-іл, проп-2-ін-1-ід, і т.д.; бутініли, такі як бут-1-ін-1-іл, бут-1-ін-3-іл, бут-3-ін-1-іл, і т.д.; і таке подібне.

"Гетероалкіл" та "Гетероалканіл" стосуються алкільних або алканільних радикалів, відповідно, у яких один або кілька вуглецевих атомів (та будь-яка кількість потрібних зв'язаних водневих атомів) замінюються, незалежно, однаковими або різними гетероатомами (включаючи будь-яку кількість потрібних водневих чи інших атомів). Типові гетероатоми, що замінюють вуглецевий(ві) атом(и), включають, проте не обмежуючись цим, N, P, O, S, Si, і т.д. Гетероатомами, яким віддається перевага, є O, N та S. Так, гетероалканільні радикали можуть містити одну або кілька однакових або різних гетероатомних груп, включаючи як приклад, але не як обмеження, епоксиди (-O-O-), тіоефіри (-S-), епідітію (-SS-), епокситію (-O-S-), епоксидіміно (-O-NR'-), іміно (-NR'-), бііміно (-NR'-NR'-), азіно (=N=N=), азо (-N=N-), азокси (-N-O-N-), азіміно (-NR'-N=N-), фосфано (-

PH-), λ^4 -сульфано (-SH₂-), сульфоніл (-S(O)₂-), і таке подібне, де кожна R' являє собою, незалежно, водень або (C₁-C₆) алкіл.

"Материнська ароматична кільцева система" стосується ненасиченої циклічної або поліциклічної кільцевої системи, що має систему спряжених π електронів. У визначення "материнська ароматична кільцева система" спеціально включені злиті кільцеві системи, в яких одне або більше кілець є ароматичними, і одне або більше кілець є насиченими або ненасиченими, такі як, наприклад, індан, інден, фенален, і т.д. Типові материнські ароматичні кільцеві системи включають, проте не обмежуючись цим, ацеантрилен, аце-нафтилен, ацефенантрилен, антрацен, азулен, бензол, хрізен, коронен, флуорантен, флуорен, гексацен, гексафен, гексилен, as-індацен, s-індацен, індан, інден, нафталін, октацен, октафен, октален, овален, пента-2,4-дієн, пентацен, пентален, пентафен, перілен, фенален, фенатрен, піцен, плеїацен, пірен, пірантрен, рубіцен, трифенілен, тринафталін, і таке подібне.

"Арил": стосується моновалентного ароматичного вуглеводневого радикала, що одержується шляхом вилучення одного водневого атома від одного вуглецевого атома материнської ароматичної кільцевої системи. Типові арильні групи включають, проте не обмежуючись цим, радикали, що одержані із ацеантрилену, аце-нафтилену, ацефенантрилену, антрацену, азулену, бензолу, хрізену, коронену, флуорантену, флуорену, гексацену, гексафену, as-індацену, s-індацену, індану, індену, нафталіну, октацену, октафену, окталену, овалену, пента-2,4-дієну, пентацену, пенталену, пентафену, перілену, феналену, фенатрену, піцену, плеїацену, пірену, пірантрену, рубіцену, трифенілену, тринафталіну, і такого подібного. У варіантах, яким віддається перевага, арильною групою є (C₅₋₂₀) арил, де особлива перевага віддається (C₅₋₁₀). Арильними групами, яким віддається особлива перевага, є фенільна та нафтильна групи.

"Арилкаліл": стосується ациклічної алкільної групи, в якій один із атомів водню, зв'язаний з вуглецевим атомом, типово кінцевим вуглецевим атомом, замінений арильним радикалом. Типові арилкалільні групи включають, проте не обмежуючись цим, бензил, 2-фенілетан-1-іл, 2-фенілетен-1-іл, нафтилметил, 2-нафтилетан-1-іл, 2-нафтилетен-1-іл, нафтобензил, 2-нафтофенілетан-1-іл і таке подібне. У випадку, коли передбачаються специфічні алкільні складові, використовується номенклатура арилкалілі, арилкалілені та/або арилкалінілі. У варіантах, яким віддається перевага, арилкалільною групою є (C₆₋₂₆) арилкаліл, наприклад, алканільною, алкенільною або алкінільною складовою даної арилкалільної групи є (C₁₋₆), і арильною складовою (C₅₋₂₀). У варіантах, яким віддається особлива перевага, арилкалільною групою є (C₆₋₁₃), наприклад, алканільною, алкенільною або алкінільною складовою даної арилкалільної групи є (C₁₋₃), і арильною складовою (C₅₋₁₀). Ще більша перевага віддається таким арилкалільним групам як фенілкалілі.

"Алканілокси": стосується насиченого, з розгалуженим, прямим ланцюгом або циклічного моновалентного вуглеводневого спиртового радикала, що одержаний шляхом вилучення водневого атома із гідроксидного кисню даного спирту. Типові алканілокси групи включають, проте не обмежуючись цим, метанілокси; етанілокси; пропанілокси групи, такі як пропан-1-ілокси (CH₃CH₂CH₂O-), пропан-2-ілокси ((CH₃)₂CHO-), циклопропан-1-ілокси, і т.д.; бутанілокси групи, такі як бутан-1-ілокси, бутан-2-ілокси, 2-метилпропан-1-ілокси, 2-метилпропан-2-ілокси, циклобутан-1-ілокси, і т.д.; і таке подібне. У варіантах, яким віддається перевага, алканілокси групами є (C₁₋₈) алканілокси групи, де особлива перевага віддається (C₁₋₃).

"Материнська гетероароматична кільцева система": стосується материнської ароматичної кільцевої системи, в якій один вуглецевий атом замінений гетероатомом. Гетероатоми, що замінюють вуглецеві атоми, включають N, O та S. У визначення "материнська гетероароматична кільцева система" спеціально включені злиті кільцеві системи, в яких одне або більше кілець є ароматичними, і одне або більше кілець є насиченими або ненасиченими, такі як, наприклад, арсиндол, хроман, хромен, індол, індолін, ксантен, і т.д. Типові материнські гетероароматичні кільцеві системи включають, проте не обмежуючись цим, карбазол, імідазол, індазол, індол, індолін, індолізін, ізоіндол, ізоіндолін, ізохінолін, ізотіазол, ізоксазол, нафтиридин, оксадіазол, оксазол, пурин, піран, піразин, піразол, піридазин, піридин, піримідин, пірол, піролізін, хіназолін, хінолін, хінолізін, хіноксалін, тетразол, тіадіазол, тіазол, тіофен, триазол, ксантен, і таке подібне.

"Гетероарил": стосується моновалентного гетероароматичного радикала, що одержаний шляхом вилучення одного водневого атома від одного атома материнської гетероароматичної кільцевої системи. Типові гетероарильні групи включають, проте не обмежуючись цим, радикали, що одержані із карбазолу, імідазолу, індазолу, індолу, індоліну, індолізіну, ізоіндолу, ізоіндоліну, ізохіноліну, ізотіазолу, ізоксазолу, нафтиридину, оксадіазолу, оксазолу, пурину, пірану, піразину, піразолу, піридазину, піридину, піримідину, піролу, піролізіну, хіназоліну, хіноліну, хінолізіну, хіноксаліну, тетразолу, тіадіазолу, тіазолу, тіофену, триазолу, ксантену, і такого подібного. У варіантах, яким віддається перевага, гетероарильною групою є 5-20 членний гетероарил, де особлива перевага віддається 5-10 членному гетероарилу.

"Циклогетероалкіл": стосується насиченого або ненасиченого моноциклічного або біциклічного алкільного радикала, в якому один вуглецевий атом замінений N, O або S. У деяких специфічних варіантах даний циклогетероалкіл може містити до чотирьох гетероатомів, що вибираються, незалежно, із N, O або S. Типові циклогетероалкільні складові включають, проте не обмежуючись цим, радикали, що одержані із імідазолідину, морфоліну, піперазину, піперидину, піразолідину, піролідину, хінуклідину, і такого подібного. У варі-

антах, яким віддається перевага, даним циклогетероалкілом є 3-6 членний циклогетероалкіл.

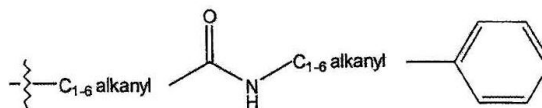
"Циклогетероалканіл": стосується насиченого моноциклічного або біциклічного алканільного радикала, в якому один вуглецевий атом замінений N, O або S. У деяких специфічних варіантах даний циклогетероалканіл може містити до чотирьох гетероатомів, що вибираються, незалежно, із N, O або S. Типові циклогетероалканільні складові включають, проте не обмежуючись цим, радикали, що одержані із імідазоліну, морфоліну, піперазину, піперидину, піразолідину, піролідину, хінуклідину, і такого подібного. У варіантах, яким віддається перевага, даним циклогетероалканілом є 3-6 членний циклогетероалканіл.

"Циклогетероалкеніл": стосується насиченого моноциклічного або біциклічного алкенільного радикала, в якому один вуглецевий атом замінений N, O або S. Типові циклогетероалкенільні складові включають, проте не обмежуючись цим, радикали, що одержані із імідазоліну, піразоліну, піроліну, індоліну, пірану, і такого подібного. У варіантах, яким віддається перевага, даним циклогетероалкенілом є 3-6 членний циклогетероалкеніл.

"Заміщений": стосується радикала, в якому один або кілька водневих атомів замінені, кожен незалежно, однаковим(и) або різним(и) замісником(ами). Типові замісники включають, проте не обмежуючись цим, -X, -R, -O⁻, =O, -OR, -O-OR, -SR, -S⁻, =S, -NRR, =NR, -CX₃, -CN, -OCN, -SCN, -NCO, -NCS, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -NHOH, -S(O)₂O⁻, -S(O)₂OH, -S(O)₂R, -P(OXO)₂, -P(O)(OH)₂, -C(O)R, -C(O)X, -C(S)R, -C(S)X, -C(O)OR, -C(O)O⁻, -C(S)OR, -C(S)SR, -C(S)SR, -C(O)NRR, -C(S)NRR та -C(NR)NRR, де кожен X є, незалежно, галогеном, (краще, -F, -Cl або -Br) і кожна R являє собою, незалежно, -H, алкіл, алканіл, алкеніл, алкініл, алкіліден, алкілідін, арил, аралкіл, арилгетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, або гетероарил-гетероалкіл, як визначено вище. Замісники, яким віддається перевага, включають гідрокси, галоген, C₁₋₈алкіл, C₁₋₈алканілокси, фторований алканілокси, фторований алкіл, C₁₋₈алкілтіо, C₃₋₈циклоалкіл, C₃₋₈циклоалканілокси, нітро, аміно, C₁₋₈алкіламіно, C₁₋₈діалкіламіно, C₃₋₈циклоалкіламіно, ціано, карбокси, C₁₋₇алканілоксикарбоніл, C₁₋₇алкілкарбонілокси, форміл, карбамоїл, феніл, ароїл, карбамоїл, амідино, (C₁₋₈алкіламіно)карбоніл, (ариламіно)карбоніл та арил(C₁₋₈алкіл)карбоніл.

Відносно замісників слід зазначити, що термін "незалежно" означає, що коли можлива участь більше ніж одного із таких замісників, дані замісники можуть бути однаковими або можуть відрізнятися один від одного.

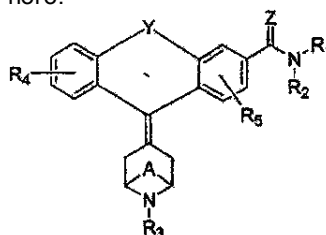
У межах даної заявki спочатку описується кінцева частина позначеного бокового ланцюга з наступним описом сусідньої функціональної групи у напрямку точки приєднання. Так, наприклад, замісник "фенілC₁₋₆алканіламінокарбонілC₁₋₆алкіл" стосується групи формули



алканіл

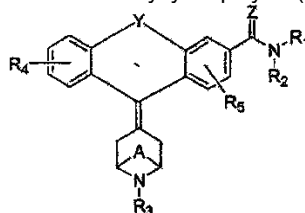
алканіл

Один із варіантів даного винаходу спрямований на сполуку Формули (I), де нумерація її структури зроблена у відповідності до вищезазначеного.



Формула (I)

Даний винахід спрямований на анальгетичні та антипіретичні застосування композицій, що містять сполуку Формули (I):



Формула (I)

де:

R₁ та R₂ являють собою замісники, що вибираються, незалежно, із групи, яка складається із водню та C₁₋₈алканілу;

Яз вибирається із групи, яка складається із водню, C₁₋₈алканілу, гало-₁₋₃(C₁₋₈)алканілу, C₂₋₈алкенілу, C₂₋₈алкінілу, C₃₋₈циклоалканілу, циклоалканіл(C₁₋₈)алканілу, C₁₋₈алканілокси(C₁₋₈)алканілу, C₁₋₈алканілтій(C₁₋₈)алканілу, C₁₋₈алканілоксикарбонілу, гало-₁₋₃(C₁₋₈)алканілкарбонілу, формілу, тіоформілу, карбамідіолу, феніліміно(C₁₋₈)алканілу, феніл(C₁₋₈)алканілу, феніл(C₁₋₈)алкенілу, феніл(C₁₋₈)алкінілу, нафтил(C₁₋₈)алканілу та гетероарил(C₁₋₈)алканілу; де феніл, нафтил та гетероарил заміщені, при потребі, одним-трьома замісниками, що вибираються, незалежно, із групи, яка складається із C₁₋₆алканілу, C₂₋₆алкенілу, C₁₋₆алканілокси, аміно, C₁₋₆алканіламіно, ди(C₁₋₆алканіл)аміно, C₁₋₆алканілкарбонілу, C₁₋₆алканілкарбонілокси, C₁₋₆алканілкарбоніламіно, C₁₋₆алканілтій, C₁₋₆алканілсульфонілу, галогену, гідрокси, ціано, фтороалканілу, тіоуреїдо, та фтороалканілокси; або, при потребі, коли феніл та гетероарил заміщені, при потребі, двома замісниками, котрі приєднані до сусідніх вуглецевих атомів, зазначені два замісники утворюють разом єдину зливу складову; де зазначена злива складова вибирається із групи, котра складається із -(CH₂)₃₋₅- та -O(CH₂)₁₋₃O-;

R₄ являє собою один-три замісники, що вибираються, незалежно, із групи, котра складається із водню, C₁₋₆алканілу, C₂₋₆алкенілу, C₁₋₆алканілокси, аміно, C₁₋₆алканіламіно, ди(C₁₋

6алканіл)аміно, C_{1-6} алканілкарбонілу, C_{1-6} алканілкарбонілокси, C_{1-6} алканілоксикарбонілу, C_{1-6} алканіламінокарбонілу, $ди(C_{1-6}$ алканіл)амінокарбонілу, C_{1-6} алканілкарбоніламіно, C_{1-6} алканілтїо, C_{1-6} алканілсульфонілу, галогену, гідрокси, ціано, гідроксикарбонілу, C_{6-10} арилу, хроманілу, хроменілу, фуранілу, імідазолілу, індазолілу, індолілу, індолінілу, ізоіндолінілу, ізохінолінілу, ізотіазолілу, ізоксазолілу, нафтирідинілу, оксазолілу, піразинілу, піразолілу, піридазинілу, піридинілу, піримідинілу, піролілу, хіназолінілу, хінолінілу, хінолізинілу, хіноксалінілу, тетразолілу, тіазолілу, тіофенілу, фтороалканілу та фтороалканілокси, або, при потребі, коли R_4 являє собою два замісники, що приєднані до сусідніх вуглецевих атомів, зазначені два замісники разом утворюють єдину злику складову; де зазначена злита складова вибирається із групи, яка складається із $-(CH_2)_{3-5}$ та $-O(CH_2)_{1-3}O-$,

R_5 являє собою один-два замісники, що вибираються, незалежно, із групи, котра складається із водню, C_{1-6} алканілу, C_{2-6} алкенілу, C_{1-6} алканілокси, аміно, C_{1-6} алканіламіно, $ди(C_{1-6}$ алканіл)аміно, C_{1-6} алканілкарбонілу, C_{1-6} алканілкарбонілокси, C_{1-6} алканілоксикарбонілу, C_{1-6} алканіламінокарбонілу, C_{1-6} алканілкарбоніламіно, C_{1-6} алканілтїо, C_{1-6} алканілсульфонілу, галогену, гідрокси, ціано, фтороалканілу та фтороалканілокси,

A являє собою $-(CH_2)_m-$, де m дорівнює 0, 2 або 3;

Y являє собою $-(CH_2)_nX-$ або $-X(CH_2)_n-$;

X являє собою O або S ;

n дорівнює 0 або 1,

Z являє собою O або S ;

та її енантіомери, діастереомери, таутомери, сольвати або фармацевтично прийнятні солі.

Для варіантів даного винаходу, краще, коли:

а) R_1 та R_2 являють собою замісники, що вибираються, незалежно, із групи, яка складається із водню та C_{1-8} алканілу;

б) R_1 та R_2 являють собою замісники, що вибираються, незалежно, із групи, яка складається із водню, метилу, етилу та пропілу;

с) R_1 та R_2 являють собою замісники, що вибираються, незалежно, із групи, яка складається із водню та етилу;

д) R_3 вибирається із групи, яка складається із водню, C_{1-8} алканілу, C_{2-8} алкенілу, C_{2-8} алкінілу, C_{1-8} алканілокси(C_{1-8})алканілу, C_{1-8} алканілтїо(C_{1-8})алканілу, гідрокси C_{1-8} алканілу, тіоформілу, феніліміно(C_{1-8})алканілу, феніл(C_{1-8})алканілу, та гетероарил(C_{1-8})алканілу; де феніл та гетероарил заміщені, при потребі, одним-трьома замісниками, що вибираються, незалежно, із групи, яка складається із d -балканілокси та гідрокси; або, при потребі, коли феніл та гетероарил заміщені, при потребі, двома замісниками, котрі приєднані до сусідніх вуглецевих атомів, зазначені два замісники утворюють разом єдину злику складову; де зазначена злита складова вибирається із $-O(CH_2)_{1-3}O-$;

е) R_3 вибирається із групи, яка складається із водню, метилу, алілу, 2-метил-алілу, пропінілу,

гідроксиетилу, метилтіоетилу, метоксиетилу, тіоформілу, фенілімінометилу, фенетилу, та гетероарил(C_{1-8})алканілу; де зазначений феніл у будь-якому заміснику, що містить феніл, заміщений, при потребі, однією гідроксильною групою;

f) R_3 являє собою водень, метил, аліл або гетероарилметил;

g) R_4 являє собою один-три замісники, що вибираються, незалежно, із групи, котра складається із водню, C_{1-6} алканілу, C_{1-6} алканілокси, C_{1-6} алканіламінокарбонілу, C_{1-6} алканілкарбоніламіно, галогену, гідрокси, C_{6-10} арилу, хроманілу, хроменілу, фуранілу, імідазолілу, індазолілу, індолілу, індолінілу, ізоіндолінілу, ізохінолінілу, ізотіазолілу, ізоксазолілу, нафтирідинілу, оксазолілу, піразинілу, піразолілу, піридазинілу, піридинілу, піримідинілу, піролілу, хіназолінілу, хінолінілу, хінолізинілу, хіноксалінілу, тетразолілу, тіазолілу та тіофенілу;

h) R_4 являє собою один-два замісники, що вибираються, незалежно, із групи, яка складається із водню, C_{1-4} алканілу, C_{1-4} алканілокси, галогену, фенілу, фуранілу, імідазолілу, індолілу, індолінілу, ізоіндолінілу, ізохінолінілу, ізотіазолілу, ізоксазолілу, оксазолілу, піразинілу, піридазинілу, піридинілу, піримідинілу, піролілу, хінолінілу, хінолізинілу, хіноксалінілу, тетразолілу, тіазолілу та тіофенілу;

i) R_4 являє собою один-два замісники, що вибираються, незалежно, із групи, яка складається із водню, метилу, метокси, бромом, фтором, 5- або 6-фенілу, 5- або 6-піридинілу, 5- або 6-фуранілу, та гідрокси;

j) R_5 являє собою один-два замісники, що вибираються, незалежно, із групи, котра складається із водню та галогену;

k) R_5 являє собою водень;

l) A являє собою $-(CH)_{0-2}$;

m) A являє собою $-(CH_2)_{2-3}$;

n) X являє собою O або S ;

o) n дорівнює 0;

p) Z являє собою O ; та

q) комбінації вищезазначених a)-p).

Одним із варіантів даного винаходу є сполука

Формули (I), де:

R_1 являє собою C_{1-3} алканіл;

R_2 являє собою C_{1-3} алканіл або водень;

R_3 вибирається із групи, яка складається із водню, C_{1-8} алканілу, C_{1-8} алкенілу, C_{2-8} алкінілу, C_{2-8} алканілокси(C_{1-8})алканілу, C_{1-8} алканілтїо(C_{1-8})алканілу, гідрокси C_{1-8} алканілу, тіоформілу, феніліміно(C_{1-8})алканілу, феніл(C_{1-8})алканілу, та гетероарил(C_{1-8})алканілу; де феніл та гетероарил заміщені, при потребі, одним-трьома замісниками, що вибираються, незалежно, із групи, яка складається із C_{1-6} алканілокси та гідрокси; або, при потребі, коли феніл та гетероарил заміщені, при потребі, двома замісниками, котрі приєднані до сусідніх вуглецевих атомів, зазначені два замісники утворюють разом єдину злику складову; де зазначена злита складова вибирається із $-O(CH_2)_{1-3}O-$;

R_4 являє собою один-три замісники, що вибираються, незалежно, із групи, котра складається із водню, C_{1-6} алканілу, C_{1-6} алканілокси, C_{1-6} алканіламінокарбонілу, C_{1-6} алканілкарбоніламіно, галогену, гідрокси, C_{6-10} арилу, хроманілу, хроменілу, фуранілу, імідазолілу, індазолілу, індолілу, індолінілу, ізоіндолінілу, ізохінолінілу, ізотіазолілу, ізоксазолілу, нафтирідинілу, оксазолілу, піразинілу, піразолілу, піридазинілу, піридинілу, піримідинілу, піролілу, хіназолінілу, хінолінілу, хінолізинілу, хіноксалінілу, тетразолілу, тіазолілу та тіофенілу;

6-алканілкарбоніламіно, галогену, гідрокси, С₆₋₁₀арилу, хроманілу, хроменілу, фуранілу, імідазолілу, індазолілу, індолілу, індолінілу, ізоіндолінілу, ізохінолінілу, ізотіазолілу, ізоксазолілу, нафтирідинілу, оксазолілу, піразинілу, піразолілу, піридазинілу, піридинілу, піримідинілу, піролілу, хіназолінілу, хінолінілу, хінолізинілу, хіноксалінілу, тетразолілу, тіазолілу та тіофенілу;

R₅ являє собою один-два замісники, що вибираються, незалежно, із групи, котра складається із водню та галогену;

A відсутня або являє собою CH₂CH₂;

Y являє собою O, S, CH₂O або OCH₂;

Z являє собою O; та

їх енантіомери, діастереомери, таутомери, сольвати або фармацевтично прийнятні солі.

