



УКРАЇНА

(19) UA (11) 86053 (13) C2

(51) МПК

C07D 233/54 (2006.01)

A61K 31/417 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

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

(54) СПОЛУКИ ЯК МОДУЛЯТОРИ ОПОЇДНИХ РЕЦЕПТОРІВ

1

2

(21) a200609824

(22) 14.03.2005

(24) 25.03.2009

(86) PCT/US2005/008339, 14.03.2005

(31) 60/553,342

(32) 15.03.2004

(33) US

(46) 25.03.2009, Бюл.№ 6, 2009 р.

(72) БРЕСЛІН ГЕНРІ ДЖ., КАЙ ЧАОЖОНГ, US/US,
ХЕ ВЕЙ, КАВАШ РОБЕРТ У., US/US

(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В.

(56) US 6 013 658 A 11.01.2000

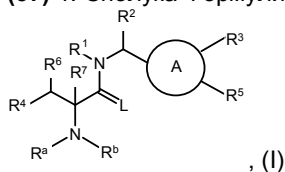
DUFOUR E ET AL: "Synthesis of amidrazones using
an engineered papain nitrile hydratase" FEBS
LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS,
AMSTERDAM, NL, vol. 433, no. 1-2, 14 August 1998
(1998-08-14), pages 78-82, XP004258228 ISSN:
0014-5793

WO 03/033486 A 24.04.2003

EP 1 055 665 A 29.11.2000

DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE
FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN,
DE; XP002330617 Database accession no. BRN:
7491912 & J. MED. CHEM., vol. 39, no. 3, 1996,
pages 736-748DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE
FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN,
DE; XP002330618 Database accession no. BRN:
5166497 & TETRAHEDRON LETT., vol. 22, no. 30,
1981, pages 2851-2854DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE
FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN,
DE; XP002330619 Database accession no. BRN:
7278453 & J. MED. CHEM., vol. 16, no. 3, 1973,
pages 273-280

(57) 1. Сполука Формули (I)



в якій

R¹ вибраний з групи, що включає водень, C₁₋₆алкіл,
циклоалкіл, гетероцикліл, арил(C₁₋₆)алкіл тагетероарил(C₁₋₆)алкіл; де, коли R¹ являє собою
феніл(C₁₋₆)алкіл, феніл необов'язково
конденсований з гетероциклілом або
циклоалкілом;де, коли R¹ являє собою C₁₋₂алкіл, зазначений C₁₋₂
алкіл необов'язково заміщений від одного до двох
замісниками, незалежно вибраними з групи, що
включає C₁₋₆алкокси, арил, циклоалкіл,
гетероцикліл, гідрокси, ціано, аміно, C₁₋₆
алкіламіно, (C₁₋₆алкіл)₂аміно, трифторметил та
карбоксі;та крім того, де, коли R¹ являє собою C₃₋₆алкіл,
зазначений C₃₋₆алкіл необов'язково заміщений від
одного до трьох замісниками, незалежно
вибраними з групи, що включає C₁₋₆алкокси, арил,
циклоалкіл, гетероцикліл, гідрокси, ціано, аміно,
C₁₋₆алкіламіно, (C₁₋₆алкіл)₂аміно, трифторметил та
карбоксі;де циклоалкіл та гетероцикліл C₁₋₂алкілу та C₃₋₆
алкілу необов'язково заміщені від одного до двох
замісниками, незалежно вибраними з групи, що
включає C₁₋₆алкіл, гідроксі(C₁₋₆)алкіл, C₁₋₆алкокси,
гідрокси, ціано, аміно, C₁₋₆алкіламіно, (C₁₋₆
алкіл)₂аміно, трифторметил, карбоксі, арил(C₁₋₆)
алкоксикарбоніл, C₁₋₆алкоксикарбоніл,
амінокарбоніл, C₁₋₆алкіламінокарбоніл, (C₁₋₆
алкіл)₂амінокарбоніл та аminosульфоніл;крім того, де циклоалкіл та гетероцикліл в R¹
необов'язково заміщені від одного до двох
замісниками, незалежно вибраними з групи, що
включає C₁₋₆алкіл, гідроксі(C₁₋₆)алкіл, C₁₋₆алкокси,
гідрокси, ціано, аміно, C₁₋₆алкіламіно, (C₁₋₆
алкіл)₂аміно, трифторметил, карбоксі, арил(C₁₋₆)
алкоксикарбоніл, C₁₋₆алкоксикарбоніл,
амінокарбоніл, C₁₋₆алкіламінокарбоніл, (C₁₋₆
алкіл)₂амінокарбоніл та аminosульфоніл;крім того, де арильна та гетероарильна частина R¹
замісників арил(C₁₋₆)алкіл та гетероарил(C₁₋₆)алкіл
необов'язково заміщена від одного до трьох
замісниками R¹¹, незалежно вибраними з групи,
що включає C₁₋₆алкіл; гідроксі(C₁₋₆)алкіл; C₁₋₆
алкокси; C₆₋₁₀арил(C₁₋₆)алкіл; C₆₋₁₀арил(C₁₋₆)
алкокси; C₆₋₁₀арил; гетероарил, необов'язково
заміщений від одного до двох замісниками,
незалежно вибраними з групи, що включає C₁₋₄
алкіл, C₁₋₄алкокси та карбоксі; циклоалкіл;