Ще одним варіантом даного винаходу є сполука Формули (I), де:

R₁ являє собою C₁₋₃алканіл;

R₂ являє собою C₁₋₃алканіл або водень;

R₃ вибирається із групи, яка складається із водню, метилу, алілу, 2-метил-алілу, пропінілу, гідроксиетилу, метилтіоетилу, метоксиетилу, тіоформілу, фенілімінометилу, фенетилу, та гетероарил(C₁₋₈)алканілу; де зазначений феніл у будь-якому заміснику, що містить феніл, заміщений, при потребі, однією гідроксильною групою;

R₄ являє собою один-два замісники, що вибираються, незалежно, із групи, яка складається із водню, C₁₋₄алканілу, C₁₋₄алканілокси, галогену, фенілу, фуранілу, імідазолілу, індазолілу, індолілу, індолінілу, ізоіндолінілу, ізохінолінілу, ізотіазолілу, ізоксазолілу, оксазолілу, піразинілу, піразолілу, піридазинілу, піридинілу, піримідинілу, піролілу, хінолінілу, тетразолілу, тіазолілу, тіофенілу та гідрокси;

R₅ являє собою водень;

A відсутня або являє собою CH₂CH₂;

Y являє собою O, S, CH₂O або OCH₂;

Z являє собою O; та

її енантіомери, діастереомери, таутомери, сольвати або фармацевтично прийнятні солі

Ще один варіант даного винаходу спрямований на композиції, що містять сполуку Формули (I), де R₁ являє собою етил; R₂ являє собою етил або водень; R₃ являє собою замісник, що вибирається із групи, котра складається із бензо[1,3]діоксол-5-ілметилу, карбамімідоїлу, 1-H-імідазол-4-ілметилу, фенілімінометилу, 1-проп-2-інілу, тіоформілу, 2-гідроксифеніл-метилу, гідрокси-етилу, метокси-етилу, 2-метил-алілу, 2-метил-бут-2-енілу, алілу, фуран-3-ілметилу, H, Me, метилтіоетилу, фенетилу, піридин-2-іл метилу, тіофен-2-іл метилу, R₄ являє собою один-два замісники, що вибираються, незалежно, із групи, котра складається із водню, C₁₋₄алканілу, C₁₋₄алканілокси, галогену, фенілу, фуранілу, імідазолілу, індазолілу, індолілу, індолінілу, ізоіндолінілу, ізохінолінілу, ізотіазолілу, ізоксазолілу, оксазолілу, піразинілу, піразолілу, піридазинілу, піридинілу, піримідинілу, піролілу, хінолінілу, тетразолілу, тіазолілу, тіофенілу, та гідрокси; A відсутня або являє собою CH₂CH₂; Y являє собою O або S; і Z являє собою O.

Ще одним варіантом даного винаходу є сполука Формули (I), де:

R₁ являє собою C₁₋₃алканіл;

R₂ являє собою C₁₋₃алканіл або водень;

R₃ вибирається із групи, яка складається із водню, C₁₋₈алканілу, C₂₋₈алкенілу, C₂₋₈алкінілу, C₁₋₈алканілокси(C₁₋₈)алканілу, C₁₋₈алканілітіо(C₁₋₈)алканілу, гідроксиC₁₋₈алканілу, тіоформілу, феніліміно(C₁₋₈)алканілу, феніл(C₁₋₈)алканілу, та гетероарил(C₁₋₈)алканілу; де феніл та гетероарил заміщені, при потребі, одним-трьома замісниками, що вибираються, незалежно, із групи, яка складається із C₁₋₆алканілокси та гідрокси; або, при потребі, коли феніл та гетероарил заміщені, при потребі, двома замісниками, котрі приєднані до сусідніх вуглецевих атомів, зазначені два замісники утворюють разом єдину зливу складову; де зазначена злита складова вибирається із -O(CH₂)₁₋₃O-;

R₄ являє собою один-три замісники, що вибираються, незалежно, із групи, котра складається із водню, C₁₋₆алканілу, C₁₋₆алканілокси, C₁₋₆алканіламінокарбонілу, C₁₋₁₀арилу, хроманілу, хроменілу, фуранілу, імідазолілу, індазолілу, індолілу, індолінілу, ізоіндолінілу, ізохінолінілу, ізотіазолілу, ізоксазолілу, нафтирідинілу, оксазолілу, піразинілу, піразолілу, піридазинілу, піридинілу, піримідинілу, піролілу, хіназолінілу, хінолінілу, хінолізинілу, хіноксалінілу, тетразолілу, тіазолілу та тіофенілу;

R₅ являє собою один-два замісники, що вибираються, незалежно, із групи, котра складається із водню та галогену;

A являє собою CH₂CH₂;

Y являє собою O, S, CH₂O або OCH₂;

Z являє собою O; та

її енантіомери, діастереомери, таутомери, сольвати або фармацевтично прийнятні солі

Ще одним варіантом даного винаходу є сполука Формули (I), де:

R₁ являє собою C₁₋₃алканіл;

R₂ являє собою C₁₋₃алканіл або водень;

R₃ вибирається із групи, яка складається із водню, метилу, алілу, 2-метил-алілу, пропінілу, гідроксиетилу, метилтіоетилу, метоксиетилу, тіоформілу, фенілімінометилу, фенетилу, та гетероарил(C₁₋₈)алканілу; де зазначений феніл у будь-якому заміснику, що містить феніл, заміщений, при потребі, однією гідроксильною групою;

R₄ являє собою один-два замісники, що вибираються, незалежно, із групи, яка складається із водню, C₁₋₄алканілу, C₁₋₄алканілокси, галогену, фенілу, фуранілу, імідазолілу, індазолілу, індолілу, індолінілу, ізоіндолінілу, ізохінолінілу, ізотіазолілу, ізоксазолілу, оксазолілу, піразинілу, піразолілу, піридазинілу, піридинілу, піримідинілу, піролілу, хінолінілу, тетразолілу, тіазолілу, тіофенілу та гідрокси;

R₅ являє собою водень;

A являє собою CH₂CH₂;

Y являє собою O, S, CH₂O або OCH₂;

Z являє собою O; та

її енантіомери, діастереомери, таутомери, сольвати або фармацевтично прийнятні солі.

Ще один варіант даного винаходу спрямований на композиції, що містять сполуку Формули (I), де R_1 являє собою етил; R_2 являє собою етил або водень; R_3 являє собою замісник, що вибирається із групи, котра складається із бензо[1,3]діоксол-5-ілметилу, карбамімідоїлу, 1-Н-імідазол-4-ілметилу, феніліміно метилу, 1-проп-2-інілу, тіоформілу, 2-гідроксифеніл-метилу, гідрокси-етилу, метокси-етилу, 2-метил-алілу, 2-метил-бут-2-енілу, алілу, фуран-3-ілметилу, Н, Ме, метилтіоетилу, фенетилу, піридин-2-іл метилу, тіофен-2-іл метилу; R_4 являє собою один-два замісники, що вибираються, незалежно, із групи, котра складається із водню, C_{1-4} алканілу, C_{1-4} алканілокси, галогену, фенілу, фуранілу, імідазолілу, індазолілу, індолілу, індолінілу, ізоіндолінілу, ізохінолінілу, ізотіазолілу, ізоксазолілу, оксазолілу, піразинілу, піразолілу, піридазинілу, піридинілу, піримідинілу, піролілу, хінолінілу, тетразолілу, тіазолілу, тіофенілу, та гідрокси; А являє собою CH_2CH_2 , Y являє собою О або S; і Z являє собою О.

Ще один варіант даного винаходу спрямований на композиції, що містять сполуку Формули (I), де R_1 являє собою етил; R_2 являє собою етил, R_3 являє собою замісник, що вибирається із групи, котра складається із бензо[1,3]діоксол-5-ілметилу, карбамімідоїлу, 1-Н-імідазол-4-ілметилу, феніліміно метилу, 1-проп-2-інілу, тіоформілу, 2-гідроксифеніл-метилу, гідрокси-етилу, метоксиетилу, алілу, фуран-3-ілметилу, Н, Ме, метилтіоетилу, та фенетилу; R_4 являє собою один-два замісники, що вибираються, незалежно, із групи, котра складається із водню, метилу, метокси, бромо, фторо, 5- або 6-фенілу, 5- або 6-піридинілу, 5- або 6-фуранілу, та гідрокси, А являє собою CH_2CH_2 ; Y являє собою О або S; і Z являє собою О.

Ще один варіант даного винаходу спрямований на композиції, що містять сполуку Формули (I), де R_1 являє собою етил; R_2 являє собою етил; R_3 являє собою замісник, що вибирається із групи, котра складається із Н, бензо[1,3]діоксол-5-ілметилу, 1-Н-імідазол-4-ілметилу, фуран-3-ілметилу, піридин-2-ілметилу, та фенілімінометилу; R_4 являє собою замісник, що вибирається, незалежно, із групи, котра складається із водню, метилу, метокси, бромо, фторо, 5- або 6-фенілу, 5- або 6-піридинілу, 5- або 6-фуранілу, та гідрокси, А являє собою CH_2CH_2 ; Y являє собою О або S; і Z являє собою О.

Ще один варіант даного винаходу спрямований на сполуку Формули (I), де R_4 є, краще, заміщеним у 5- або 6- положенні Формули (I).

Ще один варіант даного винаходу спрямований на композиції, котрі містять сполуку, яка вибирається із групи, що складається із:

сполуки Формули (I), де R_1 являє собою етил, R_2 являє собою етил, R_3 являє собою метил, R_4 являє собою Н, R_5 являє собою Н, А відсутня, Y являє собою CH_2O , і Z являє собою О;

сполуки Формули (I), де R_1 являє собою етил, R_2 являє собою етил, R_3 являє собою Н, R_4 являє собою Н, R_5 являє собою Н, А відсутня, Y являє собою CH_2O , і Z являє собою О,

сполуки Формули (I), де R_1 являє собою етил, R_2 являє собою етил, R_3 являє собою Н, R_4 являє собою Н, R_5 являє собою Н, А відсутня, Y являє собою О, і Z являє собою О;

сполуки Формули (I), де R_1 являє собою етил, R_2 являє собою етил, R_3 являє собою бензо[1,3]діоксол-5-ілметил, R_4 являє собою Н, R_5 являє собою Н, А відсутня, Y являє собою CH_2O , і Z являє собою О;

сполуки Формули (I), де R_1 являє собою етил, R_2 являє собою етил, R_3 являє собою фенетил, R_4 являє собою Н, R_5 являє собою Н, А відсутня, Y являє собою CH_2O , і Z являє собою О;

сполуки Формули (I), де R_1 являє собою етил, R_2 являє собою етил, R_3 являє собою аліл, R_4 являє собою Н, R_5 являє собою Н, А відсутня, Y являє собою CH_2O , і Z являє собою О;

сполуки Формули (I), де R_1 являє собою етил, R_2 являє собою етил, R_3 являє собою метил, R_4 являє собою Н, R_5 являє собою Н, А відсутня, Y являє собою О, і Z являє собою О,

сполуки Формули (I), де R_1 являє собою етил, R_2 являє собою етил, R_3 являє собою аліл, R_4 являє собою Н, R_5 являє собою Н, А відсутня, Y являє собою О, і Z являє собою О;

сполуки Формули (I), де R_1 являє собою етил, R_2 являє собою Н, R_3 являє собою метил, R_4 являє собою Н, R_5 являє собою Н, А відсутня, Y являє собою CH_2O , і Z являє собою О;

сполуки Формули (I), де R_1 являє собою етил, R_2 являє собою Н, R_3 являє собою 1,1,1-трихлороетоксикарбоніл, R_4 являє собою Н, R_5 являє собою Н, А відсутня, Y являє собою CH_2O , і Z являє собою О;

сполуки Формули (I), де R_1 являє собою етил, R_2 являє собою Н, R_3 являє собою Н, R_4 являє собою Н, R_5 являє собою Н, А відсутня, Y являє собою CH_2O , і Z являє собою О,

сполуки Формули (I), де R_1 являє собою етил, R_2 являє собою Н, R_3 являє собою 2-метил-бут-2-еніл, R_4 являє собою Н, R_5 являє собою Н, А відсутня, Y являє собою CH_2O , і Z являє собою О;

сполуки Формули (I), де R_1 являє собою етил, R_2 являє собою Н, R_3 являє собою тіофен-2-ілметил, R_4 являє собою Н, R_5 являє собою Н, А відсутня, Y являє собою CH_2O , і Z являє собою О;

сполуки Формули (I), де R_1 являє собою етил, R_2 являє собою Н, R_3 являє собою 2-метил-аліл, R_4 являє собою Н, R_5 являє собою Н, А відсутня, Y являє собою CH_2O , і Z являє собою О;

сполуки Формули (I), де R_1 являє собою етил, R_2 являє собою Н, R_3 являє собою циклопропілметил, R_4 являє собою Н, R_5 являє собою Н, А відсутня, Y являє собою CH_2O , і Z являє собою О;

сполуки Формули (I), де R_1 являє собою етил, R_2 являє собою Н, R_3 являє собою піридин-2-ілметил, R_4 являє собою Н, R_5 являє собою Н, А відсутня, Y являє собою CH_2O , і Z являє собою О,

сполуки Формули (I), де R_1 являє собою етил, R_2 являє собою Н, R_3 являє собою 1-Н-імідазол-4-ілметил, R_4 являє собою Н, R_5 являє собою Н, А відсутня, Y являє собою CH_2O , і Z являє собою О;

сполуки Формули (I), де R_1 являє собою етил, R_2 являє собою Н, R_3 являє собою 4-гідрокси-3-

сполуки Формули (I), де R₁ являє собою етил, R₂ являє собою етил, R₃ являє собою циклопро-

сполуки Формули (I), де R₁ являє собою етил, R₂ являє собою етил, R₃ являє собою H, R₄ являє собою 7-піридин-4-іл, R₅ являє собою H, A являє собою собою CH₂CH₂, Y являє собою O, i Z являє собою O;

сполуки Формули (I), де R₁ являє собою етил, R₂ являє собою етил, R₃ являє собою H, R₄ являє собою 5-гідрокси, R₅ являє собою H, А являє со-

менше 1% правообертаючого ізомеру, що обчислюється як

$$\% \text{ правообертаючого} = \frac{(\text{маса правообертаючого})}{(\text{маса правообертаючого}) + (\text{маса лівообертаючого})} \times 100$$

Сполуки даного винаходу можуть також бути присутніми у формі фармацевтично прийнятних солей. Для використання у медицині солі сполук даного винаходу стосуються нетоксичних "фармацевтично прийнятних солей" [Ref. International J. Pharm., 1986, 33, 201-217, J. Pharm. Sci., 1997 (Jan), 66, 1, 1]. Проте, й інші солі, що добре відомі у даній галузі, можуть бути корисними у виготовленні сполук згідно з даним винаходом або їх фармацевтично прийнятних солей. Репрезентативні органічні або неорганічні кислоти включають, проте не обмежуючись цим, хлористоводневу, бромистоводневу, йодистоводневу, хлорну, сірчану, азотну, фосфорну, оцтову, пропіонову, гліколеву, молочну, бурштинову, малеїнову, фумарову, малонову, винну, лимонну, бензойну, мигдалеву, метансульфонову, гідроксидансульфонову, бензолсульфонову, щавлеву, памову, 2-нафталінсульфонову, р-толуолсульфонову, циклогексансульфамінову, саліцилову, сахаринову або трифторооцтову кислоту. Репрезентативні органічні або неорганічні основи включають, проте не обмежуючись цим, основні або катіонні солі, такі як бензатинову, хлоропрокаїнову, холінову, діетаноламінову, етилендіамінову, меглумінову, прокаїнову, алюмінієву, кальцієву, літієву, магнієву, калієву, натрієву та цинкову.

До обсягу даного винаходу входять також промедикаменти сполук цього винаходу. Загалом, такі промедикаменти являють собою функціональні похідні даних сполук, котрі легко перетворюються *in vivo* у потрібну сполуку. Так, у способах лікування даного винаходу термін "застосування" охоплює лікування різних описаних розладів з допомогою сполуки, що спеціально розкрита, або з допомогою сполуки, котра може бути й не розкрита окремо, але яка перетворюється у дану сполуку *in vivo* після її уживання пацієнтом. Звичайні процедури для селекції та приготування придатних промедикаментів описані, наприклад, у ["Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985].

Коли сполуки згідно з даним винаходом мають принаймні один хіральний центр, вони можуть, відповідно, існувати як енантіомери. Коли дані сполуки мають два або більше хіральних центри, вони можуть також існувати як діастереомери. Слід розуміти, що всі такі ізомери та їх суміші входять в обсяг даного винаходу. Крім того, деякі кристалічні форми даних сполук можуть існувати як поліморфи, і як мається на думці, вони також включені у даний винахід. Крім того, деякі з даних сполук можуть утворювати сольвати з водою (тобто гідрати) або зі звичайними органічними розчинниками, і такі сольвати також, як мається на думці, охоплюються даним винаходом.

Коли процеси, що застосовуються для одержання сполук згідно з даним винаходом, дають суміш стереоізомерів, ці ізомери можуть бути

розділені з використанням звичайних способів, таких як препаративна хроматографія. Зазначені сполуки можуть бути одержані у рацемічній формі, або окремі енантіомери можуть бути одержані шляхом енантіоспецифічного синтезу або способом розщеплення. Дані сполуки можуть бути, наприклад, розщеплені на свої компонентні енантіомери за допомогою стандартних способів, таких як формування діастереомерних пар шляхом утворення солей з оптично активною кислотою, такою як (-)-ди-р-толуол-д-винна кислота та/або (+)-ди-р-толуол-1-винна кислота, з наступною фракційною кристалізацією та регенерацією вільної основи. Дані сполуки можуть бути також розщеплені шляхом утворення діастереомерних ефірів або амідів, з наступним хроматографічним розділенням та вилученням хіральної додаткової речовини. Як альтернатива, дані сполуки можуть бути розщеплені з використанням хіральної колонкової високоефективної рідинної хроматографії.

Підчас проведення будь-яких процесів для одержання сполук даного винаходу може виникнути потреба та/або бажання захистити чутливі або реакційні групи на будь-якій із задіяних молекул. Це може досягатись за допомогою звичайних захисних груп, таких як ті, що описані у [Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; та T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley & Sons, 1991]. Зазначені захисні групи можуть бути вилучені на зручній наступній стадії з використанням методів, що відомі у даній галузі.

Навіть якщо сполуки даного винаходу (включаючи їх фармацевтично прийнятні солі та фармацевтично прийнятні сольвати) можуть застосовуватись окремо, загалом, вони застосовуються в суміші з фармацевтичним носієм, наповнювачем або розріджувачем, що вибираються з урахуванням передбаченої схеми застосування та стандартної фармацевтичної або ветеринарної практики. Таким чином, даний винахід спрямований на фармацевтичні та ветеринарні композиції, що містять сполуки Формули (I) та один або кілька фармацевтично прийнятних носіїв, наповнювачів або розріджувачів.

Як приклад, у фармацевтичних та ветеринарних композиціях даного винаходу сполуки даного винаходу можуть змішуватись з будь-яким(и) придатним(и) зв'язувальною(ими) речовиною(нами), мастилом(ами), суспендуючим(и) агентом(ами), покривним(и) матеріалом(ами), та/або солібілізатором(ами).

Таблетки або капсули даних сполук можуть застосовуватись по одній або по дві чи більше за один раз, як це потрібно. Можливо також застосовувати дані сполуки у вигляді препаратів тривалого виділення.

Як альтернатива, сполуки загальної Формули (I) можуть застосовуватись шляхом інгаляції або

у формі супозиторія чи песарія, або вони можуть наноситись місцево у формі лосьйону, розчину, крему, мазі або присипки. Альтернативним засобом черезшкірного застосування є петч. Наприклад, вони можуть вводитись у крем, що складається із водної емульсії поліетиленгліколю або рідкого парафіну. Вони можуть також уводитись, у концентрації від 1 до 10% за вагою, у мазь, що складається на основі відбіленого воску або безбарвного м'якого парафіну разом з потрібними стабілізаторами та консервантами.

Для деяких застосувань дані композиції застосовуються перорально у формі таблеток, що містять такі наповнювачі як крохмаль або лактоза, або у капсулах чи капсуляторках, окремо або у суміші з наповнювачами, або у формі еліксирів, розчинів чи суспензій, що містять ароматизатори чи барвники.

Дані композиції (так само як і окремі сполуки) можуть також уводитись шляхом ін'єкції парентерально, наприклад, внутрішньопорожнинно, внутрішньовенно, внутрішньом'язово або підшкірно. У цьому випадку дані композиції містять придатний носій або розріджувач.

Для парентерального застосування зазначені композиції краще всього використовувати у формі стерильного водного розчину, котрий може містити інші речовини, наприклад, достатню кількість солей або моносахаридів, що роблять даний розчин ізотонічним із кров'ю.

Для трансбукального або сублінгвального застосування дані композиції можуть призначатись у формі таблеток чи лозенге, котрі можуть бути складені у звичайний спосіб.

Як додатковий приклад, фармацевтичні та ветеринарні композиції, що містять одну або кілька сполук даного винаходу, які описані у тексті як активний інгредієнт, можуть одержуватись шляхом ретельного змішування даної сполуки або сполук з фармацевтичним носієм згідно зі звичайними методиками фармацевтичного змішування. Зазначений носій може набувати широкий різновид форм у залежності від бажаної схеми застосування (наприклад, перорально, парентерально). Так, для рідких препаратів перорального призначення, таких як суспензії, еліксири та розчини, придатні носії та добавки включають воду, гліколі, олії, спирти, ароматизатори, консерванти, стабілізатори, барвники і таке подібне; для твердих препаратів перорального призначення, таких як порошки, капсули і таблетки, придатні носії та добавки включають крохмаль, цукри, розріджувачі, гранулятори, мастила, зв'язувальні речовини, дезінтегратори і таке подібне. Тверді пероральні препарати можуть також покриватись речовинами, такими як цукри, або на них може наноситись ентросолюбільне покриття для модуляції основного сайту абсорбції. Для парентерального застосування зазначений носій звичайно складається із стерильної води, і для підвищення розчинності або консервації можуть додаватись інші інгредієнти. Суспензії або розчини для ін'єкцій можуть бути також виготовлені з використанням водних носіїв та відповідних добавок.

Переважно, сполуки даного винаходу можуть застосовуватись у вигляді єдиної щодобової дози, або повна добова доза може уживатись у вигляді субдоз два, три або чотири рази на добу. Крім того, сполуки даного винаходу можуть застосовуватись в інтраназальній формі шляхом місцевого використання придатних інтраназальних носіїв, або через трансдермальні шкірні петчі, що добре відомі фахівцям у даній галузі. Коли введення даних ліків здійснюється через трансдермальну систему доставки, схема дозування має, певна річ, безперервний характер, а не переривчастий.

Фахівцеві у даній галузі також зрозуміло, що терапевтично ефективна доза для активних сполук даного винаходу або їх фармацевтичних композицій буде варіювати у залежності від бажаного ефекту. Тому оптимальні дози можуть легко визначатись і будуть варіювати у залежності від конкретної застосованої сполуки, схеми застосування, активності даного препарату та прогресування хворобливого стану. Крім того, чинники, які пов'язані з конкретним суб'єктом, що піддається лікуванню, включаючи вік суб'єкта, вагу, дієту та час застосування, спричинять потребу у регулюванні даної дози до відповідного терапевтичного рівня. Таким чином, вищевказані дози є прикладом усередненого випадку. Певна річ, можуть бути окремі випадки, коли є потреба у більших або менших дозах, і вони також підпадають під обсяг даного винаходу.

Сполуки даного винаходу можуть застосовуватись у вигляді будь-яких вищезазначених композицій та з використанням будь-яких схем дозування або з допомогою тих композицій та схем дозування, що є усталеними у даній галузі, коли для даного суб'єкта сполуки даного винаходу потрібні як анальгетики або антипіретики.

Даний винахід також запроваджує фармацевтичний або ветеринарний пакет або набір, що включає один або кілька контейнерів, котрі заповнені одним або кількома інгредієнтами фармацевтичної та ветеринарної композицій даного винаходу. При потребі, до такого контейнера(рів) прикладається супровідний листок у формі, що приписана урядовою агенцією, котра контролює виробництво, застосування або продаж фармацевтичних препаратів або біологічних продуктів, у цьому листку-вкладиші відображено дозвіл даної агенції на виробництво, застосування або продаж препарату для людей.

Сполуки даного винаходу можуть використовуватись для лікування від слабких до помірних болів у теплокровних тварин, таких як люди, шляхом призначення анальгетично ефективної дози. Область дозування складає від приблизно 0,01мг до приблизно 15000мг, зокрема, від приблизно 0,1мг до приблизно 3500мг, або, більш конкретно, від приблизно 0,1мг до приблизно 1000мг активного інгредієнта за схемою від приблизно 1 до 4 разів на добу для середньої (70кг) людини, хоча для фахівця у даній галузі зрозуміло, що терапевтично ефективна кількість активних сполук даного винаходу буде варіювати зі зміною типів болю, що піддається лікуванню.

Для перорального застосування фармацевтична композиція запроваджується, краще, у формі таблеток, що містять 0,01, 10,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 та 500мг активного інгредієнта для симптоматичного регулювання дози для суб'єкта, що піддається лікуванню.

Приклади болів, що, як мається на думці, падають під обсяг даного винаходу, включають, проте не обмежуючись цим, біль при запаленні, біль, що опосередкований центральною нервовою системою, біль, що опосередкований периферичною нервовою системою, біль, що пов'язаний з пораненням зв'язувальних або м'яких тканин, біль, що пов'язаний з прогресуючою хворобою, невропатичний біль та гострий біль, такий як той, що зумовлений гострим ушкодженням, травмою, або біль хірургічного походження та хронічний біль, такий як головний біль, та біль, що спричинений невропатичними станами, станами, що виникають після удару, та мігрень.

Сполуки даного винаходу також корисні як імунодепресанти, протизапальні агенти, агенти для лікування та запобігання неврологічним та психіатричним станам, наприклад, депресії та хворобі Паркінсона, як медикаменти для боротьби зі зловживанням наркотиків та алкоголю, агенти для лікування гастриту та діареї, серцево-судинні агенти та агенти для лікування респіраторних захворювань.

Сполуки даного винаходу також корисні у лікуванні болю, спричиненого остеоартритом, ревматоїдним артритом, фіброміалгією, мігренню, головним болем, зубним болем, опіком, сонячним опіком, укусом змії (зокрема, отруйної змії), укусом павука, жалом комах, нейрогенним сечовим міхуром, доброякісною гіпертрофією передміхурової залози, інтерстиціальним циститом, ринітом, контактним дерматитом/алергією, свербіжем, екземою, фарингітом, запаленням слизової оболонки, ентеритом, целюлітом, каузалгією, сідничним невритом, невралгією мандибулярного суглоба, периферичним невритом, поліневритом, болем у культі, фантомними болями, післяопераційним ілеусом, холециститом, постмастектомійним больовим синдромом, оральним невропатичним болем, хворобою Шарко, рефлексорною симпатичною дистрофією, синдромом Гійєна-Барре, хворобою Рота-Бернгардта, синдромом палаючого рота, постгерпетичною невралгією, тригемінальною невралгією, пстамінним головним болем, мігренню, периферичною невропатією, білатеральною периферичною невропатією, діабетичною невропатією, постгерпетичною невралгією, тригемінальною невралгією, ретробульбарним невритом, постфебрильним невритом,

міграційним невритом, сегментним невритом, невритом Гомбо, нейронітом, цервікобрахіальною невралгією, краніальною невралгією, колінною невралгією, глософарінгіальною невралгією, мігреновою невралгією, ідіопатичною невралгією, міжреберною невралгією, невралгією молочної залози, невралгією Мортонна, назоціліарною невралгією, потиличною невралгією, еритромелалгією, невралгією Слудера, невралгією крилопіднебінного вузла, супраорбітальною невралгією, відієвою невралгією, синусним головним болем, головним болем напруження, спазмами, спричиненими працею, пологами, менструальним спазмом та раком.

Що стосується використання даних сполук у лікуванні хвороб чи станів, таких як описані вище, терапевтично ефективна доза може бути визначена фахівцями у даній галузі з використанням усталених тваринних моделей. Така доза, вірогідно, буде лежати у межах від приблизно 0,01мг до приблизно 15000мг активного інгредієнта, що уживається 1-4 рази на добу для середньої (70кг) людини.

Загальні синтетичні методи

Репрезентативні сполуки даного винаходу можуть бути синтезовані згідно з загальними синтетичними методами, що описані нижче та проілюстровані на наведених нижче схемах. Оскільки дані схеми є ілюстрацією, даний винахід не слід розглядати як такий, що обмежений наведеними хімічними реакціями та умовами. Одержанні різних вихідних матеріалів, що використані на цих схемах, також лежить у межах досвіду та кваліфікації фахівців у даній галузі.

Одержання сполук даного винаходу проілюстровано на Схемах 1 та 2. Обидві схеми побудовані на тій самій загальній стратегії. На стадії 1 проміжна сполука 1 одержується із двох бензольних кілець, що поєднуються лінкером -Y-. Лінкер -Y- має форму $-(CH_2)_n-X-$, де X може бути киснем або сіркою, і n може дорівнювати 0 або 1. Одне із бензольних кілець несе групу Q, яка є групою, що легко перетворюється в амід карбонової кислоти. Прикладами таких Q груп є фторо-, бром-, йодо або трифторометансульфоніокси. Одне бензольне кільце має нести карбонову кислоту у положенні орто щодо лінкера -Y-. Атом X може бути присьданий або до бензольного кільця, що несе Q групу, або до бензольного кільця, що не має Q групи. Схеми 1 та 2 відрізняються тим, що на схемі 1 зазначена карбонова кислота знаходиться на бензольному кільці, що несе групу Q (1A та 1B), тоді як на схемі 2 група карбонової кислоти знаходиться на бензольному кільці, що не несе групи Q (1C, D та E)

Схема 1

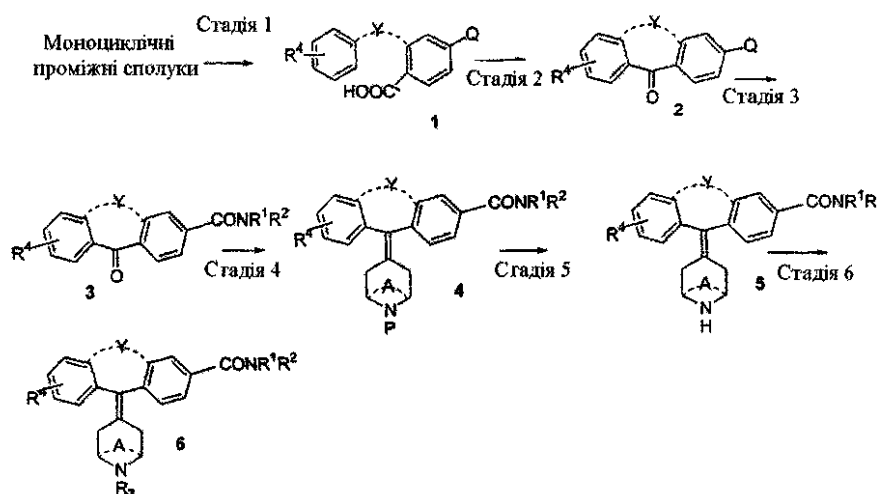
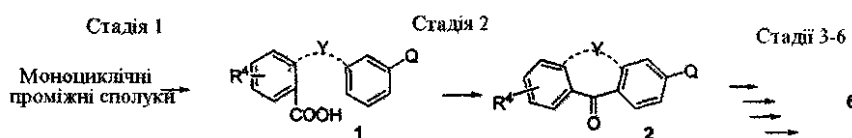


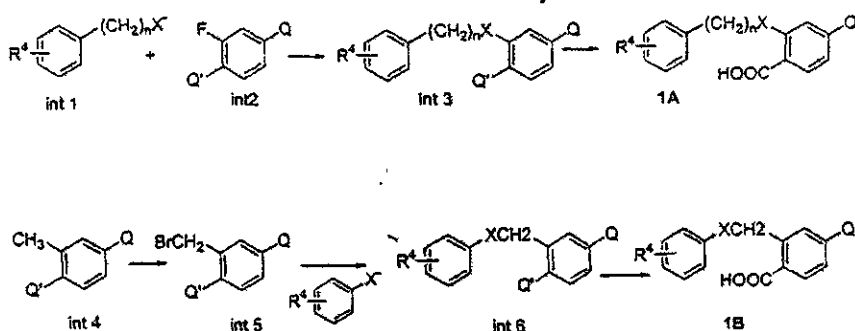
Схема 2



На стадії 1 лінкер -Y- будується між двома моноциклічними проміжними сполуками. Для Схеми 1, стадія 1, зазначений місток може бути побудований шляхом нуклеофільного ароматичного заміщення фтору у проміжній сполуки int 2 (де Q' являє собою групу, що відтягує електрон, легко перетворюється у карбонову кислоту, наприклад, ціано або карбалкокси) феноксидом, тіофеноксидом, бензилоксидом або тіобензилоксидом, int 1. Потім сполуки 1A одержуються гідролізом з допомогою гідроксиду лужного металу.

Для побудови містка сполук типу 1B галоїдобензильна проміжна сполука (int 5) одержується шляхом бромовання згідно з NBS (Національне бюро стандартів США) відповідного толуолу (int 4). Реакція int 5 з феноксидом або тіофеноксидом дає int 6. Сполука 1B може бути одержана шляхом гідролізу int 6 з допомогою гідроксиду лужного металу.

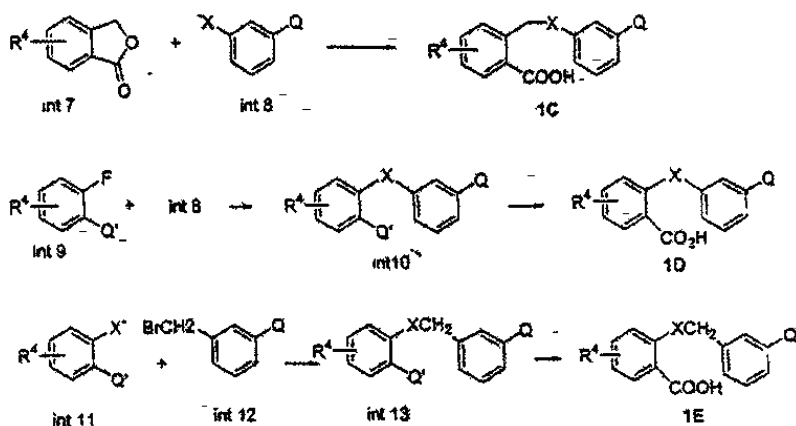
Схема 1, Стадія 1



Для Схеми 2, стадія 1, для одержання сполук 1C фталід (int 7) може піддаватись реакції з феноксидом або тіофеноксидом (int 8). Для одержання сполук 1D місток може бути побудований шляхом нуклеофільного ароматичного заміщення фтору у проміжній сполуки int 9 феноксидами або тіофеноксидами (int 8). Потім сполуки 1D одержуються гідролізом int 10 з допомогою гідроксиду лужного металу.

Для побудови містка сполук типу 1E реакція бензилбромідної проміжної сполуки (int 12) з феноксидом або тіофеноксидом (int 11) дає int 13. Потім сполука 1E може бути одержана шляхом гідролізу int 13 з допомогою гідроксиду лужного металу.

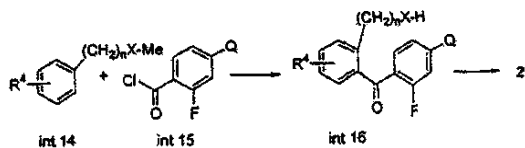
Схема 2, Стадії 1



Після Стадії 1 зазначені схеми поєднуються. На Стадії 2 сполуки 1 перетворюються шляхом циклоацилювання у кетони 2, з використанням, наприклад, $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ -трифторооцтової кислоти або поліфосфорної кислоти. Як альтернатива, дана циклізація може здійснюватись шляхом перетворення кислоти 1 у хлорангідрид, наприклад, тіонілхлоридом, з наступним замиканням кільця методом Фріделя-Крафтса у присутності кислоти Льюїса, такої як хлорид алюмінію.

Крім того, Стадії 1 та 2 можуть виконуватись у зворотному порядку з одержанням сполук 2, котрі готові для введення на Стадію 3. Наприклад, циклоацилювання між метиловим ефіром (int 14) та відповідним чином заміщеним хлорангідридом запроваджує кетон (int 16), котрий одночасно піддається деметилюванню за умов реакції Фріделя-Крафтса. Наступне формування містка -Y- шляхом нуклеофільного ароматичного заміщення дає сполуки 2, що готові для введення на Стадію 3.

Схема 3, Стадії 1 та 2



На стадії 3, Q група сполук 2 перетворюється в амідну групу карбонової кислоти з утворенням сполук формули 3. Це може здійснюватись шляхом, по-перше, перетворення в ефір шляхом алкоксикарбонілування, наприклад, монооксидом вуглецю, аліфатичним спиртом, триалкіламіном та паладієвим каталізатором, таким як біс(трифенілфосфін) паладій(II)дихлорид. Даний ефір може бути підданий гідролізу у кислоту і нарешті перетворений у первинний, вторинний або третинний амід шляхом реакції сполучення з аміаком, первинним аміном або вторинним аміном. Перетворення кислоти в амід може проводитись, по-перше, шляхом перетворення в хлорангідрид, наприклад, з використанням тіонілхлориду, з наступною реакцією Шоттен-Баумана з використанням аміаку або аміну та гідроксиду лужного металу. Як альтернатива, даний ефір може перетворюватись безпосеред-

ньо в амід під дією диметилалюмінійаміду. Замість переходу до сполук 3 через ефір можна здійснити перетворення групи Q в амід карбонової кислоти з допомогою нітрилу. Синтез нітрилу може бути проведений обробкою сполук 2 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ та паладієвим каталізатором, таким як $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$, або обробкою сполук 2 CuCN при підвищеній температурі. Даний нітрil піддається гідролізу з використанням гідроксиду лужного металу з утворенням тієї самої кислоти, що отримана із ефіру.

Для здійснення стадії 4, 4-піперидиніліденова або 8-тропаніліденова група приєднується до трициклічної системи, замінюючи кетон, з утворенням сполук типу 4 (у випадку піперидиніліденової групи -A- не існує, тоді як у випадку тропаніліденової вона представляє $-(\text{CH}_2)_2-$). Ця операція може проводитись шляхом конденсації МакМуррея (McMurry) кетонів 3 з 4-піперидинонами або 8-тропанононами, що здійснюється з допомогою титанового реагенту низької валентності, такого як реагент, одержаний шляхом додавання тетрагидриду титану до цинкового пилу. Як альтернатива, 4-піперидинілмагній галогенід або 8-тропаніліденілмагній галогенід може додаватись до кетону з утворенням карбінолів. Дегідратація таких карбінолів з допомогою кислотних реагентів, таких як мурашина кислота, сірчана кислота або трифторооцтова кислота, дає сполуки типу 4.

При бажанні, операція стадій 3 та 4 може проводитись у зворотному порядку.

Як проілюстровано на Схемах 1 та 2, азотні атоми сполук 4 несуть групу R. Ця група може являти собою алканіл, алкеніл або аралканіл, котрі є терапевтично корисними продуктами даного винаходу. Зазначена група R може також являти собою алкоксикарбоніл або аралкоксикарбоніл. Останні групи можуть бути перетворені у вторинні аміни 5 як показано на Стадії 5. Ці перетворення можуть бути проведені з використанням деяких кислотних реагентів, таких як бромід водню або триметилсилілійодид. Сполуки типу 4, що несуть легко відщеплювані групи, такі як метил, аліл або бензил, можуть бути перетворені у вищезазначені алкоксикарбонільні похідні шляхом обробки алканілхлороформіатами, такими як

етилхлороформіат або 1-хлороетилхлороформіат, і слугують, таким чином, джерелами сполук 5.

Нарешті, вторинні аміни 5 можуть бути перетворені у будь-який потрібний кінцевий продукт даного винаходу 6 як показано на Стадії 6. Ці перетворення можуть проводитись шляхом відновлювального алкілювання з використанням карбонільної сполуки та відновлювального агента, такого як борогідрид натрію, ціаноборогідрид натрію або триацетоксидоборогідрид натрію. Це може також здійснюватись шляхом алкілювання з використанням алканілу, алкенілу або аралкілу галогеніду та органічної або неорганічної основи.

Потрібні кінцеві продукти даного винаходу можуть включати хімічні модифікації при R₄. Такі перетворення можуть включати деалкілювання нижчих алкільних ефірів з утворенням відповідних спиртів з використанням реагентів, таких як тригалогеніди борону. Сполуки, де R₄ являє собою атом галогену, можуть приймати участь у реакціях сполучення, що опосередковані перехідним металом, таких як Сузукі (Suzuki), Штілле (Stille) або Негіші (Negishi).

Сполуки, де місток -A- являє собою -(CH₂)₂-, є хіральними. Вони можуть бути розділені на свої енантіомери методом хроматографії на хіральній стаціонарній фазі згідно зі Стадіями 4, 5 або 6. Як альтернатива, основні сполуки типів 4, 5 або 6 можуть бути перетворені у діастереомерні солі шляхом змішування з хіральною кислотою та розщеплені на свої енантіомери методом фракційної кристалізації.

Загалом, краще, коли відповідний продукт кожної стадії процесу відокремлюється від інших компонентів реакційної суміші та піддається очищенню перед застосуванням як вихідного матеріалу на наступній стадії. Методи розділення типово включають випаровування, екстракцію,

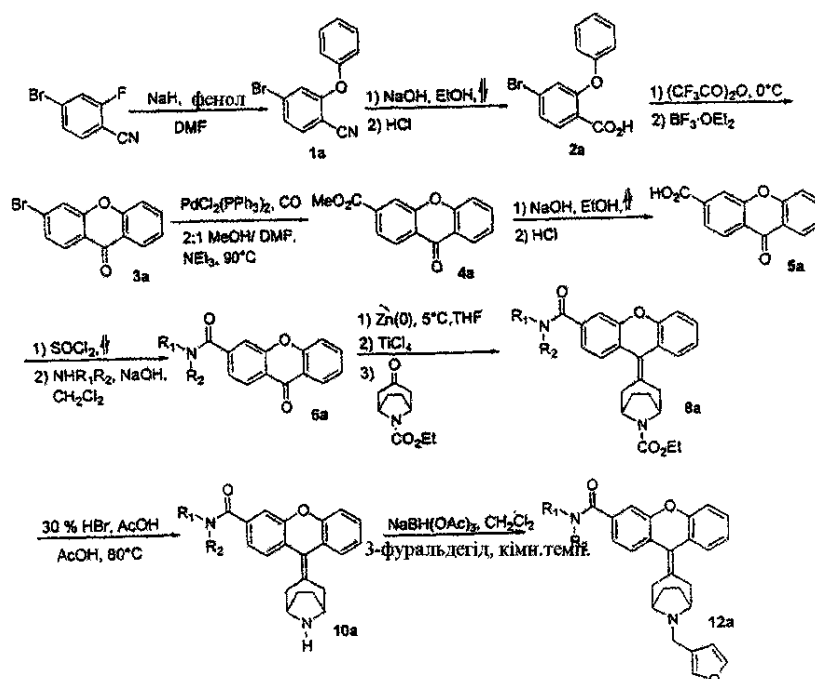
осадження та фільтрацію. Методи очищення типово включають колонкову хроматографію [Still, W C et al., J Org Chem. 1978, 43, 2921], тонкошарову хроматографію, кристалізацію та дистиляцію. Структури кінцевих продуктів, проміжних сполук та вихідних матеріалів визначають спектроскопічними, спектрометричними та аналітичними методами, включаючи ядерний магнітний резонанс (ЯМР), мас-спектроскопію (МС) та рідинну хроматографію (HPLC). В описах для одержання сполук даного винаходу етиловий ефір, тетрагідрофуран та діоксан є звичайними прикладами ефірного розчинника; бензол, толуол, гексани та циклогексан є типовими вуглеводневими розчинниками, і дихлорометан та дихлороетан є репрезентативними галогеновуглеводневими розчинниками. У тих випадках, коли даний продукт виділяється як кислота сіль приєднання, вільна основа може бути отримана з використанням способів, що відомі у даній галузі. У тих випадках, коли даний продукт виділяється як кислота сіль приєднання, дана сіль може містити один або кілька еквівалентів даної кислоти.

Енантіомери сполук даного винаходу можуть бути виділені з використанням хіральної високо-ефективної рідинної хроматографії HPLC.

Репрезентативні сполуки даного винаходу можуть бути синтезовані згідно з загальними синтетичними методами, що описані вище та проілюстровані більш детально на наступних схемах. Оскільки дані схеми є ілюстраціями, даний винахід не слід розглядати як такий, що обмежений наведеними хімічними реакціями та умовами. Одержання різних вихідних матеріалів, що використані на цих схемах, також лежить у межах досвіду та кваліфікації фахівців у даній галузі.

Приклади

Приклад А



Процедура 1

4-бромо-2-фенокси-бензонітрил, 1a

Гідрид натрію (12г, 300ммоль) (60ваг.%) відважували у колбу та промивали від масла кількома промивками гексанів. Гексани декантували та зливали, і в колбу додавали DMF. До NaH суміші додавали по краплях DMF-розчин фенолу (23,5г, 250ммоль у 100мл DMF) та перемішували при кімнатній температурі. До феноксиду по краплях додавали розчин 4-бромо-2-фторобензонітрилу (50г, 250мл у 100мл DMF). Після завершення введення дану реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 20 годин. Дану реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та виливали у холодний 1N NaOH. Утворився тонкий, жовто-коричневий осад, котрий збирали методом вакуумної фільтрації з одержанням 62,04г (226ммоль) Сполуки 1a. MS m/z (M⁺) 277.

Процедура 2

4-бромо-2-фенокси-бензойна кислота, 2a

4-бромо-2-фенокси-бензонітрил (35,3г, 129ммоль) додавали до 130мл EtOH, з наступним додаванням 340мл 20% NaOH (aq). Дану реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 20 годин. Дану суміш охолоджували до кімнатної температури та виливали у 6N HCl з утворенням осаду. Тверду речовину збирали методом вакуумної фільтрації та розчиняли у суміші 3:1 THF-етиловий ефір та промивали розсоллом. Органічну фазу осушували над сульфатом магнію та концентрували. Тверді речовини висушували у вакуумній печі при 60°C з одержанням 35,1г (128ммоль) потрібного продукту. MS m/z (M⁺) 292.

Процедура 3

3-бромо-ксантен-9-он, 3a

До суспензії 4-бромо-2-фенокси-бензойної кислоти (35,1г, 120ммоль) у CH₂Cl₂ (350мл) при 0°C додавали по краплях трифторооцтовий ангідрид (20,3мл, 144ммоль), і дану реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин. У цей час по краплях додавали трифторид діетилетерат бору (1,46мл, 12,0ммоль). Після перемішування протягом 1 години при кімнатній температурі реакційна суміш стала однорідною. Після завершення суміш виливали у 1N NaOH, і органічну фазу осушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням Сполуки 3a (32,14г, 116ммоль). MS m/z (M⁺) 275.

Процедура 4

9-оксо-9H-ксантен-3-карбонова кислота, метиловий ефір, 4a

Пробу Сполуки 3a (20г, 72,2ммоль) розчиняли у 2:1 MeOH/DMF розчині (600мл). До цього розчину додавали триетиламін (40мл, 290ммоль), і даний розчин знегажували аргоном. До цієї суміші додавали дихлоробіс(трифенілфосфін) палладій (II) (2,0г, 2,85ммоль), і дану суміш перенесли в автоклав та завантажували CO (газ) під тиском 150 фунт/кв.дюйм. Реакційну суміш перемішували при 90°C протягом 24 годин. Після завершення суміш охолоджували до 40°C та додавали CH₂Cl₂. Реакційну суміш фільтрували у

теплому стані та випарювали з одержанням неочищеного продукту. Перекристалізація із етанолу дала 16,62г (65,4ммоль) Сполуки 4a. MS m/z (M⁺) 255.

Процедура 5

9-оксо-9H-ксантен-3-карбонова кислота, 5a

Пробу 9-оксо-9H-ксантен-3-карбонової кислоти, метилового ефіру, сполука 4a, (16,6г, 65,3ммоль) суспендували у 250мл 3N NaOH та 250мл EtOH, та нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 години. У цей час EtOH випарювали, і дану реакційну суміш виливали у 6N HCl на льоду та екстрагували великими об'ємами 1:1 THF/діетиловий ефір. Об'єднані органічні фази промивали розсоллом, осушували над сульфатом магнію, фільтрували та випарювали з одержанням 13,35г Сполуки 5a (55,6ммоль) після висушування у вакуумній печі при 50°C протягом ночі.

Процедура 6

9-оксо-9H-ксантен-3-карбонова кислота, діетиламід, 6a

Пробу сполуки 5a (13,4г, 55,6ммоль) суспендували у 220мл CH₂Cl₂, і додавали 24,4мл (330ммоль) тіонілхлориду. Дану суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 6 годин, додаючи приблизно по 10мл тіонілхлориду за годину, доки дана суміш не стала однорідною. У цей час тіонілхлорид та розчинник вилучали під вакуумом, і залишок розводили додатково 220мл CH₂Cl₂. До даної суспензії додавали 100мл охолодженого на льоду 1,5N NaOH, 100мл CH₂Cl₂, та 17мл (166ммоль) діетиламіну. Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі фази розділяли, і органічну фазу промивали HCl та розсоллом, осушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням Сполуки 6a (14,7г, 49,8ммоль). MS m/z (M⁺) 296.

9-оксо-9H-ксантен-3-карбонова кислота, етиламід, 7a

З використанням Процедури 6 та етиламіну замість діетиламіну Сполуку 6a перетворювали у її моноетиламід. MS m/z (M⁺) 267,9.

Процедура 7

3-(3-діетилкарбамоїл-ксантен-9-іліден)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбонова кислота, етиловий ефір, 8a

Суспензію цинкового пилу (24,2г, 370ммоль) у THF (325мл) під аргоном при 5°C обробляли по краплях титан (IV) тетрахлоридом (20,3мл, 180ммоль). Потім дану реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Джерело тепла вилучали, і по краплях додавали розчин сполуки 6a (13,69, 46ммоль) та N-карбетоксинортропінону (9,21г, 46ммоль) у 100мл THF. Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником ще протягом 2 годин. У цей час реакційну суміш охолоджували та додавали до надлишку карбонвту калію в льодяній воді. Дану суміш екстрагували EtOAc, і поєднані екстракти промивали розсоллом, осушували над сульфатом магнію, фільтрували та випарювали з одержанням 22г смоли. Неочищений продукт піддавали хроматографуванню з використанням 1:1

EtOAc/гексани з одержанням 17г (36,9ммоль) Сполуки 8а МС m/z (MH^+) 461,8.

9-(8-фенетил)-8-аза-біцикло[3.2.1]окт-3-іліден)-9Н-ксантен-3-карбонова кислота, етиламід, 9а

Титульну сполуку синтезували згідно з Процедурою 7 з використанням замість сполуки 6а сполуки 7а та замість N-фенетил-4-тропінону карбетоксинортропінону. МС m/z =465,1 ($M+1$), 1H ЯМР 300МГц ($DMSO-d_6$) δ 1,1 (t, 3H), 1,3 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 2,5 (q, 2H), 3,0-3,4 (m, 8H), 4,05 (m, 2H), 7,1-7,7 (m, 11H), 8,5 (m, 1H).

Процедура 8 9-(8-аза-біцикло[3.2.1]окт-3-іліден)-9Н-ксантен-3-карбонова кислота, діетиламід, 10а

Пробу сполуки 8а (16,0г, 34,8ммоль) розчиняли у 35мл оцтової кислоти, і додавали 100мл 30% НВг в оцтовій кислоті до даної реакційної суміші під аргоном перед нагріванням на паровій бані протягом 1 години. Дану реакційну суміш охолоджували, додавали до охолодженого льодом NaOH та екстрагували CH_2Cl_2 . Поєднані органічні шари промивали розсолем та осушували над карбонатом калію. Випарювання розчинника дало 12г неочищеної Сполуки 10а, котру піддавали очищенню методом колонкової хроматографії з використанням 7% 2N NH_3 у метанолі/93% CH_2Cl_2 з одержанням 7,66г (19,7ммоль) Сполуки 10а МС m/z =389,3 ($M+1$); 1H ЯМР 300МГц ($CDCl_3$) δ 1,1-1,4 (m, 6H), 1,7 (m, 2H), 2,7-3,0 (m, 4H), 3,4 (br s, 4H), 3,5-3,7 (m, 4H), 7,0-7,3 (m, 7H).

9-(8-метил-8-аза-біцикло[3.2.1]окт-3-іліден)-9Н-ксантен-3-карбонова кислота, діетиламід, 11а

З використанням Процедури 7 та тропінону замість N-карбетоксинортропінону сполуку 6а перетворювали у титульну сполуку МС m/z =403,2 ($M+1$); 1H ЯМР 300МГц ($CDCl_3$) δ 1,2 (br s, 6H), 1,9 (m, 2H), 2,5 (s, 3H), 2,8 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 3,3 (m, 2H), 3,4 (br s, 2H), 3,6 (m, 4H), 7,0-7,3 (m, 7H).

Процедура 9

9-(8-фуран-3-ілметил-8-аза-біцикло[3.2.1]окт-3-іліден)-9Н-ксантен-3-карбонова кислота, діетиламід, 12а

До проби сполуки 10а (0,65г, 1,7ммоль), розчиненої у 20мл CH_2Cl_2 , додавали натрій триацетоксиборогідрид (0,53г, 2,5ммоль) та 3-фураальдегід (0,17мл, 2,0ммоль). Дану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш розводили 10мл CH_2Cl_2 та промивали 1N NaOH. Органічну фазу осушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Неочищений продукт піддавали очищенню методом флеш хроматографії з елююванням 5% 0,5M NH_3 у метанолі/ CH_2Cl_2 з одержанням Сполуки 12а (0,25г, 0,53ммоль). МС m/z =469,0 ($M+1$); 1H ЯМР 300МГц ($DMSO-d_6$) δ 1,1 (br s, 6H), 1,35 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 2,5 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 3,85 (br s, 2H), 4,05 (d, 2H), 6,8 (s, 1H), 7,1-7,5 (m, 7H), 7,8 (s, 1H), 7,9 (s, 1H).

Процедура 10

9-[8-(метилсульфоніл-етил)-8-аза-біцикло[3.2.1]окт-3-іліден]-9Н-ксантен-3-карбонова кислота, діетиламід, 13а

Розчин р-толуолсульфонової кислоти, моногідрату (1,4г, 7,5ммоль) у 20мл води додавали до розчину, що перемішувався, (метилтіо)ацетальдегід диметилацеталю (1,0мл, 7,5ммоль) у 15мл CH_2Cl_2 , і дану суміш енергійно перемішували протягом 4 годин. Водну фазу відокремлювали та насичували NaCl, потім екстрагували CH_2Cl_2 . Органічні екстракти промивали насиченим водним бікарбонатом натрію і потім розсолем. Потім екстракти осушували над сульфатом магнію та фільтрували. До даного фільтрату додавали сполуку 10а (0,060г, 0,15ммоль) та натрій триацетоксиборогідрид (0,040г, 0,19ммоль), і дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш промивали 1M NaOH, і органічну фазу осушували над сульфатом магнію. Даний розчин концентрували та очищали на силікагелі із застосуванням флеш хроматографії. Продукт піддавали елююванню 10% 0,5M NH_3 у метанолі/ CH_2Cl_2 та концентрували. Розтирання з хлороформом та діетиловим ефіром дало чисту Сполуку 13а (0,040г, 0,086ммоль). МС m/z =463,8 ($M+1$).

Процедура 11

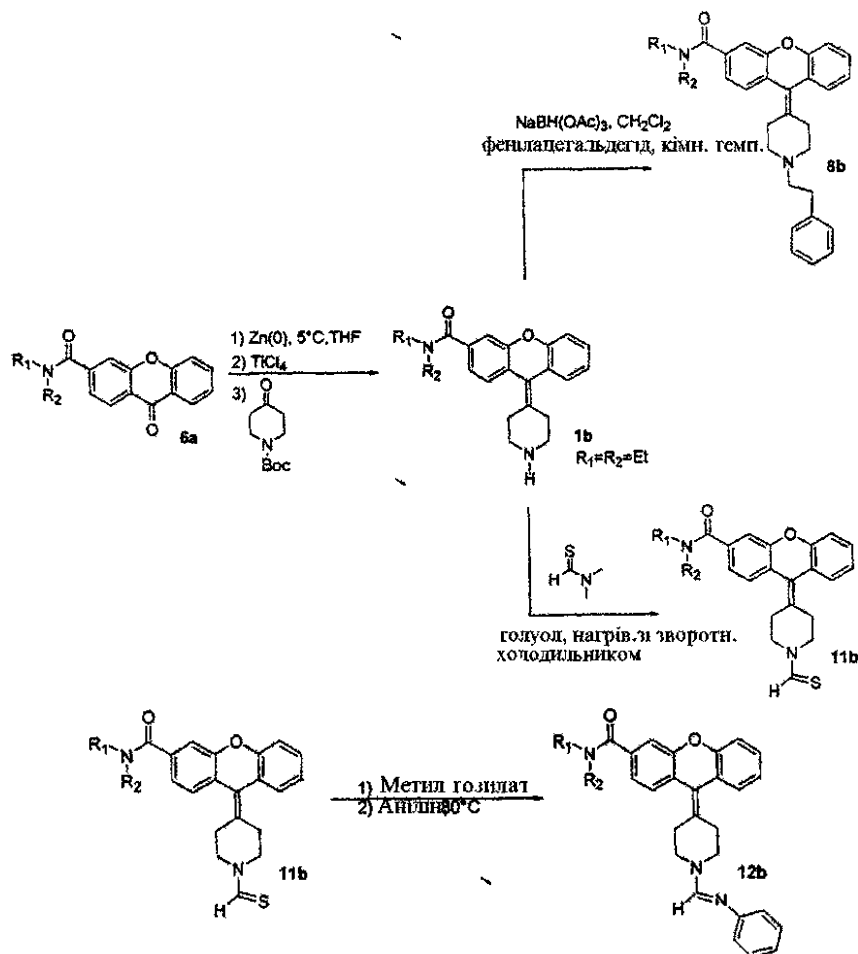
9-(8-аліл-8-аза-біцикло[3.2.1]окт-3-іліден)-9Н-ксантен-3-карбонова кислота, діетиламід, 14а

До проби сполуки 10а (0,37г, 0,95ммоль) у 6мл ацетонітрилу додавали карбонат калію (0,53г, 3,81ммоль) та алілбромід (80мкл, 0,95ммоль). Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Суміш розводили водою та екстрагували CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні екстракти осушували над сульфатом магнію та концентрували. Отриманий продукт очищали методом флеш хроматографії на силікагелі з елююванням 10% 0,5M NH_3 у метанолі/ CH_2Cl_2 з одержанням 0,11г (0,25ммоль) Сполуки 14а. Даний продукт перетворювали у його HCl сіль з використанням ефірного хлориду водню МС m/z =429,0 ($M+1$); 1H ЯМР 300МГц ($CDCl_3$) δ 1,1-1,4 (m, 6H), 1,7 (m, 2H), 2,3 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 3,4 (m, 2H), 3,6 (m, 4H), 4,0 (m, 2H), 4,4 (m, 2H), 4,7 (m, 2H), 5,5-5,9 (m, 4H), 6,3 (m, 2H), 7,1-7,4 (m, 7H).

9-[8-(2-метокси-етил)-8-аза-біцикло [3.2.1]окт-3-іліден]-9Н-ксантен-3-карбонова кислота, діетиламід, 15а

Із застосуванням Процедури 11 та 3 еквівалентів 2-бромоетилметилового ефіру замість алілброміду сполука 10а була перетворена у титульну сполуку 15а. Даний продукт був перетворений в його HCl сіль з використанням ефірного хлориду водню МС m/z =447,4 ($M+1$); 1H ЯМР 300МГц ($CDCl_3$) δ 1,0-1,2 (m, 6H), 1,3 (m, 2H), 2,0 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 3,1-3,2 (m, 2H), 3,3 (s, 3H), 3,4 (m, 2H), 3,6 (m, 4H), 3,8 (m, 2H), 4,0 (m, 2H), 7,1-7,4 (m, 7H)

Приклад В



9-піперидин-4-іліден-9Н-ксантен-3-карбонова кислота, діетиламід, фумарат 1b

З використанням Процедури 7 та N-Вос-піперидону замість карбетоксинортропінону Сполука 1b була синтезована в одну стадію із сполуки 6a з одночасним вилученням Вос-захисної групи Очищення було проведено на силікагелі з використанням флеш хроматографії Даний продукт піддавали елююванню 10% 2N NH_3 у метанолі/ CH_2Cl_2 .

Фумаратна сіль була одержана із 2-PrOH. MC m/z (MH^+) 363,2; ^1H ЯМР 300МГц ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,1 (br s, 6H), 2,8 (m, 4H), 2,95 (m, 4H), 3,3, 3,4 (br s, 4H), 6,4 (s, 2H), 7,1-7,5 (m, 7H).

9-піперидин-4-іліден-9Н-ксантен-3-карбонова кислота, етил амід, 2b

З використанням Процедури 7 та сполуки 7a замість сполуки 6a і N-Вос-піперидинону замість N-карбетоксинортропінону була синтезована титульна сполука 2b. MC m/z (MH^+) 334,8.

9-(1-фуран-3-ілметил-піперидин-4-іліден)-9Н-ксантен-3-карбонова кислота, діетиламід, гідрохлорид 3b

З використанням Процедури 9 сполука 1b була перетворена у титульну сполуку 3b. Неочищений продукт був підданий очищенню методом флеш хроматографії на силікагелі, з елююванням

3% метанолу/ CH_2Cl_2 з одержанням потрібного продукту. Гідрохлоридну сіль готували із $\text{Et}_2\text{O}/\text{HCl}$. MC m/z (MH^+) 363,2; ^1H ЯМР 300МГц ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,2 (br d, 6H), 2,4 (m, 2H), 3,3-3,6 (m, 10H), 6,8 (s, 1H), 7,1-7,3 (m, 7H), 7,5 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 13,1 (s, 1H).

Процедура 12

9-(1-карбамімідоїл-піперидин-4-іліден)-9Н-ксантен-3-карбонова кислота, діетиламід, 4b

Розчин сполуки 2b (0,025г, 0,069ммоль) та с (0,015г, 0,36ммоль) нагрівали зі зворотним холодильником у 4мл води. За 3 години реакція була завершена на 50%. Додавали додаткову кількість ціанаміду, і дану суміш нагрівали ще протягом 24 годин. Дану реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували під вакуумом. Очищення неочищеного матеріалу проводилось за методом вискоєфективної рідинної хроматографії, 15-70% ацетонітрил/вода/0,1% TFA TFA сіль Сполуки 4b виділяли (1,4мг, 3,5ммоль) MC m/z =405,1 ($\text{M}+1$); ^1H ЯМР 300МГц ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,1 (br s, 6H), 2,8 (m, 4H), 3,2 (m, 2H), 3,5 (m, 6H), 7,1-7,5 (m, 7H).

9-(R^3 -піперидин-4-іліден)-9Н-ксантен-3-карбонова кислота, діетиламід, 5b-8b

З використанням Процедури 9 та відповідного альдегіду замість 3-фуральдегіду були одер-

жані наступні сполуки:

№ прикл.	Альдегід	R ³	МС m/z (MH ⁺)
5b	2-піридинкарбоксальдегід	піридин-2-іл метил	454,5
6b	саліцилальдегід	2-гідрокси бензил	469,2
7b	формалін	метил	377,26
8b	феніл ацетальдегід	фенетил	467,33

9-(1-проп-2-іл-піперидин-4-ілден)-9Н-ксантен-3-карбонова кислота, діетиламін гідрохлорид, 9b

З використанням Процедури 11 та пропаргілброміду замість алілброміду сполука 1b нагрівалась зі зворотним холодильником протягом 12 годин в ацетонітрилі. Отриманий продукт піддавався очищенню методом флеш хроматографії на силікагелі з елююванням 3% метанолу/CH₂Cl₂ і потім перетворювався у гідрохлоридну сіль з використанням ефірного хлориду водню. МС m/z (MH⁺) 401,4; ¹H ЯМР 300МГц (CDCl₃) δ 1,2 (br d, 6H), 2,6 (s, 1H), 2,9 (m, 2H), 3,1-3,6 (m, 10H), 3,9 (s, 2H), 7,15-7,3 (m, 7H), 13,5 (s, 1H).

9-[1-(2-гідрокси-етил)-піперидин-4-ілден]-9Н-ксантен-3-карбонова кислота, діетиламід, 10b

З використанням Процедури 11 та 2-йодоетанолу замість алілброміду із сполуки 1b була одержана титульна сполука. МС m/z (MH⁺) 407,0; ¹H ЯМР 300МГц (CDCl₃) δ 1,2 (br d, 6H), 1,7 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 3,2-3,8 (m, 8H), 4,0 (m, 2H), 4,8 (m, 1H), 7,15-7,3 (m, 7H).

Процедура 13 9-(1-тіоформіл-піперидин-4-ілден)-9Н-ксантен-3-карбонова кислота, діетиламід, 11b

Пробу сполуки 1b (0,77г, 2,1ммоль) нагрівали зі зворотним холодильником у 2мл толуолу з N,N-диметил-тіоформамідом (0,36мл, 4,24ммоль) протягом 5 годин. Отриманий продукт очищали за методом флеш хроматографії через силікагель з елююванням 45% етилацетату у гексанах з одержанням 0,66г (1,6ммоль) Сполуки 11b. З використанням ¹H ЯМР спостерігали два ротамери

МС m/z (MH⁺) 406,9; ¹H ЯМР 300МГц (CDCl₃) δ 1,2 (br d, 6H), 2,9 (m, 3H), 3,3 (m, 2H), 3,4-3,7 (m, 3H), 3,9 (m, 2H), 7,1-7,4 (m, 7H), 9,3 (s, 1H).

Процедура 14

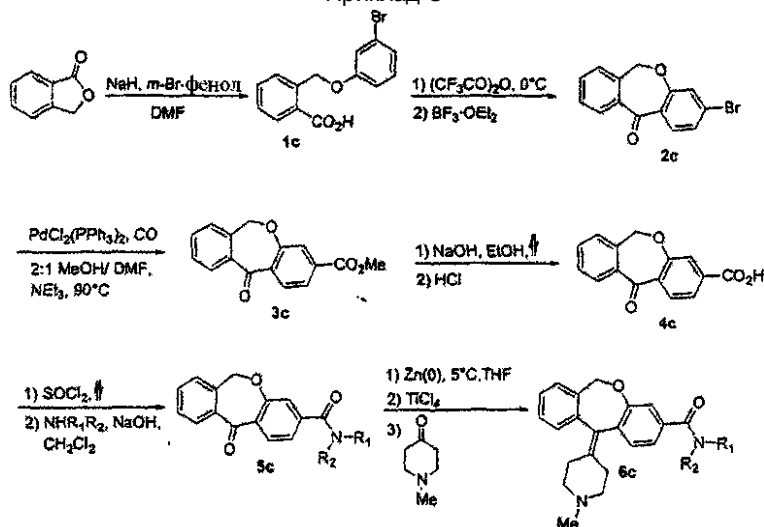
9-(1-фенілімінометил-піперидин-4-ілден)-9Н-ксантен-3-карбонова кислота, діетиламід, 12b

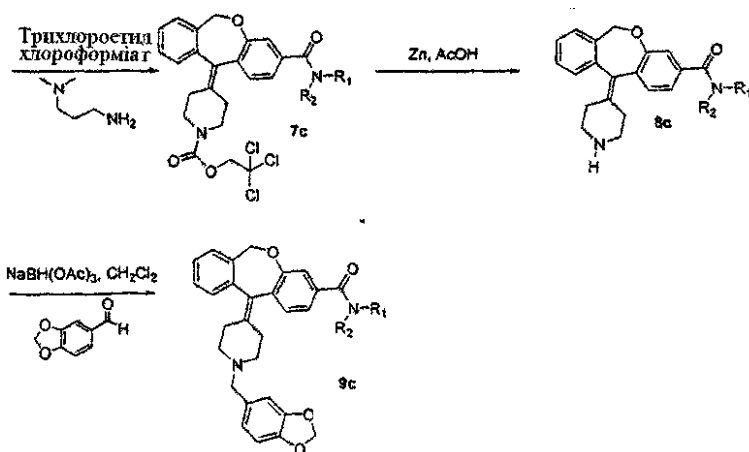
Проба сполуки 11b (0,1г, 0,25ммоль) у 1мл хлороформу поміщувалась у трубку високого тиску та оброблялась метилтозилатом (0,037мл, 0,25ммоль). Дану реакційну суміш нагрівали протягом 1 години на паровій бані. Потім охолоджували до кімнатної температури і додавали анілін (0,023мл, 0,25ммоль), і реакційну суміш знову нагрівали на паровій бані ще протягом 2 годин. За 2 години реакційну суміш охолоджували, промивали 1N NaOH та випарювали. Для очищення отриманого матеріалу використовувалась флеш хроматографія на силікагелі з елююванням даного продукту 5% метанолу/CH₂Cl₂, з наступним перетворенням у гідрохлоридну сіль з використанням ефірного хлориду водню (0,004г, 0,009ммоль) МС m/z (MH⁺) 466,3, ¹H ЯМР 300МГц (CDCl₃) δ 1,2 (br s, 6H), 3,1 (m, 4H), 3,3 (d, 2H), 3,4-3,8 (m, 4H), 4,3 (s, 2H), 7,1-7,4 (m, 10H), 7,7 (s, 2H), 8,0 (s, 1H), 13,6 (s, 1H).

9-(1-аліл-піперидин-4-ілден)-9Н-ксантен-3-карбонова кислота, діетиламід, 13b

З використанням Процедури 11 та сполуки 1b замість Сполуки 10a Сполука 1b була перетворена у титульну сполуку 13b. МС m/z (MH⁺) 403,3, ¹H ЯМР 300МГц (CDCl₃) δ 1,2 (br d, 6H), 2,5 (m, 2H), 3,1-3,7 (m, 12H), 5,4 (m, 2H), 6,2 (m, 1H), 7,1-7,3 (m, 7H)

Приклад С





Процедура 15

2-(3-бromo-феноксиметил)-бензойна кислота, 1с

Розчин т-бromo-фенолу (9,4мл, 0,100ммоль) у 25мл THF додавали по краплях до гідриду натрію (4,0г, 0,10ммоль), із якого масло було вимите гексанами. Коли кипіння припинилось, розчинник випарювали, і додавали фталід (13г, 0,1ммоль). Дану реакційну суміш нагрівали до 200°C на масляній бані протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували, розводили водою, промивали етиловим ефіром та підкислювали HCl. Тверді речовини збирали та висушували на повітрі з одержанням 22,3г (72,9ммоль) Сполуки 1с. MS m/z 305,31 (M-H).

3-бromo-6H-дibenzo[b,e]окзепін-11-он, 2с

Сполука 1с (22,3г, 72,6ммоль) була перетворена у титульну сполуку 2с (15,2г, 52,3ммоль) з використанням адаптованої Процедури 3. MS m/z (MH⁺) 289.

11-оксо-6,11-дигідро-дibenzo[b,e]окзепін-3-карбонова кислота, метиловий ефір, 3с

Проба сполуки 2с (5,0г, 17ммоль) була перетворена у потрібний метиловий ефір (3,0г, 11,2ммоль) з використанням адаптованої Процедури 4.

11-оксо-6,11-дигідро-дibenzo[b,e]окзепін-3-карбонова кислота, 4с

Проба сполуки 3с (6,0г, 22ммоль) була перетворена у відповідну карбонову кислоту (5,5г, 21,6ммоль) з використанням адаптованої Процедури 5.

11-оксо-6,11-дигідро-дibenzo[b,e]окзепін-3-карбонова кислота, діетиламід, 5с

Проба сполуки 4с (5,5г, 21,6ммоль) була перетворена у свій відповідний діетиламід (4,28г, 13,8ммоль) з використанням адаптованої Процедури 6.

11-(1-метил-піперидин-4-іліден)-6,11-дигідро-дibenzo[b,e]окзепін-3-карбонова кислота, діетиламід, 0,5 фумарат, 6с

Проба сполуки 5с була перетворена у титульну сполуку згідно з Процедурою 7 з використанням сполуки 5с (3,85г, 12,5ммоль) замість сполуки 6а та N-метил-піперидону замість N-карбетоксинортропіну. Дана реакція дала 2,5г (6,4ммоль) Сполуки 6с. MS m/z (MH⁺) 391,28; ¹H ЯМР 300МГц (DMSO) δ 1,0 (br s, 6H), 2,5 (m, 2H),

3,1-3,7 (m, 12H), 5,4 (m, 2H), 6,2 (m, 1H), 7,1-7,3 (m, 7H).

Процедура 16

4-(3-діетилкарбамоїл-6H-дibenzo[b,e]окзепін-11-іліден)-піперидин-1-карбонова кислота, 2,2,2-трихлоро-етиловий ефір, 7с

Пробу сполуки 6с (2,58г, 6,41ммоль), трихлороетил хлороформіат (1,33мл, 9,7ммоль) та карбонат калію (3,34г, 24,2ммоль) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3,5 годин у бензолі. Додавали ще 4мл трихлороетил хлороформіату, і дану реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником ще протягом години. Додавали диметиламінопропіламін (5мл), і реакція завершалась. Дану суміш екстрагували 2N HCl, промивали розсоллом, і органічну фазу осушували над сульфатом магнію, фільтрували і потім випарювали. Неочищений продукт був підданий перекристалізації із суміші ацетон/гексан з одержанням 2г (3,6ммоль) Сполуки 7с MS m/z (MH⁺) 551,31.

Процедура 17

11-піперидин-4-іліден-6,11-дигідро-дibenzo[b,e]окзепін-11-іліден-піперидин-1-карбонова кислота, діетиламід, 8с

Пробу сполуки 7с (1,75г, 3,17ммоль) та цинк (1,51г, 23,1ммоль) перемішували в оцтовій кислоті (17,5мл) при кімнатній температурі. Утворені в результаті тверді речовини збирали шляхом фільтрації та промивали додатковою кількістю оцтової кислоти. Фільтрат концентрували, розподіляли між NaOH та CH₂Cl₂. Органічну фазу збирали та осушували над карбонатом калію та випарювали. Неочищений продукт піддавали перекристалізації із ацетонітрилу з одержанням Сполуки 8с (1,2г, 3,2ммоль) MS m/z (MH⁺) 377,28, ¹H ЯМР 300МГц (CDCl₃) δ 1,2 (br d, 6H), 2,3 (m, 2H), 2,4-3,1 (m, 6H), 3,4 (br d, 4H), 4,8 (d, 1H), 5,8 (d, 1H), 6,8 (d, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,2-7,4 (m, 4H).

11-(1-бензо[1,3]діоксол-5-ілметил-піперидин-4-іліден)-6,11-дигідро-дibenzo[b,e]окзепін-3-карбонова кислота, діетиламід гідрохлорид, 9с

З використанням Процедури 9 та бензо[1,3]діоксол-5-карбальдегіду замість 3-фуральдегіду та сполуки 8с замість сполуки 10с одержували титульну сполуку. Неочищений продукт був перетворений у HCl сіль з використан-

ням ефірного хлориду водню МС m/z (MH^+) 511,34, 1H ЯМР 300МГц ($CDCl_3$) δ 1,2 (br d, 6H), 2,3-2,7 (m, 12H), 2,4-3,1 (m, 6H), 4,05 (s, 2H), 4,8 (d, 1H), 5,7 (d, 1H), 6,8-7,4 (m, 10H).

11-(1-фенілетилпіперидин-4-іліден)-6,11-дигідро-дibenзо[b,e]окзепін-3-карбонова кислота, діетиламід гідрохлорид, 10с

З використанням Процедури 9 сполука 8с була перетворена у титульну сполуку з використанням феніл ацетальдегіду замість 3-фуральдегіду та сполуки 8с замість сполуки 10а. Неочищений продукт перетворювався у HCl сіль з використанням ефірного хлориду водню МС m/z (MH^+) 481,35, 1H ЯМР 300МГц ($CDCl_3$) δ 1,2 (br d, 6H), 2,3-2,7 (m, 12H), 2,4-3,7 (m, 16H), 4,8 (d, 1H), 5,7 (d, 1H), 6,8-7,4 (m, 12H).

11-оксо-6,11-дигідро-дibenzo[b,e]окзепін-3-карбонова кислота, етиламід, 11с

З використанням адаптованої Процедури 6 та використанням етиламіну замість діетиламіну сполуку 4с перетворювали у її моно етиловий амід.

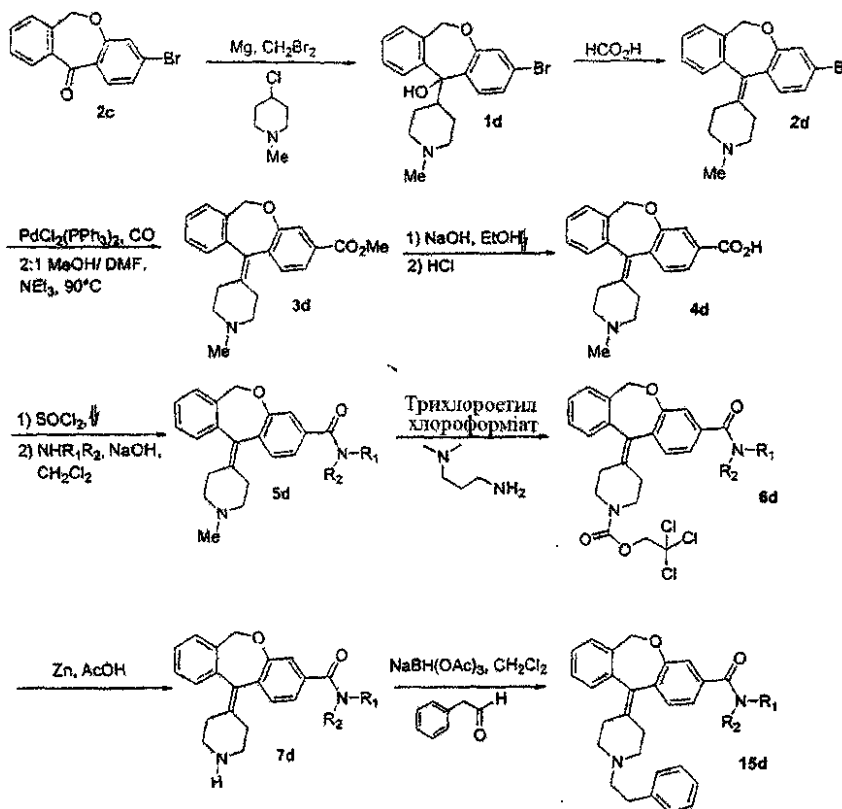
11-(8-фенетил-8-аза-біцикло[3.2.1]окт-3-іліден)-6,11-дигідро-дibenzo[b,e]окзепін-3-карбонова кислота, етиламід, 12с

Пробу сполуки 11с перетворювали у титульну сполуку згідно з Процедурою 7 з використанням сполуки 11с замість сполуки 6а та N-фенетил-4-тропінону замість N-карбетоксинортропінону. Титульну сполуку виділяли у вигляді її TFA солі. МС m/z 479,1 ($M+1$); 1H ЯМР 300МГц ($DMSO-d_6$) δ 1,1 (t, 3H), 1,35 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 2,2 (m, 2H), 2,5 (m, 2H), 2,8 (dd, 2H), 3,1 (m, 2H), 3,3 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 4,1 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 5,7 (m, 1H), 7,0-7,7 (m, 11H), 8,4 (7, 1H), 10,0 (br s, 1H).

11-(1-аліл-піперидин-4-іліден)-6,11-дигідро-дibenzo[b,e]окзепін-3-карбонова кислота, діетиламід, 13с

Із застосуванням Процедури 11 та використанням сполуки 8с замість сполуки 10а була одержана титульна сполука. МС m/z (MH^+) 417,33; 1H ЯМР 300МГц ($CDCl_3$) δ 1,2 (br d, 6H), 2,4 (m, 1H), 2,6 (n, 1H), 2,8 (m, 2H), 3,0-3,8 (m, 10H), 4,8 (d, 1H), 5,3-5,7 (m, 3H), 6,2 (m, 1H), 6,8-7,4 (m, 7H).

Приклад D (метод Грін'яра (Grignard))



Процедура 18

3-бromo-11-(1-метил-піперидин-4-іл)-6,11-дигідро-дibenzo[b,e]окзепін-11-ол, 1d

Пробу 4-хлоро-1-метил-піперидин гідрохлоридної солі підлюговували KOH та екстрагували CH_2Cl_2 . Органічну фазу осушували над сульфатом магнію та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт дистильовали від CaH_2 при 50°C при 1 мм Hg.

Магнієву стружку (3,42г, 143ммоль) суспендували у 15мл безводного THF під азотом. Додавали CH_2Br_2 (1,25мл, 14,5ммоль), і спостерігали бурхливу реакцію. Дану реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником, і додавали 4-хлоро-1-метил-піперидин (21мл, 128ммоль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували, і супернатант переносили через

канюлю до розчину, що перемішувався, сполуки 2с (8г, 128ммоль) у THF при кімнатній температурі. Дану суспензію споліскували 2×20мл THF, і супернатант переносили. Після цього увесь вихідний кетон поглинався. До даної реакційної суміші додавали насичений бікарбонат натрію, і дану суміш екстрагували етилацетатом. Комбіновану органіку осушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Неочищений продукт Сполуки 1d використовувалася без додаткової очистки. MC m/z (MH⁺) 388,14.

Процедура 19

4-(3-бromo-6H-дibenзо[b,e]окзепін-11-іліден)-1-метил-піперидин, 2d

Розчин сполуки 1d (9,53г, 24,6ммоль) у 50мл мурашиної кислоти нагрівали зі зворотним холодильником протягом 5 годин. Дану реакційну суміш концентрували, розводили етилацетатом та промивали 3N HCl, потім 3N KOH з одержанням сполуки 2d (9,0г). MC m/z (MH⁺) 370,0

11-(1-метил-піперидин-4-іліден)-6,11-дигідродibenзо[b,e]окзепін-3-карбонова кислота, метиловий ефір, 3d

Титульна сполука 3d була синтезована з використанням адаптованої Процедури 4. MC m/z (MH⁺) 350,2

11-(1-метил-піперидин-4-іліден)-6,11-дигідродibenзо[b,e]окзепін-3-карбонова кислота, 4d

Титульна сполука 4d була синтезована із сполуки 3d з використанням адаптованої Процедури 5

11-(1-метил-піперидин-4-іліден)-6,11-дигідродibenзо[b,e]окзепін-3-карбонова кислота, етил амід, 5d

Титульна сполука була синтезована із сполуки 4d з використанням адаптованої Процедури 6 з використанням етиламіну замість діетиламіну. MC m/z (MH⁺) 363,0.

4-(3-етилкарбамоїл-6H-дibenзо[b,e]окзепін-11-іліден)-піперидин-1-карбонова кислота, 2,2,2-трихлоро-етиловий ефір, 6d

Титульна сполука була синтезована із сполуки 5d з використанням адаптованої Процедури 16. MC m/z (MH⁺) 523,0.

11-піперидин-4-іліден-6,11-дигідродibenзо[b,e]окзепін-3-карбонова кислота, етил амід, 7d

Сполука 6d була перетворена у титульну сполуку з використанням адаптованої Процедури 17. MC m/z (MH⁺) 349,0.

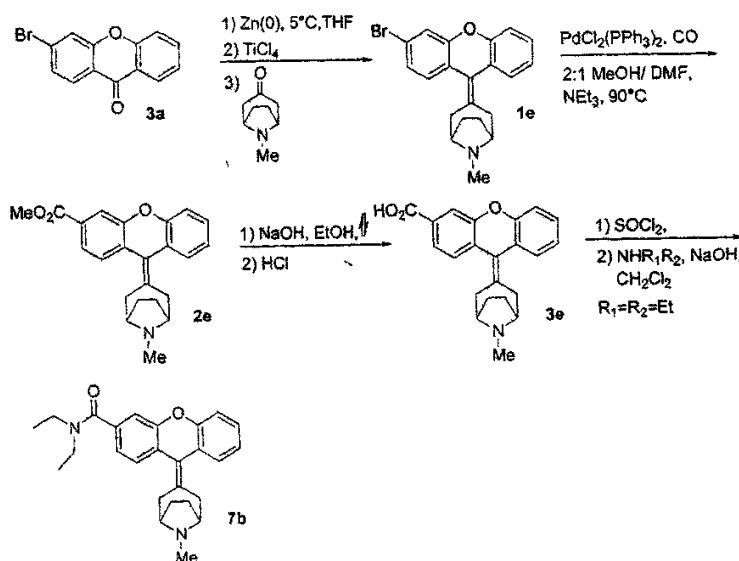
Із застосуванням Процедури 9 сполука 7d була перетворена у наступний ряд сполук з використанням відповідного альдегіду замість 3-фуральдегіду:

№ прикл.	Альдегід	R ³	MC m/z (MH ⁺)
8d	4-метил-бут-3-енал	2-метил-бут-2-ен	417,1
9d	тіофен-2-карбальдегід	тіофен-2-іл метил	445,1
10d	2-метил-пропенал	2-метил-аліл	403,1
11d	циклопропанкарбальдегід	циклопропілметил	403,1
12d	2-піридинкарбоксальдегід	піридин-2-іл метил	440,1
13d	1H-імідазол-4-карбальдегід	1H-імідазол-4-іл метил	429,1
14d	4-гідрокси-3-метокси-бензальдегід	4-гідрокси-3-метокси-фенілметил	485,1
15d	феніл ацетальдегід	фенетил	453,2

11-(1-аліл-піперидин-4-іліден)-6,11-дигідродibenзо[b,e]окзепін-3-карбонова кислота, егіламід, 16d

З використанням Процедури 11 та сполуки 7d замість сполуки 10a була одержана титульна сполука 16d. MC m/z (MH⁺) 389,1.

Приклад E (МакМері (McMurry) по броміду)



4-(3-бromo-ксантен-9-іліден)-1-метил-піперидин, 1e

Сполука 3a була перетворена у титульну сполуку 1e з використанням адаптованої Процедури 7 та сполуки. 3a замість сполуки 6a, і N-метил-піперидону замість N-карбетоксинортропінону. МС m/z (МН⁺) 356.

9-(1-метил-піперидин-4-іліден)-9H-ксантен-3-карбонова кислота, метиловий ефір, 2e

Сполука 1e була перетворена у її метиловий ефір 2e з використанням адаптованої Процедури 4. МС m/z (МН⁺) 336,1.

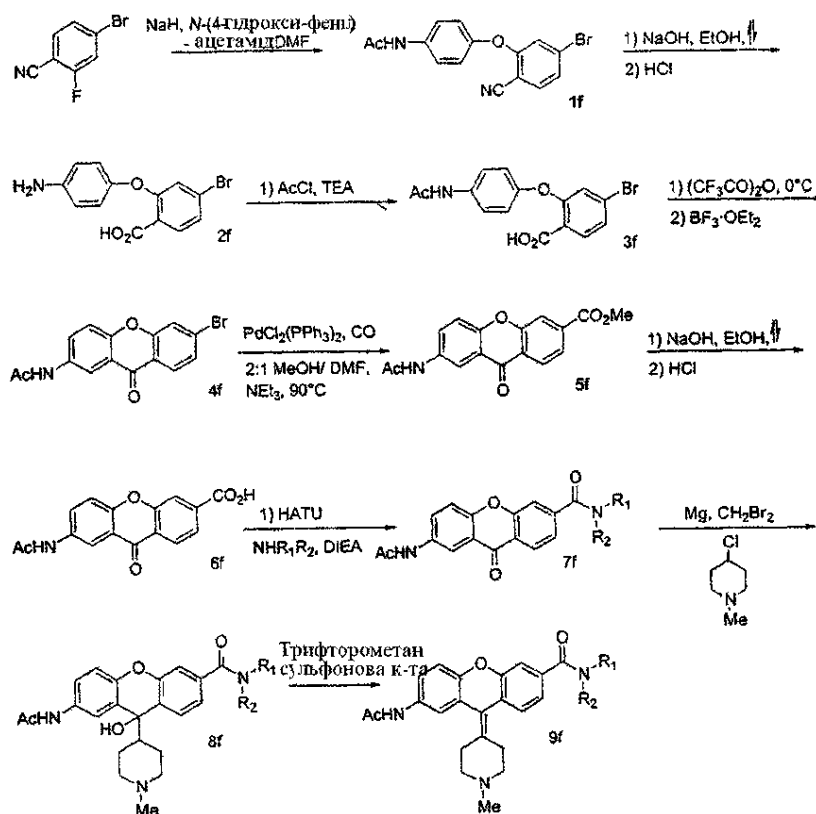
9-(1-метил-піперидин-4-іліден)-9H-ксантен-3-карбонова кислота, 3e

Сполука 2e була перетворена у відповідну сполуку карбонової кислоти 3e з використанням адаптованої Процедури 5. МС m/z (МН⁺) 321,1.

9-(1-метил-піперидин-4-іліден)-9H-ксантен-3-карбонова кислота, діетиламід, 7b

Сполука 3e була перетворена у титульний дветиламід, сполуку 7b з використанням адаптованої Процедури 6.

Приклад F



N-[4-(5-бromo-2-ціано-фенокси)-феніл]-ацетамід, 1f

Сполука 1f була синтезована за методом, що описаний для синтезу сполуки 1a у Процедурі 1, з використанням N[-(4-гідроксифеніл)-ацетаміду замість фенолу 2-(4-аміно-фенокси)-4-бромобензойна кислота, 2f

З використанням способу, що описаний у Процедурі 2, та сполуки 1f замість сполуки 1a титульна сполука 2f була синтезована з кількісним виходом. МС з хімічною іонізацією m/z=307 (M+1).

Процедура 20

2-(4-ацетиламіно-фенокси)-4-бromo-бензойна кислота, 3f

Сполуку 2f (500мг, 1,6ммоль) у 10мл THF обробляли ацетилхлоридом (0,15мл, 2,08ммоль) та триетиламіном (0,22мл, 2,08ммоль). Після перемішування протягом 2,5 годин тверду речовину

збирали. Фільтрат випарювали у вакуумі з одержанням 0,48г Сполуки 3f. МС m/z=331 (M+1).

N-(6-бromo-9-оксо-9H-ксантен-2-іл)-ацетамід, 4f

Титульна сполука була синтезована з використанням адаптованої Процедури 3 та сполуки 3f замість сполуки 2a.

7-ацетиламіно-9-оксо-9H-ксантен-3-карбонова кислота, метиловий ефір, 5f

Титульна сполука була синтезована з використанням адаптованої Процедури 4 та сполуки 4f замість сполуки 3a.

7-ацетиламіно-9-оксо-9H-ксантен-3-карбонова кислота, 6f

Титульна сполука була синтезована з використанням адаптованої Процедури 5 та сполуки 5f замість сполуки 4a.

Процедура 21

7-ацетиламіно-9-оксо-9H-ксантен-3-карбонова кислота, діетиламід, 7f

Сполуку 6f (2г, 6,7ммоль) у 35мл DMF обробляли НАТУ (2,5г, 6,7ммоль), діетиламіном (0,2мл, 8,7ммоль) та діізопропілетиламіном (4,75мл, 26,8ммоль). Після перемішування протягом 3 годин дану реакційну суміш виливали у воду, і тверду речовину збирали з одержанням продукту, сполуки 7f. Фільтрат екстрагували діетиловим ефіром/ТНФ (1:1). Об'єднані органічні фази промивали водою, розсолотом та осушували над сульфатом магнію. Розчинник випарювали у вакуумі та поєднували з вищезазначеною твердою речовиною з одержанням загалом 1,5г сполуки 7f. МС $m/z=353$ (M+1).

7-ацетиламіно-9-гідрокси-9-(1-метил-піперидин-4-іл)-9H-ксантен-3-карбонова кислота, діетиламід, 8f

Титульна сполука була синтезована з використанням адаптованої Процедури 18 та сполуки 7f замість сполуки 2с.

Процедура 22

7-ацетиламіно-9-(1-метил-піперидин-4-ілден)-9H-ксантен-3-карбонова кислота, діетиламід, 9f

У колбу поміщували сполуку 8f (0,3г, 0,66ммоль) та трифторометансульфонову кислоту (2мл). Після нагрівання на паровій бані протягом 1 години реакційну суміш виливали у 3N NaOH та лід. Водний шар екстрагували CH_2Cl_2 та осушували над сульфатом натрію. Розчинник випарювали у вакуумі, і результируючий залишок перепускали через флеш хроматографічну коло-

нку (силікагель, 90:10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}:\text{NH}_4\text{OH}$) з одержанням 0,01г сполуки 9f. МС $m/z=435$ (M+1).

7-ацетиламіно-9-піперидин-4-ілден-9H-ксантен-3-карбонова кислота, діетиламід, 10f

Сполука 10f була синтезована з використанням адаптованої Процедури 7 та сполуки 7f замість сполуки 6a, і N-Вос-піперидону замість N-карбетоксинортропіну МС $m/z=420,3$ (M+1).

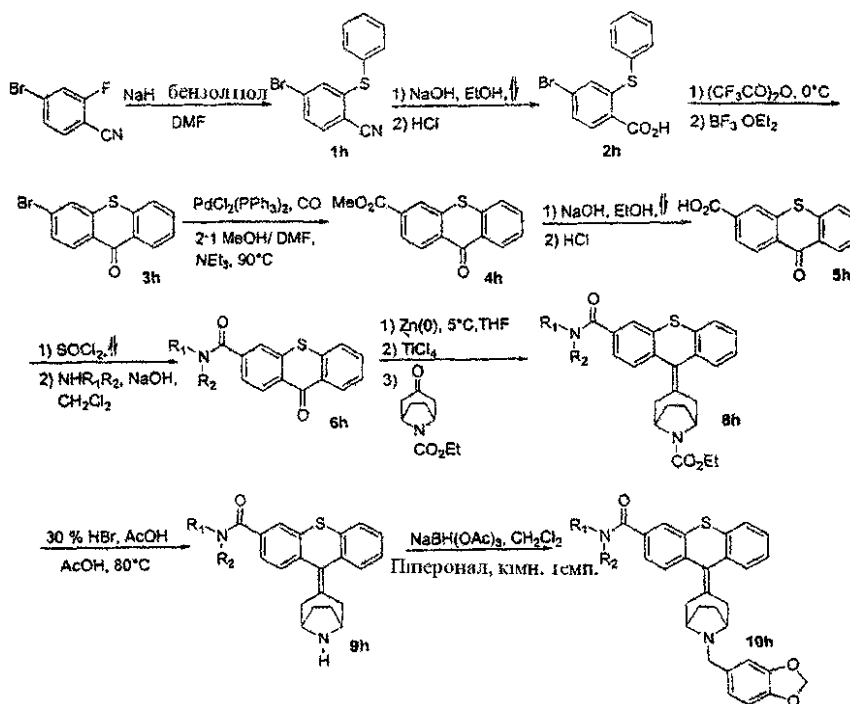
Приклад G

Процедура 23

9-піперидин-4-іл-9H-ксантен-3-карбонова кислота, діетиламід, гідрохлорид

Пробу гідрохлоридної солі сполуки 1b (0,19г, 0,52ммоль) розчиняли у 3мл CHCl_3 , обробляли йодотриметилсиланом (0,15мл), і ерметизували у трубі високого тиску та нагрівали на паровій бані протягом 2 годин. Дану суміш охолоджували, і трубку відкривали. Додавали другу порцію йодотриметилсилану (0,15мл), трубку повторно герметизували і нагрівали ще протягом 3 годин на паровій бані. Дану реакційну суміш охолоджували, і додавали 3мл MeOH. Реакційну суміш розподіляли між CH_2Cl_2 та розчином NaOH. Органічний шар промивали розчином дітіоніту натрію. Розчинник випарювали, і залишок піддавали флеш хроматографії з використанням 90% CH_2Cl_2 10% 2N NH_3 у MeOH з одержанням титульної сполуки. Гідрохлоридну сіль отримували із $\text{Et}_2\text{O}/\text{HCl}$. МС m/z (MH⁺) 364,9, ¹H ЯМР 300МГц (CDCl_3) δ 1,2 (br s, 6H), 1,4 (m, 1H), 1,7 (m, 2H), 2,05 (q, 2H), 2,7 (s, 3H), 3,1-3,5 (m, 6H), 3,7 (d, 1H), 7,1-7,3 (m, 7H), 12,2 (s, 1H).

Приклад H



Процедура 24

4-бромо-2-фенілсульфаніл-бензонітрил, 1h

Гідрид натрію (2,40г, 60ммоль) (60ваг.%) відвантажували у колбу та промивали кількома гек-

сановими промивками. Гексани декантували та виливали, і у колбу вводили 20мл DMF. DMF-розчин бензонітрилу (5,1мл, 50ммоль у 50мл DMF) додавали по краплях до даної NaH суміші та пе-

ремішували при кімнатній температурі. До 4-бromo-2-фторо-бензонітрилу (10,0г, 50ммоль) у 40мл DMF) додавали по краплях протягом 30 хвилин бензолтіофеноксид (описаний вище). Після завершення введення дану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Потім суміш виливали у холодний 1N NaOH. Утворений осад збирали методом вакуумної фільтрації з одержанням 14,0г (48,4ммоль) Сполуки 1h.

4-бromo-2-фенілсульфаніл-бензойна кислота, 2h

З використанням Процедури 2 та сполуки 1h замість сполуки 1a була одержана Сполука 2h.

3-бromo-тіоксантен-9-он, 3h

З використанням Процедури 3 та сполуки 2h замість сполуки 2a була одержана Сполука 3h.

9-оксо-9H-тіоксантен-3-карбонова кислота, метиловий ефір, 4h

З використанням Процедури 4 та сполуки 3h замість сполуки 3a була одержана Сполука 4h.

9-оксо-9H-тіоксантен-3-карбонова кислота, 5h

З використанням Процедури 5 та сполуки 4h замість сполуки 4a була одержана Сполука 5h.

9-оксо-9H-тіоксантен-3-карбонова кислота, діетиламід, 6h

З використанням Процедури 6 та сполуки 5h замість сполуки 5a була одержана Сполука 6h. 9-оксо-9H-тіоксантен-3-карбонова кислота, етиламід, 7h

З використанням Процедури 6 та етиламіну замість діетиламіну, і сполуки 5h замість сполуки 5a була одержана Сполука 7h.

3-(3-діетилкарбамоїл-тіоксантен-9-іліден)-8-аза-біцикло[3.2.1]октан-8-карбонова кислота, етиловий ефір, 8h

З використанням процедури, що описана у Процедурі 7, та сполуки 6h замість сполуки 6a була одержана Сполука 8c. MC m/z=477,1 (MH⁺).

9-(8-аза-біцикло[3.2.1]окт-3-іліден)-9H-тіоксантен-3-карбонова кислота, діетиламід, 9h

З використанням Процедури 8 та сполуки 8h замість сполуки 8a була одержана Сполука 9h. Даний продукт потім був перетворений у фумаратну сіль. MC m/z (MH⁺)=405,4; ¹H ЯМР 300МГц (CDCl₃) δ 1,05-1,3 (m, 6H), 1,40 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 3,3 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 3,90 (br s, 2H), 7,2 (m, 5H), 7,5 (m, 2H).

9-(8-бензо[1,3]діоксол-5-ілметил-8-аза-біцикло[3.2.1]окт-3-іліден)-9H-тіоксантен-3-карбонова кислота, діетиламід, 10h

З використанням Процедури 9 та сполуки 9h замість сполуки 10a, і піпероналу замість 3-фуральдегіду була одержана Сполука 10h. Потім даний продукт був перетворений у фумаратну сіль. MC m/z (MH)=439,4. Фумаратна сіль: ¹H ЯМР 300МГц (DMSO-d₆) δ 0,9-1,2 (m, 8H), 1,90 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 3,4 (m, 4H), 3,80 (br s, 2H), 6,05 (s, 2H), 6,65 (s, 2H), 6,9 (m, 2H), 7,2 (s, 1H), 7,35 (m, 5H), 7,6 (m, 2H).

9-(R³-8-аза-біцикло[3.2.1]окт-3-іліден)-9H-тіоксантен-3-карбонова кислота, діетиламід, 11h-12h

З використанням Процедури 9 та відповідного альдегіду замість 3-фуранкарбоксальдегіду були одержані наступні сполуки:

№ прикл.	Альдегід	R ³	MC m/z
11h	циклопропанкарбоксальдегід	циклопропілметил	459,7
12h	3-(метилтіо)-3-пропіональдегід	метансульфаніл-пропіл	493,5

9-[8-(2-гідрокси-етил)-8-аза-біцикло[3.2.1]окт-3-іліден]-9H-тіоксантен-3-карбонова кислота, діетиламід, 13h

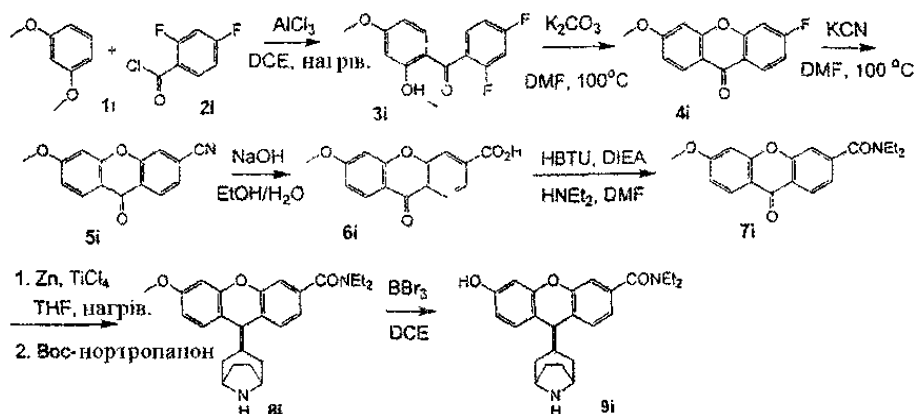
З використанням Процедури 11 та сполуки 9h замість сполуки 10a, і 2-йодоетанолу замість алілброміду була одержана Сполука 13h. MC m/z (MH⁺)=449,2. ¹H ЯМР 300МГц (CDCl₃) δ 1,05-1,4 (m, 8H), 1,8 (m, 2H), 2,6-2,8 (m, 4H), 3,0 (m, 2H), 3,5 (m, 4H), 3,80 (m, 2H), 4,8 (br s, 1H), 7,2 (m, 5H), 7,5 (m, 2H).

Процедура 25

(+) та (-) енантіомери сполуки 24 (сполуки 52 та 53), у Таблиці 1 даного тексту, розділювались на препаративній колонці типу Хіралпак (Chiralpak) AD (500г 20 мікронного матеріалу,

5×41см) з використанням гексану/метанолу/етанолу (50/25/25) як елюенту. Моніторинг аналітів проводився на хвилі 220нм. Для аналітичних досліджень використовувався той самий колонковий матеріал (хіралпак AD, 4,6×50мм) і ті самі розчинники, але у пропорції 80/10/10 (+) та (-) енантіомери сполуки 54 (сполуки 55 та 56), у Таблиці 1 даного тексту, розділювались на препаративній колонці типу Хіралпак (Chiralpak) AD (500г 20 мікронного матеріалу, 50×41см) з використанням гептану/метанолу (85/15) як елюенту. Моніторинг аналітів проводився на хвилі 220нм.

Приклад I



Процедура 26

(2,4-дифторо-феніл)-(2-гідрокси-4-метокси-феніл)-метанон, 3i

Хлорид алюмінію (2,03г, 15,2ммоль) додавали порціями до розчину 1,3-диметоксибензолу (1,86мл, 15,2ммоль) та 2,4-дифторобензоїлхлориду (1,86мл, 15,2ммоль) у 1,2-дихлороетані при 0°C . Дану суміш нагрівали до кімнатної температури протягом 3 годин і потім нагрівали зі зворотним холодильником протягом 6 годин. Утворену в результаті суміш охолоджували до кімнатної температури, потім виливали у суміш льоду (~100г) та концентрованої хлористоводневої кислоти (~20мл). Органічний шар відокремлювали. Водний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі та екстрагували дихлорометаном.

Органічні шари промивали водним бікарбонатом натрію та осушували над сульфатом магнію. Розчинники випарювали у вакуумі з одержанням неочищеного продукту. Частину даного продукту піддавали очищенню методом флеш хроматографії на силікагелі з використанням градієнту 1%-10% EtOAc/гептан як елюенту з одержанням сполуки 3i (1,8г). МС m/z 264,9 (MH^+). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3,90 (s, 3H), 6,42 (d із d, 1H, $J=9,0$ та 2,5Гц), 6,50 (d, 1H, $J=2,5$ Гц), 6,91-7,04 (m, 2H), 7,27-7,29 (m, 1H), 7,44-7,50 (m, 1H) та 12,44 (s, 1H).

Процедура 27

3-фторо-6-метокси-ксантен-9-он, 4i

Суміш карбонату калію (2,13г, 15,4ммоль) та (2,4-дифторо-феніл)-(2-гідрокси-4-метокси-феніл)-метанону (3,4г, 12,9ммоль) у N,N-диметилформаміді (50мл) нагрівали при 100°C протягом 2 годин. Дану суміш охолоджували та виливали у воду (~150мл). Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали водою та висушували у вакуумі з одержанням титульної сполуки (2,8г), котра була використана без очистки на наступній стадії. МС m/z 244,9 (MH^+). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3,94 (s, 1H), 5,88 (d, 1H, $J=2,4$ Гц), 6,96 (d із d, 1H, $J=2,4$ та 8,9Гц), 7,07 (m, 2H), 8,24 (d, 1H, 8,9Гц) та 8,34 (d із d, 1H, $J=6,5$ та 8,8Гц).

Процедура 28

6-метокси-9-оксо-9H-ксантен-3-карбонітрил, 5i

Суміш тонко розмеленого ціаніду натрію (1,3г, 26,5ммоль) та 3-фторо-6-метокси-ксантен-

9-он (2,3г, 9,42ммоль) у N,N-диметилформаміді (30мл) нагрівали при 100°C протягом 4 годин. Додавали ціанід натрію (0,7г, 14,3ммоль), і нагрівання продовжували протягом ще однієї години. Дану суміш охолоджували до кімнатної температури, потім виливали у льодяну воду (~150мл). Даний продукт збирали шляхом фільтрації, промивали водою та висушували на повітрі з одержанням Сполуки 5i, 1,42г (60%). МС m/z 251,9 (MH^+). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3,96 (s, 3H), 6,91 (d, 1H, $J=2,3$ Гц), 7,00 (d із d, 1H, $J=2,3$ та 8,9Гц), 7,61 (d із d, 1H, $J=1$ та 8,1Гц), 7,79 (d, 1H, $J=1$ Гц), 8,24 (d, 1H, $J=8,9$ Гц) та 8,42 (d, 1H, $J=8,1$ Гц).

6-меокси-9-оксо-9H-ксантен-3-карбонова кислота, 6i

З використанням способу, що описаний у Процедурі 2, та сполуки 5i замість сполуки 1a була одержана титульна сполука (0,75г). МС m/z 270,9 (MH^+). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3,95 (s, 3H), 7,06 (d із d, 1H, $J=2,4$ та 8,9Гц), 7,17 (d, 1H, $J=2,4$ Гц), 7,94 (d із d, 1H, $J=1,4$ та 8,2Гц), 8,03 (d, 1H, $J=1,4$ Гц), 8,10 (d, 1H, $J=8,9$ Гц), 8,24 (d, 1H, $J=8,2$ Гц) та 13,65 (br s, 1H).

Процедура 29

6-метокси-9-оксо-9H-ксантен-3-карбонова кислота, діетиламід, 7i

Суміш сполуки 6i (0,707г, 2,62ммоль) та О-бензотриазол-іл-N,N,N',N'-тетраметилуроній гексафторофосфату (HBTU, 1,05г, 2,74ммоль) у N,N-диметилформаміді (10мл) обробляли N,N-діізопропілетиламіном (DESA, 0,685мл, 3,92ммоль) та перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Додавали діетиламін (0,541мл, 5,23ммоль), і результуючу суміш перемішували протягом 2 годин. Дану суміш виливали у льодяну воду. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали водою та висушували на повітрі з одержанням титульної сполуки (0,445г). МС m/z 326,0 (MH^+). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,07 (br t, 3H), 1,19 (br t, 3H), 3,20 (br q, 2H), 3,48 (br t, 2H), 3,95 (s, 3H), 7,08 (m, 1H), 7,17 (d, 1H, $J=2,1$ Гц), 7,40 (d із d, 1H, $J=1,3$ та 8,1Гц), 7,59 (d, 1H, $J=1,2$ Гц), 8,12 (d із d, 1H, $J=1,3$ та 8,9Гц) та 8,21 (d, 1H, $J=8,1$ Гц).

Процедура 30

9-(8-аза-біцикло[3.2.1]окт-3-іліден)-6-метокси-9H-ксантен-3-карбонова кислота, діетиламід, 8i

Суспензію цинкового порошку (0,626г, 9,60ммоль) у THF (20мл) при 0°C обробляли по

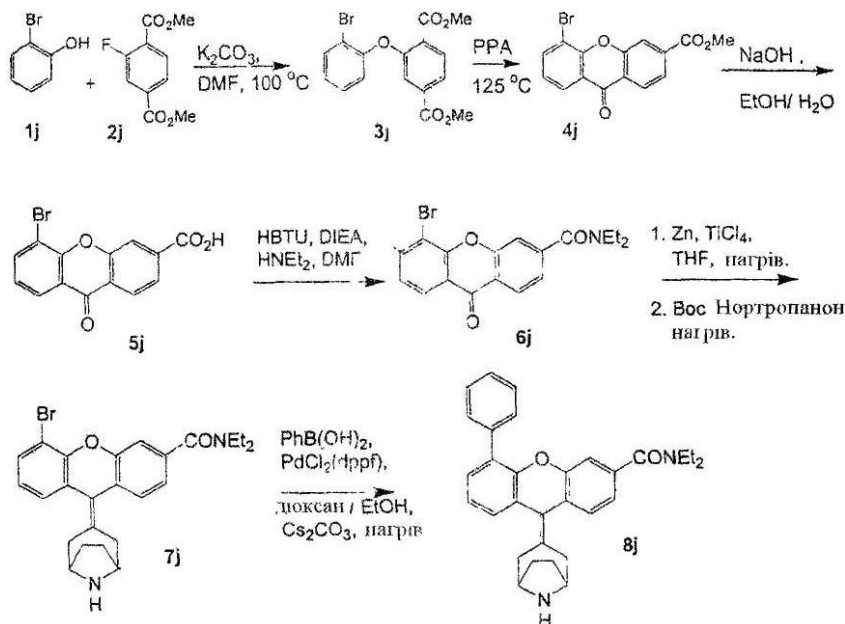
краплях титан(IV)хлоридом (0,525мл, 4,79ммоль). Результуючу суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Утворений в результаті розчин охолоджували до кімнатної температури, і додавали 3-оксо-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбонову кислоту, третбутиловий ефір (0,270г, 1,20ммоль), і сполуку 7i (0,390, 1,20ммоль), і даний розчин нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 годин. До даної реакційної суміші додавали калій-натрій тартрат (2,98г, 10,56ммоль), розчинений у мінімальній кількості води, і суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Неорганічні тверді речовини вилучали шляхом фільтрації та ретельно промивали THF. Розчинник випарювали у вакуумі, і залишок розподіляли між дихлорометаном та 10% водного хлориду амонію. Органічний шар відокремлювали та осушували над сульфатом натрію. Розчинник випарювали у вакуумі. Залишок розчиняли у DMSO та піддавали очищенню методом препаративної вискоєфективної хроматографії з оберненою фазою (C18), з використанням градієнту ацетонітрилу (10%-90%) у воді з TFA (0,1%) як елюентом. Фракції, що містили титульну сполуку, об'єднувались, і піддавались додатковій очистці за методом вискоєфективної рідинної хроматографії з оберненою фазою з одержанням очищеної титульної сполуки (0,035г). МС m/z 419,1 (MH⁺). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,0-1,2 (br m, 6H), 1,32 (br d, 2H), 1,78 (br m, 2H), 2,85-3,02 (br m, 4H), 3,2-3,55 (br m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,96-4,05 (br s, 2H), 6,81 (d із d, 1H, J=2,5 та 8,6), 6,88 (d, 1H J=2,5Гц), 7,15 (d із d, 1H, J=1,4 та 7,8Гц), 7,20 (d, 1H, J=1,4Гц), 7,31 (d, 1H, J=8,6Гц), 7,41 (d, 1H, J=7,8Гц), 8,81 (br s, 1H) та 9,12 (br d, 1H).

Процедура 31

9-(8-аза-біцикло [3.2.1] окт-3-іліден)-6-гід рокс-9Н-ксантен-3-карбонова кислота, діетиламід, 9i

1,0М розчин триброміду бору у дихлорометані (2,14мл, 2,14ммоль) додавали до розчину солі трифторооцтової кислоти 9-(8-аза-біцикло[3.2.1]окт-3-іліден)-6-метокси-9Н-ксантен-3-карбонової кислоти, діетиламід (0,285г, 0,535ммоль), у дихлорометані (10мл) при 0°C. Результуючу суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Дану суміш охолоджували до 0°C та обробляли 10% водного гідроксиду амонію (~20мл). Органічний шар відокремлювали, і водний шар екстрагували дихлорометаном. Об'єднані органічні шари промивали розсолон та осушували над сульфатом натрію. Розчинник випарювали у вакуумі, і залишки розчиняли у DMSO та вносили у колонку з оберненою фазою C18 для очищення за методом вискоєфективної рідинної хроматографії, з використанням градієнту ацетонітрилу (10%-90%) у воді з трифторооцтовою кислотою (0,1%) як елюентом. Фракції, що містили титульну сполуку, об'єднувались, і піддавались додатковій очистці за методом вискоєфективної рідинної хроматографії з оберненою фазою з одержанням очищеної титульної сполуки (0,035г). МС m/z 405,1 (MH⁺). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,0-1,2 (br m, 6H), 1,29 (d, 12H, J=8,1Гц), 1,7-1,8 (br m, 2H), 2,8-3,0 (br m, 4H), 3,1-3,5 (br m, 4H), 3,99 (br s, 2H), 6,63-6,65 (m, 2H), 7,13 (d, 1H, J=7,9), 7,18-7,21 (m, 3H), 7,41 (d, 1H, J=7,9Гц), 8,70 (br s, 1H), 9,01 (br d, 1H) та 9,93 (br s, 1H).

Приклад J



Процедура 32

2-(2-бromo-фенокс)-терефталева кислота, диметилловий ефір, 3j

Суміш 2-фторо-терефталевої кислоти, диметилового ефіру 2j (10г, 47,1ммоль), 2-

бромфенолу 1j (6,0мл, 51,8ммоль) та карбонату калію (7,16г, 51,8ммоль) у N,N-диметилформаміді (100мл) нагрівали при 100°C протягом 36 годин. Дану суміш охолоджували до кімнатної температури, потім виливали у холодну розведену хлори-

стоводневу кислоту (0,5N, 350мл). Даний продукт екстрагували у EtOAc, промивали водою (4×) та розсолом (1×) і осушували над сульфатом магнію. Розчинник випарювали у вакуумі, і залишок очищали за методом флеш хроматографії на силікагелі з використанням дихлорометану як елюенту. Неочищений продукт виділяли (10,5г) та використовували без додаткового очищення у наступній реакції. МС: m/z 365 (MH⁺)

Процедура 33

5-бромо-9-оксо-9Н-ксантен-3-карбонова кислота, 5j (через 4j)

2-(2-бромо-фенокси)-терефталеву клолоту, диметилловий ефір (10г), додавали по краплях до гарячої (100°C) поліфосфорної кислоти (280г) протягом 5 хвилин. Даний розчин нагрівали при 155°C протягом 2 годин, після чого нагрівання продовжували при 180°C ще протягом 2 годин. Даний розчин змішували з великим об'ємом льодяної води. Результуючі тверді речовини збирали шляхом фільтрації, промивали водою та очищали за методом флеш хроматографії на силікагелі з використанням градієнту метанолу (1%-10%) у дихлорометані з оцтовою кислотою (0,1%) з одержанням сполуки 4j (1,25г). Кислу сполуку 5j відокремлювали від наступних фракцій (3,52г).

Розчин ефірної сполуки 4j (1,25г, 3,75ммоль) та 3N гідроксиду натрію (1,37мл, 4,12ммоль) у MeOH (30мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Даний розчин охолоджували до кімнатної температури та робили кислим з допомогою 2N хлористоводневої кислоти (~2,5мл) Дану суміш концентрували у вакуумі і потім розводили водою. Результуючу тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали водою та висушували на повітрі з одержанням додаткових 1,08г сполуки 5j. МС m/z 318,7 (MH⁺). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 7,43 (t, 1H, J=7,8Гц), 7,98 (d із d, 1H, J=1,4 та 8,2), 8,09 (d, 1H, J=1,3Гц), 8,17-8,23 (m, 2H) та 8,28 (d, 1H, J=8,2Гц).

5-бромо-9-оксо-9Н-ксантен-3-карбонова кислота, діетиламід, 6j

З використанням способу, що описаний у Процедурі 29, та сполуки 5j замість сполуки 6i була одержана титульна сполука. Наступна очистка за методом флеш хроматографії з використанням дихлорометану як елюенту дала Сполуку 6j (4,4г). МС m/z 373,8 (MH⁺). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,16 (t, 3H, J=6,8Гц), 1,30 (s, 3H, J=6,11Гц), 3,28 (q, 2H, J=6,8Гц), 3,60 (q, 2H, J=6,8Гц), 7,30 (d, 1H, J=7,9Гц), 7,40 (d із d, 1H, J=1,4 та 8,0Гц), 7,64 (d, 1H, J=1,4Гц), 7,98 (d із d, 1H, J=1,6 та 7,9Гц), 8,30 (d із d, 1H, J=1,6 та 8,0Гц) та 8,36 (d, 1H, J=8,1Гц).

Процедура 34

9-(8-аза-біцикло[3.2.1]окт-3-іліден)-5-бромо-9Н-ксантен-3-карбонова кислота, діетиламід, 7j

Суспензію цинкового порошку (5,59г, 85,5ммоль) у тетрагідрофурані (THF, 100мл) при 0°C обробляли по краплях титан(IV)хлоридом (4,69мл, 42,8ммоль). Результуючу суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Утворений в результаті розчин охолоджували до 0°C. Додавали 3-оксо-3-аза-біцикло[3.2.1]октан-8-карбонову кислоту, третбутиловий ефір (2,4г, 10,7ммоль), і 5-бромо-9-оксо-9Н-ксантен-3-

карбонову кислоту, діетиламід (4,0г, 10,7ммоль), і даний розчин нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4 годин. До даної реакційної суміші додавали калій-натрій тартрат тетрагідрат (30г, 106ммоль), і суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Неорганічні тверді речовини вилучали шляхом фільтрації та промивали послідовно THF, EtOAc та дихлорометаном Розчинник випарювали у вакуумі. Очищення методом флеш хроматографії з використанням градієнту метанолу 1%-10% (з аміаком, 2N) у дихлорометані як елюенті дало Сполуку 7j (3,65г). Неочищений продукт піддавали очищенню за методом препаративної вискоєфективної рідинної хроматографії з оберненою фазою з використанням градієнту ацетонітрилу (10%-90%) у воді з трифторооцтовою кислотою (0,1%) з одержанням солі трифторооцтової кислоти сполуки 7j. МС m/z 467,0 (MH⁺). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,0-1,2 (br m, 6H), 1,32 (d, 2H, J=7,9Гц), 1,75-1,85 (br m, 2H), 2,85-3,10 (m, 4H), 3,15-3,50 (br m, 4H), 4,01 (br s, 2H), 7,15-7,26 (m, 3H), 7,42 (d, 1H, J=6,7Гц), 7,49 (d, 1H, J=7,9Гц), 7,66 (d, ш, 3=7,9 Гц% 8,81 {br s, 1H)тд 9,12 (br d, 1H)

Процедура 35

9-(8-аза-біцикло[3.2.1]окт-3-іліден)-5-фєііл-9Н-Ксантен-3-карбонова кислота,діетиламід, 8j

Суміш 9-(8-аза-біцикло[3.2.1]окт-3-іліден)-5-бромо-9Н-ксантен-3-карбонової кислоти, діетиламід (0,170, 0,363ммоль), фенілборної кислоти (0,049г, 0,40ммоль) та карбонату цезію (0,236г, 0,726ммоль) у діоксані (4мл) та етанолі (1мл) обробляли

дихлоро[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій (II) дихлорометановим аддуктом (13мг), і результуючу суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Дану реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і неорганічні речовини вилучали шляхом фільтрації та промивали послідовно діоксаном, етанолом та дихлорометаном Розчинники випарювали у вакуумі. Залишок, очищали за методом препаративної вискоєфективної рідинної хроматографії з оберненою фазою (C₁₈) з використанням градієнту ацетонітрилу (10%-90%) у воді з трифторооцтовою кислотою (0,1%) як елюентом з одержанням титульної сполуки (0,153г) у вигляді безбарвної твердої речовини. МС m/z 465,3 (MH⁺). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,05-1,20 (br m, 6H), 1,31 (d, 2H, J=8,2Гц), 1,75-1,85 (br m, 2H), 2,90-3,10 (m, 4H), 3,15-3,50 (br m, 4H), 4,03 (br s, 2H), 7,10 (d, 1H, J=1,5Гц), 7,20 (d із d, 1H, J=1,5 та 7,9Гц), 7,32 (t, 1H, J=7,5Гц), 7,40-7,63 (m, 8H), 8,83 (br s, 1H) та 9,16 (br d, 1H).

9-(8-аза-біцикло[3.2.1]окт-3-іліден)-5-метокси-9Н-ксантен-3-карбонова кислота, діетиламід

Титульна сполука була одержана згідно з Прикладом J з використанням 2-метоксифенолу замість 2-бромофенолу у Процедурі 32 МС m/z 419,1 (MH⁺) ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,0-1,2 (br m, 6H), 1,29 (br m, 1H), 1,73-1,82 (m, 2H), 2,87-3,15 (m, 4H), 3,22 (br m, 2H), 3,42 (br m, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,00 (br s, 2H), 6,95 (d, 1H, J=7,5Гц), 7,07-7,19

(m, 3H), 7,22 (d, 1H, J=1,5Гц), 7,44 (d, 1H, J=7,9Гц), 8,77 (br s, 1H) та 9,08 (br s, 1H).

9-(8-аза-біцикло[3.2.1]окт-3-іліден)-5-гідрокси-9Н-ксантен-3-карбонова кислота, діетиламід

Титульна сполука була одержана із 9-(8-аза-біцикло[3.2.1]окт-3-іліден)-5-метокси-9Н-ксантен-3-карбонової кислоти, діетиламиду, з використанням адаптованої Процедури 31. МС m/z 405,0 (МН⁺). ¹Н ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,0-1,2 (m, 6H), 1,29 (br m, 1H), 1,73-1,84 (m, 2H), 2,95-3,15 (m, 4H), 3,20 (br m, 2H), 3,42 (br m, 2H), 4,00 (br s, 2H), 6,80 (d, 1H, J=7,6Гц), 6,87 (d, 1H, J=7,9Гц), 7,02 (t, 1H, J=7,9Гц), 7,15 (d із d, 1H, J=1,5 та 7,9Гц), 7,25 (d, 1H, J=1,5Гц), 7,42 (d, 1H, J=7,9Гц), 8,78 (br s, 1H), 9,08 (br s, 1H) та 9,67 (br s, 1H).

9-(8-аза-біцикло[3.2.1]окт-3-іліден)-5-піридин-4-іл-9Н-ксантен-3-карбонова кислота, діетиламід

Титульна сполука була одержана згідно зі способом, що описаний у Прикладі J, з використанням піридин-4-іл борної кислоти замість фенілборної кислоти у Процедурі 35. МС m/z 466,1 (МН⁺). ¹Н ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,0-1,2 (m, 6H), 1,32 (br m, 2H), 1,80 (br m, 2H), 2,88-3,42 (br m, 8H), 4,03 (br s, 2H), 7,22 (d, 1H, J=7,8Гц), 7,27 (d, 1H, J=1,2Гц), 7,42 (t, 1H, J=7,6Гц), 7,51 (d, 1H, J=7,8Гц), 7,58 (d, 1H, J=7,6Гц), 7,63 (d, 1H, J=6,8Гц), 8,06 (d, 2H, J=6,1Гц), 8,90 (br m, 3H) та 9,22 (br d, 1H, J=9,4Гц).

9-(8-аза-біцикло[3.2.1]окт-3-іліден)-5-фуран-3-іл-9Н-ксантен-3-карбонова кислота, діетиламід

Титульна сполука була одержана згідно зі способом, що описаний у Прикладі J, з використанням фуран-3-іл борної кислоти замість фенілборної кислоти у Процедурі 35. МС m/z 455,1 (МН⁺). ¹Н ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,0-1,2 (m, 6H), 1,30 (br m, 2H), 1,78 (br m, 2H), 2,89-3,05 (m, 4H), 3,20 (br m, 2H), 3,44 (br m, 2H), 4,02 (br s, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,19 (d, 1H, J=7,8Гц), 7,26-7,31 (m, 2H), 7,47 (d, 1H, J=7,8Гц), 7,56 (d, 1H, J=1,1Гц), 7,69-7,72 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,83 (br d, 1H) та 9,15 (br d, 1H, J=9,3Гц).

9-(8-аза-біцикло[3.2.1]окт-3-іліден)-5-піридин-3-іл-9Н-ксантен-3-карбонова кислота, діетиламід

Титульна сполука була одержана згідно зі способом, що описаний у Прикладі J, з використанням піридин-3-іл борної кислоти замість фенілборної кислоти у Процедурі 35. МС m/z 466,1 (МН⁺). ¹Н ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,0-1,2 (m, 6H), 1,32 (m, 2H), 1,80 (br m, 2H), 2,90-3,02 (m, 4H), 3,20 (br m, 2H), 3,42 (br m, 2H), 4,03 (br s, 2H), 7,16 (d, 1H, J=1,5Гц), 7,20 (d із d, J=1,5 та 7,8Гц, 1H), 7,38 (t, 1H, J=7,7Гц), 7,49-7,56 (m, 3H), 7,76 (d із d, 1H, J=5,0 та 7,9Гц), 8,31 (d, 1H, J=8,0Гц), 8,74 (d із d, J=1,5 та 5,0Гц, 1H), 8,82 (br s, 1H), 8,95 (s, 1H) та 9,13 (br d, 1H).

9-(8-аза-біцикло[3.2.1]окт-3-іліден)-5-тіофен-3-іл-9Н-ксантен-3-карбонова кислота, діетиламід

Титульна сполука була одержана згідно зі способом, що описаний у Прикладі J, з викорис-

танням тіофен-3-іл борної кислоти замість фенілборної кислоти у Процедурі 35. МС m/z 471,0 (МН⁺). ¹Н ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,0-1,2 (m, 6H), 1,31 (m, 2H), 1,78 (br m, 2H), 2,95-3,05 (m, 4H), 3,21 (br m, 2H), 3,43 (br m, 2H), 4,02 (br s, 2H), 7,21 (d із d, J=1,5 та 7,8Гц, 1H), 7,28 (t, 1H, J=7,6Гц), 7,34 (d із d, 1H, J=1,4 та 7,6Гц), 7,38 (d, 1H, J=1,4Гц), 7,48 (d, J=7,8Гц, 1H), 7,63-7,70 (m, 3H), 8,13 (d із d, J=1,4 та 2,8Гц, 1H), 8,80 (br s, 1H) та 9,12 (br d, J=10Гц, 1H).

Приклад К

9-(8-аза-біцикло[3.2.1]окт-3-іліден)-9Н-ксантен-3-карбонова кислота, ізопропіл-метил-амід

Процедура 36

2-фенокси-терефталева кислота, диметиловий ефір

2-йодо-терефталеву кислоту, диметиловий ефір (10г, 31ммоль), фенол (3,23г, 34ммоль), тетракіс-ацетонітрилмідь гексафторофосфат (2,9г, 7,8ммоль) та карбонат цезію (10,2г, 31ммоль) уводили у 1л трьохгорлу круглодонну колбу, обладнану механічною мішалкою, зворотним холодильником, що містила толуол (350мл). Дану реакційну суміш нагрівали при перемішуванні зі зворотним холодильником протягом 5 годин під атмосферою азоту. Після охолодження додавали EtOAc (200мл), і дану суміш фільтрували. Фільтрат концентрували з одержанням неочищеної титульної сполуки (9,2г), яка була використана без очистки.

Диметиловий ефір 2-фенокси-терефталевої кислоти був перетворений у 9-оксо-9Н-ксантен-3-карбонову кислоту з використанням адаптованої Процедури 33.

9-оксо-9Н-ксантен-3-карбонова кислота-N-ізопропіл-N-метил-амід був одержаний із 9-оксо-9Н-ксантен-3-карбонової кислоти з використанням адаптованої Процедури 29 та N-ізопропіл-N-метил-аміну замість діетиламіну.

Титульна сполука Прикладу К була одержана за методом, що описаний у Процедурі 34, з використанням 9-оксо-9Н-ксантен-3-карбонової кислоти N-ізопропіл-N-метил-аміду замість сполуки 6j. Неочищений продукт був підданий очищенню за методом препаративної хроматографії з оберненою фазою на колонці C-18 з елюванням водою/ацетонітрилом/0,1% TFA з одержанням продукту у вигляді солі трифторооцтової кислоти. МС m/z 389,2 (МН⁺). ¹Н ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,12 (s, 6H), 1,2-1,3 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 2,82 (m, 3H), 2,95 (q, 4H), 4,00 (s, 2H), 7,18-7,21 (m, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,40-7,46 (m, 2H), 8,77 (m, 1H), 9,09 (d, 1H).

Сполуки 1-102, що наведені у таблиці нижче, були синтезовані з використанням описаних вище процедур.

Таблиця 1

Спол.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	A	Y	Z
1	Et	Et	Me	H	H	Відсутня	CH ₂ O	O
2	Et	Et	H	H	H	Відсутня	CH ₂ O	O
3	Et	Et	H	H	H	Відсутня	O	O
4	Et	Et	Бензо[1,3]діоксол-5-ілметил	H	H	Відсутня	CH ₂ O	O
5	Et	Et	Фенетил	H	H	Відсутня	CH ₂ O	O
6	Et	Et	Аліл	H	H	Відсутня	CH ₂ O	O
7	Et	Et	Me	H	H	Відсутня	O	O
8	Et	Et	Аліл	H	H	Відсутня	O	O
9	Et	H	Me	H	H	Відсутня	CH ₂ O	O
10	Et	H	1,1,1-трихлоретокси карбоніл	H	H	Відсутня	CH ₂ O	O
11	Et	H	H	H	H	Відсутня	CH ₂ O	O
12	Et	H	2-метил-бут-2-еніл	H	H	Відсутня	CH ₂ O	O
13	Et	H	Тіофен-2-іл метил	H	H	Відсутня	CH ₂ O	O
14	Et	H	2-метил-аліл	H	H	Відсутня	CH ₂ O	O
15	Et	H	циклопропілметил	H	H	Відсутня	CH ₂ O	O
16	Et	H	Піридин-2-ілметил	H	H	Відсутня	CH ₂ O	O
17	Et	H	1-Н-імідазол-4-іл метил	H	H	Відсутня	CH ₂ O	O
18	Et	H	4-гідрокси-3-метоксифеніл-метил	H	H	Відсутня	CH ₂ O	O
19	Et	H	Аліл	H	H	Відсутня	CH ₂ O	O
20	Et	H	Фенетил	H	H	Відсутня	CH ₂ O	O
22	Et	Et	Фенетил	H	H	Відсутня	O	O
23	Et	Et	Me	H	H	CH ₂ CH ₂	O	O

24	Et	Et	H	H	H	CH ₂ CH ₂	O	O
25	Et	Et	Фуран-3-ілметил	H	H	CH ₂ CH ₂	O	O
26	Et	H	Фенетил	H	H	CH ₂ CH ₂	CH ₂ O	O
27	Et	H	Фенетил	H	H	CH ₂ CH ₂	O	O
28	Et	Et	Фуран-3-ілметил	H	H	Відсутня	O	O
29	Et	Et	Піридин-2-ілметил	H	H	Відсутня	O	O
30	Et	Et	2-гідроксифеніл-метил	H	H	Відсутня	O	O
31	Et	Et	Карбамімідоіл	H	H	Відсутня	O	O
32	Et	H	H	H	H	Відсутня	O	O
33	Et	Et	1-проп-2-ініл	H	H	Відсутня	O	O
34	Et	Et	H	Ацетиламіно	H	Відсутня	O	O
35	Et	Et	Гідрокси-етил	H	H	Відсутня	O	O
36	Et	Et	Фенілмінометил	H	H	Відсутня	O	O
37	Et	Et	тіоформіл	H	H	Відсутня	O	O
38	Et	Et	Аліл	H	H	CH ₂ CH ₂	O	O
39	Et	Et	2-метокси-етил	H	H	CH ₂ CH ₂	O	O
40	Et	Et	Метилтіоетил	H	H	CH ₂ CH ₂	O	O
41	Et	Et	Метил	Ацетиламіно	H	Відсутня	O	O
42	Et	Et	H	H	H	Відсутня	O	O
43	Et	Et	Me	H	H	Відсутня	O	O
44	Et	Et	Піридин-2-ілметил	H	H	CH ₂ CH ₂	O	O
45	Et	Et	Гідроксиетил	H	H	CH ₂ CH ₂	O	O
46	Et	Et	1-Н-імідазол-4-іл метил	H	H	CH ₂ CH ₂	O	O
47	Et	Et	Бензо[1,3]діоксол-5-ілметил	H	H	CH ₂ CH ₂	S	O
48	Et	Et	H	H	H	CH ₂ CH ₂	S	O
49	Et	Et	Циклопропілметил	H	H	CH ₂ CH ₂	S	O
50	Et	Et	Метилтіопропіл	H	H	CH ₂ CH ₂	S	O
51	Et	Et	Гідрокси-етил	H	H	CH ₂ CH ₂	S	O
52 (-) енантіомер	Et	Et	H	H	H	CH ₂ CH ₂	O	O
53 (+) енантіомер	Et	Et	H	H	H	CH ₂ CH ₂	O	O
54	Et	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂	O	O
55 (-) енантіомер	Et	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂	O	O
56 (+) енантіомер	Et	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂	O	O
57	Me	Me	H	H	H	CH ₂ CH ₂	O	O
58	i-Pr	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂	O	O
59	Me	i-Bu	H	H	H	CH ₂ CH ₂	O	O
60	n-Pr	n-Pr	H	H	H	CH ₂ CH ₂	O	O
61(+) енантіомер	Et	Et	H	H	H	CH ₂ CH ₂	S	O
62 (-) енантіомер	Et	Et	H	H	H	CH ₂ CH ₂	S	O
63	n-Pr	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂	O	O
64	Me	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂	O	O

65	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂	O	O
66	Et	Et	H	6-метил	H	CH ₂ CH ₂	O	O
67	Et	Et	H	7-метил	H	CH ₂ CH ₂	O	O
68	Et	Et	H	5-метокси	H	CH ₂ CH ₂	O	O
69	Et	Et	H	7-фторо	H	CH ₂ CH ₂	O	O
70	Et	Et	H	6-метокси	H	CH ₂ CH ₂	O	O
71	Et	Et	1-Н-імідазол-5-іл метил	H	H	CH ₂ CH ₂	O	O
Енант А								
72	Et	Et	1-Н-імідазол-5-іл метил	H	H	CH ₂ CH ₂	O	O
Енант В								
73	Me	n-Bu	H	H	H	CH ₂ CH ₂	O	O
74	Et	Et	1-Н-імідазол-4-іл метил	H	H	CH ₂ CH ₂	S	O
75	Et	Et	1-Н-імідазол-4-іл метил	H	H	CH ₂ CH ₂	S	O
76	Et	Et	H	6-гідрокси	H	CH ₂ CH ₂	O	O
77	Et	Et	H	7-метокси	H	CH ₂ CH ₂	O	O
78	Et	H	Трифторометилкарбоніл	H	H	CH ₂ CH ₂	S	O
79	Et	H	Трифторометил карбоніл	H	H	CH ₂ CH ₂	S	O
80	Et	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂	S	O
81	Et	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂	S	O
82	Et	Et	H	7-гідрокси	H	CH ₂ CH ₂	O	O
83	Et	Et	H	7-бромо	H	CH ₂ CH ₂	O	O
84	Et	Et	H	7-феніл	H	CH ₂ CH ₂	O	O
85	Et	Et	H	7-піридин-4-іл	H	CH ₂ CH ₂	O	O
86	Et	Et	H	7-фуран-3-іл	H	CH ₂ CH ₂	O	O
87	Et	Et	H	7-бензотіофен-2-іл	H	CH ₂ CH ₂	O	O
88	Et	Et	H	N-t-бутоксикарбоніл пірол-2-іл	H	CH ₂ CH ₂	O	O
89	Et	Et	H	7-піридин-3-іл	H	CH ₂ CH ₂	O	O
90	Et	Et	H	7-тіофен-3-іл	H	CH ₂ CH ₂	O	O
91	Et	Et	H	7-(3,5-диметил)ізоксазол-4-іл	H	CH ₂ CH ₂	O	O
92	Me	i-Pr	H	H	H	CH ₂ CH ₂	O	O
93	Et	Et	H	7-пірол-2-іл	H	CH ₂ CH ₂	O	O
94	Et	Et	H	5-бромо	H	CH ₂ CH ₂	O	O
95	Et	Et	H	5-феніл	H	CH ₂ CH ₂	O	O
96	Et	Et	H	5-піридин-4-іл	H	CH ₂ CH ₂	O	O
97	Et	Et	H	5-фуран-3-іл	H	CH ₂ CH ₂	O	O
98	Et	Et	H	5-хінолін-3-іл	H	CH ₂ CH ₂	O	O
99	Et	Et	H	5-тіофен-3-іл	H	CH ₂ CH ₂	O	O
100	Et	Et	H	5-гідрокси	H	CH ₂ CH ₂	O	O
101	Et	Et	H	5-піридин-3-іл	H	CH ₂ CH ₂	O	O
102	Et	Et	H	5-фторо	H	CH ₂ CH ₂	O	O

Біологічні приклади

Проба на зв'язування мю опіоїдного рецептора мозком щура

Процедура: Самців щурів Sprague Dawley (150-250г, VAF, Charles River, Kingston, NY) умертвляли CO₂, їх мозок вилучали та поміщували зразу ж в охолоджений льодом Tris HCl буфер (50мМ, pH7,4). Передній мозок відокремлювали від решти мозку шляхом вінцевого розрізу, що починався дорсально на горбку та проходив вентрально через місце з'єднання середній мозок-мозковий місток. Після розтину передній мозок гомогенізували у Tris буфері у гомогенізаторі із тефлонового скла (Teflon®-glass). Гомогенат розводили до концентрації 1г передньомозкової тканини на 80мл Tris та піддавали центрифугуванню при 39000×g протягом 10 хвилин. Таблетку піддавали повторному суспендуванню у такому са-

мому об'ємі буфера Tris, що містив 5мМ MgCl₂, з використанням кількох коротких імпульсів від гомогенізатора Політрон (Polytron). Цей частинковий препарат використовувався для мю-опіоїдних проб на зв'язування. Після інкубації з мю селективним пептидним лігандом ~0,8нМ [³H]DAMGO при 25°C протягом 2,5 годин у 96-комірковому планшеті при загальному об'ємі 1мл, вміст планшета фільтрували через фільтрувальні листки Wallac filtermat B на 96-комірковому харвестері Tomtec. Зазначені фільтри споліскували три рази 2мл 10мМ HEPES (pH7,4) та висушували у 650Вт мікрохвильовій печі протягом 1,75 хвилин два рази. До кожного зразка додавали 2×40мкл сцинтиляційної рідини Betaplate Scint (LKB) та проводили аналіз на сцинтиляційному лічильнику LKB (Wallac) 1205 BetaPlate.

Аналіз: Дані від сцинтиляційного лічильника використовувались для обчислення або % інгібування у порівнянні з контрольним зв'язуванням (коли оцінюється лише одна концентрація випробуваної сполуки), або K_i значення (коли тестуванню піддається область концентрацій). % інгібування обчислюється як: $[(\text{загальне dpm} - \text{dpm випробуваної сполуки}) / \text{загальне dpm} - \text{неспецифічне dpm}] * 100$ (де dpm - число розпадів за хвилину) K_d та K_i значення обчислювались з використанням програми аналізу даних GraphPad PRISM.

Проба на зв'язування $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ у CHO- $\text{h}\mu$ клітинних мембранах

Приготування мембран

CHO- $\text{h}\mu$ клітинні мембрани купували у фірми Receptor Biology, Inc (Baltimore, MD)

Приблизно 10мг/мл мембранного протешу суспендували у 10мМ TRIS- HCl pH7,2, 2мМ EDTA, 10% цукрози.

Мембрани витримувались при 4-8°C 1мл мембран вводили у 15мл охолодженого буфера проби на зв'язування Пробний буфер містив 50мМ HEPES, pH7,6, 5мМ MgCl_2 , 100мМ NaCl, 1мМ DTT та 1мМ EDTA Мембранну суспензію гомогенізували на Polytron 2 рази та піддавали центрифугуванню при 3000 обертів/хвилину протягом 10 хвилин Потім супернатант центрифугували при 18000 обертів/хвилину протягом 20 хвилин Таблетку зберігали у пробірці, і в цю пробірку додавали 10мл пробного буфера Зазначену таблетку та буфер змішували на Polytron.

Процедура інкубації

Таблеткові мембрани (20мг/мл) попередньо інкубували з SPA (10мг/мл) при 25°C протягом 45 хвилин у пробному буфері. Потім SPA (5мг/мл) у сполученні з мембранами (10мг/мл) інкубували з 0,5нМ $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ у тому самому HEPES буфері, що містив 50мМ GDP у загальному об'ємі 200мкл. Для стимуляції $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ зв'язування використовувались зростаючі концентрації рецепторних агоністів Базисне зв'язування випробувалось за відсутності агоністів, і неспецифічне зв'язування випробувалось у присутності 10мкМ немеченого GTP γS . Дані аналізувались на лічильнику Тор.

Дані

$\% \text{ базисного} = (\text{стимульоване} - \text{неспецифічне}) * 100 / (\text{базисне} - \text{неспецифічне})$ % інгібування обчислювали з використанням формули, % інгібування = $(\% \text{ базисного } 1 \mu\text{M DAMGO} - \% \text{ базисного сполуки}) * 100 / (\% \text{ базисного } 1 \mu\text{M DAMGO} - 100)$.

Проба на зв'язування $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ у CHO- $\text{h}\delta$ клітинних мембранах

Приготування мембран

CHO- $\text{h}\delta$ клітинні мембрани купували у фірми Receptor Biology, Inc (Baltimore, MD) 10мг/мл мембранного протешу суспендували у 10мМ TRIS- HCl pH7,2, 2мМ EDTA, 10% цукрози.

Мембрани витримувались при 4-8°C 1мл мембран вводили у 15мл охолодженого буфера проби на зв'язування. Пробний буфер містив 50мМ HEPES, pH7,6, 5мМ MgCl_2 , 100мМ NaCl, 1мМ DTT та 1мМ EDTA Мембранну суспензію

гомогенізували на Polytron 2 рази та піддавали центрифугуванню при 3000 обертів/хвилину протягом 10 хвилин. Потім супернатант центрифугували при 18000 обертів/хвилину протягом 20 хвилин. Таблетку зберігали у пробірці, і в цю пробірку додавали 10мл пробного буфера. Зазначену таблетку та буфер змішували на Polytron.

Процедура інкубації

Таблеткові мембрани (20мг/мл) попередньо інкубували з SPA (10мг/мл) при 25°C протягом 45 хвилин у пробному буфері. Потім SPA (5мг/мл) у сполученні з мембранами (10мг/мл) інкубували з 0,5нМ $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ у тому самому HEPES буфері, що містив 50мМ GDP у загальному об'ємі 200мкл. Для стимуляції $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ зв'язування використовувались зростаючі концентрації рецепторних агоністів. Базисне зв'язування випробувалось за відсутності агоністів, і неспецифічне зв'язування випробувалось у присутності 10мкМ немеченого GTP γS . Дані аналізувались на лічильнику Тор.

Проба на зв'язування $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ у NG108-15 клітинних мембранах

Приготування мембран

NG108-15 клітинні мембрани купували у фірми Applied Cell Sciences (Rockville, MD). 8мг/мл частину мембранного протешу суспендували у 10мМ TRIS- HCl pH7,2, 2мМ EDTA, 10% цукрози.

Мембрани витримувались при 4-8°C. 1мл частину даних мембран вводили у 10мл охолодженого буфера проби на зв'язування. Пробний буфер містив 50мМ Tris, pH7,6, 5мМ MgCl_2 , 100мМ NaCl, 1мМ DTT та 1мМ EDTA. Мембранну суспензію гомогенізували на Polytron 2 рази та піддавали центрифугуванню при 3000 обертів/хвилину протягом 10 хвилин. Потім супернатант центрифугували при 18000 обертів/хвилину протягом 20 хвилин. Таблетку зберігали у пробірці, і в цю пробірку додавали 10мл пробного буфера. Зазначену таблетку та буфер змішували на Polytron.

Процедура інкубації

Таблеткові мембрани (75мг/мл) попередньо інкубували з SPA (10мг/мл) при 25°C протягом 45 хвилин у пробному буфері. Потім SPA (5мг/мл) у сполученні з мембранами (37,5мг/мл) інкубували з 0,1нМ $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ у тому самому Tris буфері, що містив 100мкМ GDP у загальному об'ємі 200мкл Для стимуляції $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ зв'язування використовувались зростаючі концентрації рецепторних агоністів. Базисне зв'язування випробувалось за відсутності агоністів, і неспецифічне зв'язування випробувалось у присутності 10мкМ немеченого GTP γS . Дані аналізувались на лічильнику Тор.

Дані

$\% \text{ базисного} = (\text{стимульоване} - \text{неспецифічне}) * 100 / (\text{базисне} - \text{неспецифічне})$ EC_{50} значення обчислювали з використанням програми Prism.

Тест на абдомінальний подразник у мишей

Застосована процедура відповідала описаній Collier et al. (1968) з мінімальними модифікаціями. За тридцять хвилин після введення випробуваних ліків тварини отримували внутрішньочеревну ін'єкцію 5,5мг/кг ацетилхолін броміду. Потім мишей поміщували у великі скляні банки та вели

безперервне спостереження за першою появою характеристичної поведінкової реакції (вигинання та витягування тіла, котре поширюється через задні кінцівки) у межах визначеного періоду спостереження 10 хвилин. Відсоток інгібування цієї реакції обчислювався у наступний спосіб:

$\% \text{ інгібування} = 100 \times (\text{число тварин, що не виявили реакції}) / (\text{число тварин у групі})$

Оцінки ED_{50} значень (обчислена доза агоністу, що дає 50% несприйняття) та відповідні 95% довірчі інтервали були визначені з використанням пробіт-аналізу Лічфілда та Уїлкоксона (Litchfield and Wilcoxon) (1949).

Дані

%

базисного = (стимульований-неспецифічний) * 100 / (базисний-неспецифічний).

Значення EC_{50} обчислювались з використанням програми Prism.

Тест на дію променистого тепла та зимосану на щурів

Після голодування протягом ночі щури акліматизувались до тестових камер, що мали тепле скляне дно. Потім на підшовну поверхню кожної задньої кінцівки по черзі був сфокусований променистий тепловий подразник (промінь світла), і час первинної (базисної) реакції на тепловий подразник фіксувався для кожної тварини. Світловий подразник автоматично перекривався за допомогою фотоелектричного реле, коли кінцівка рухалась або коли досягався момент вимикання (20 с для променистого тепла @ 5 A). Щурам вводили підшкірно ін'єкцію зимосану А (Zymosan) (100мкл при 25мг/мл) у підпідшовну тканину лівої задньої кінцівки для стимуляції гострої запальної реакції.

За три години оцінювали час реакції тварини на тепловий подразник та порівнювали його з базисним часом реакції даної тварини. Типово, він був менший, і це фіксувалось як відсоток гіпералгезії (%H). Крайнє значення для %H (~75%) використовувалось під час аналізу для гарантії того, що дані тварини були гіпералгічними. Потім тваринам вводили дозу випробуваних ліків або наповнювач. За деякий час (типово, 60 хвилин)

час реакції тварини на тепловий подразник оцінювали знову.

CFA тепла гіпералгезія

Внутрішньопідшовна ін'єкція повного ад'юванту Фрейнда (CFA) викликала у гризунів сильну, тривалу запальну реакцію, що характеризувався хронічною та вираженою гіпералгезією до теплового та механічного подразників. Ці ефекти максимальні у період 24-72 годин після ін'єкції і можуть тривати від кількох днів до кількох тижнів. Для оцінки здатності JNJ сполук змінювати теплову гіпералгезію самцям щурів Sprague-Dawley (200-350г) робили внутрішньопідшовну ін'єкцію CFA (1:1 CFA:сольовий розчин, 100мкл) у ліву задню кінцівку. Після 24-годинного періоду інкубації були одержані дані по затримці реакції на дію променистого теплового подразника Radiant Heat Paw Stimulator (RH), котрі порівнювались з базовими затримками (перед введенням CFA). Реакція автоматично реєструвалась RH пристроєм, коли даний щур піднімав свою кінцівку від поверхні скла. У подальший аналіз були включені лише ті щури, які виявляли принаймні 25% зниження затримки реакції від базису. Після постCFA оцінки щурам вводили перорально (2,5мл/кг) випробувану сполуку або наповнювач (гідроксипропілметилцелюлоза, HPMS). Відсоток змін у гіпералгезії обчислювали для кожної тварини як (реакція на лікування - постCFA реакція) / (передCFA реакція - постCFA реакція) × 100. Таким чином, повернення до нормальних постCFA порогів визначали як 100% ефективність, тоді як відсутність змін відносно постCFA порогів визначалась як 0% ефективність. Середній % змін у гіпералгезії обчислювали потім для кожної групи тварин, що піддавались лікуванню (n=6-8 щурів/групу). Потім були одержані криві реакції на дозу для моменту, що відповідав максимальному ефекту. Значення ED_{50} та відповідну статистику отримали з використанням програмного забезпечення Pharm Tools Plus (McCary Group).

Біологічні та мас-спектроскопічні дані

Таблиця 2

Cmpd No.	rDOR Ki (nM)	rMOR Ki (nM)	hDOR GTPyS EC_{50} (nM)	hMOR GTPyS %I @10μM	DOR GTPyS EC_{50} (nM)	MAIT %I @ 150μmol	Parent Peak obs	MS calcd
1	25.5	6410	>10,000			30.8	391.28	390.230
2	0.91	2630	58.6			100	377.24	376.215
3	0.95	6790	47.0	1.00		50	363.22	362.199
4	0.39	301	552	9.00		7.1	511.34	510.252
5	25.3	1290	>10,000			40	481.35	480.278
6	4.25	7914.5	128			73.3	417.33	416.246
7	25.7	9190	1.400	1.00		76.9	377.26	376.215
8	2.1	2820	620	1.00		63.6	403.28	402.231

103			86024		104	
9	>100000	>100000			363.00	362.199
10	>100000	92530			523.0	522.088
11	317.35	5659			349.0	348.184
12	271.25	1805.5			417.1	416.246
13	143.35	1902.5			445.1	444.187
14	432.45	4822.5			403.1	402.231
15	2043.5	4753			403.1	402.231
16	60.93	1145.5			440.1	439.226
17	218.5	2477			429.1	428.221
18	1997	2421.5			485.1	484.236
19	368.25	2873.5			389.1	388.215
20	23335	247.7			453.2	452.246
22	45.4	2130.0	>10,000	2.00	467.33	466.262
23	48.38	5555.5	245		403.2	402.231
24	0.57	5692.5	10.2	1.00	389.3	388.215
25	0.01	879.4	1.39	74.00	30(@ 30)	469.0 468.241
26	5479	15.62		41.00		479.1 478.262
27	209	189				465.1 464.246
28	0.07	811	70.3	24.00	40	443.1 442.226
29	0.05	362	31.6	34.00	30	454.5 453.242
30	10.89	912	2,480	24.00		469.2 468.241
31	29.8	564	253	14.00		405.1 404.221
32	72.99	1493.75				335.4 334.168
33	16.53	5423.75				401.4 400.215
34	>10000	>10000				420.3 419.221
35	7.01	>10000	271	17.00		407.0 406.226
36	0.79	>10000	42.5	14.00		466.3 465.242
37	2.02	>10000	921	5.00		406.9 406.171
38	31.82	5518	342			429.0 428.246
39	8.43	1682.5	94.9			447.4 446.257
40	11.98	>10000	267			463.8 462.234
41	5198.15	>10000				435.0 433.236
42	14.67	8792	266	4.00		364.9 364.22
43	10000	>10000				379.2 378.231
44	0.15	77.17	0.873	28.00		480.3 479.13
45	4.57	>100.00	14.3			433.4 432.57
46	0.88	>100.00	4.79			468.60 468.60
47	4.5	48.30	125	59.23		539.4 538.71
48	0.90	>100.00	18.8		66.7	405.4 404.58
49	25.0	>100.00	252			459.7 458.67
50	10.2	>100.00	236			493.5 492.75
51	4.85	>100.00	62.8			449.2 448.63
52	0.61	>100.00	4.44	66	50	389.3 388.22

105			86024		106		
53	50.09	>100.00	257	2059	60	389.3	388.22
54	68.45	715			20	361.2	360.46
55	66.48	1855		>1000	20	361.2	360.46
56	161.375	711.95			40	361.2	360.46
57	396.67	5262				361.3	360.46
58	1160.2	2978				375.3	374.48
59	10.56	3336.5				403	402.54
60	4.621	835.8				416.9	416.57
61	133.3	7180		188	40	404.9	404.58
62	2.958	739.1		8.35	33.3	404.9	404.58
63	107.5	1729				375.2	374.48
64	117.635	711.4				347.1	346.43
65	197.345	857.7				333.1	332.40
66	3.1205	2954				403.2	402.54
67	54.39	10887				403.2	402.54
68	0.740	1294		22		419.1	418.54
69	4.99	5830		126		407.1	406.50
70	2.31	5742.5				419.1	418.54
71 Enant. A	5.43	2771.5				468.9	468.60
72 Enant. B	0.170	375.03				468.9	468.60
73	11.98	884		77.9		403.4	402.54
74	3.79	848.15				485.0	484.67
75	0.122	200.34				485.0	484.67
76	1.70	284.5		5.91		405.1	404.51
77	1023	>10000				419.1	418.54
78						473	472.53
79						473.1	472.53
80	259.65	472.6				377.3	376.52
81	77.565	837.65				377.4	376.52
82	44.4	3098				405.0	404.51
83	138.56	17720				467	467.41
84	2890	37790				465.2	464.61
85	3004.5	10700				466.1	465.60
86	1755	12525				455.1	454.57
87	12060	29025				421.1	520.70
88	1082.5	15250				554.2	553.70
89	1953	18670				466.2	465.60
90	836.15	12360				471.1	470.64
91	1351.5	6702				484.1	483.61
92	2.0925	2.093		55.3		389.2	388.51
93	>10000	>10000				454.4	453.59
94	2.279	674.2		14.1		467	467.41

107			86024	108	
95	25.45	6516.5		465.3	464.61
96	1.892	4224	35.3	466.1	465.60
97	1.7785	1806	13.3	455.1	454.57
98	24.54	7355		516.2	515.66
99	19.335	3488	12.5	471.0	470.64
100	0.27385	5.854	0.452	405.0	404.51
101	9.14235	532.3	19.3	466	465.60
102	68.03	2860		407.1	406.50

Cpd No: номер сполуки

rDOR Ki (nM) : зв'язування дельта опіоїдного рецептора мозком щура (nM)

rMOR Ki (nM): зв'язування мю опіоїдного рецептора мозком щура (nM)

hDOR gtp ...(nM): функціональна проба дельта опіоїдного рецептора людини GTPγS... (nM)

hMOR gtp ...(μM): функціональна проба мю опіоїдного рецептора людини GTPγS... (μM)

DOR gtp ...(nM): функціональна проба дельта опіоїдного рецептора GTPγS... (nM)

MAIT... (μmol): Тест на абдомінальний подразник у мишей...(μмоль)

Parent peak obs: материнський пік, спостеріг.

MS calcd: МС розрах.

Сполуки 1 та 5, при 10 μM (μM), суттєво не стимулювали GTP зв'язування. Проте, при 10 μM вони інгібували GTP зв'язування, що було індуковане 1 μM DPDE, відповідно на 61% та 19%.

Отримані результати вказують, що зазначені дві сполуки можуть бути дельта опіоїдними рецепторними антагоністами.