(13) C2

(11) 86053

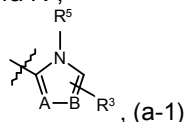
(19) UA

гетероциклілі; C₆₋₁₀арилокси; гетероарилокси;
циклоалкілокси; гетероциклілокси; аміно; C₁₋₆алкіламіно; (C₁₋₆алкіл)₂аміно; C₃₋₆циклоалкіламшокарбонілі; гідрокси(C₁₋₆)алкіламінокарбонілі; C₆₋₁₀ариламінокарбонілі, де C₆₋₁₀арил не обов'язково заміщений карбокси або C₁₋₄алкоксикарбонілом; гетероциклілкарбонілі; карбокси; C₁₋₆алкоксикарбонілі; C₁₋₆алкоксикарбонілокси; C₁₋₆алкілкарбонілі; C₁₋₆алкілкарбоніламіно; амінокарбонілі; C₁₋₆алкіламінокарбонілі; (C₁₋₆алкіл)₂амінокарбонілі; ціано; галоген; трифторметил; трифторметокси та гідрокси;

за умови, що не більше, ніж один замісник R¹¹ вибраний з групи, що включає C₆₋₁₀арил(C₁₋₆)алкіл; C₆₋₁₀арил(C₁₋₆)алкокси; C₆₋₁₀арил; гетероарил; необов'язково заміщений від одного до двох замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає C₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкокси та карбокси; циклоалкіл; гетероцикліл; C₆₋₁₀арилокси; гетероарилокси; циклоалкілокси; C₆₋₁₀ариламінокарбоніл, де C₆₋₁₀арил необов'язково заміщений карбокси або C₁₋₄алкоксикарбонілом; гетероциклілкарбоніл та гетероциклілокси; R² являє собою водень, C₁₋₈алкіл, гідроксі(C₁₋₈)алкіл, C₆₋₁₀арил(C₁₋₆)алкокси(C₁₋₆)алкіл або C₆₋₁₀арил(C₁₋₈)алкіл;

де С₆₋₁₀арильна група в замісниках R², що містять С₆₋₁₀арил, неовов'язково заміщена від одного до двох замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає С₁₋₆алкіл, С₁₋₆алкокси, гідрокси, аміно, С₁₋₆алкіламіно, (С₁₋₆алкіл)₂аміно, амінокарбоніл, С₁₋₆алкіламінокарбоніл, (С₁₋₆алкіл)₂амінокарбоніл, ціано, фтор, хлор, бром, трифторметил та трифторметокси; та де С₁₋₆алкільні та С₁₋₆алкокси замісники арилу неовов'язково заміщені гідрокси, аміно, С₁₋₆алкіламіно, (С₁₋₆алкіл)₂аміно або С₁₋₆ариллом;

А являє собою $a-1$, з необов'язково заміщеними R^3 та R^5 ;



де

А-В являє собою N-C;

R^3 являє собою від одного до двох замісників, незалежно вибраних з групи, що включає C_{1-6} алкіл, арил, арил(C_{1-6})алкіл, арил(C_{2-6})алкеніл, арил(C_{2-6})алкініл, гетероарил, гетероарил(C_{1-6})алкіл, гетероарил(C_{2-6})алкеніл, гетероарил(C_{2-6})алкініл, аміно, C_{1-6} алкіл аміно, (C_{1-6} алкіл)₂аміно, ариламіно, гетероариламіно, арилокси, гетероарилокси, трифторметил та галоген; де арил, гетероарил та арил і гетероарил в арил(C_{1-6})алкілі, арил(C_{2-6})алкенілі, арил(C_{2-6})алкінілі, гетероарил(C_{1-6})алкілі, гетероарил(C_{2-6})алкенілі, гетероарил(C_{2-6})алкінілі, ариламіно, гетероариламіно, арилокси та гетероарилокси необов'язково заміщені від одного до п'яти фтор замісниками або від одного до трьох замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає C_{1-6} алкіл, гідроксі(C_{1-6})алкіл, C_{1-6} алкокси, C_{6-10} арил(C_{1-6})алкіл, C_{6-10} арил(C_{1-6})алкокси, C_{6-10} арил, C_{6-10} арилокси, гетероарил(C_{1-6})алкіл, гетероарил(C_{1-6})

6) алкокси, гетероарил, гетероарилокси, C₆₋₁₀ариламіно, гетероариламіно, аміно, C₁₋₆алкіламіно, (C₁₋₆алкіл)₂аміно, карбоксі(C₁₋₆)алкіламіно, карбокси, C₁₋₆алкілкарбоніл, C₁₋₆алкоксикарбоніл, C₁₋₆алкілкарбоніламіно, амінокарбоніл, C₁₋₆алкіламінокарбоніл, (C₁₋₆алкіл)₂амінокарбоніл, карбоксі(C₁₋₆)алкіламінокарбоніл, ціано, галоген, трифторметил, трифторметокси, гідрокси, C₁₋₆алкілсульфоніл та C₁₋₆алкілсульфоніламіно; за умови, що не більше, ніж один такий замісник на арильний або гетероарильний частині R³ вибраний з групи, що включає C₆₋₁₀арил(C₁₋₆)алкіл, C₆₋₁₀арил(C₁₋₆)алкокси, C₆₋₁₀арил, C₆₋₁₀арилокси, гетероарил(C₁₋₆)алкіл, гетероарил(C₁₋₆)алкокси, гетероарил, гетероарилокси, C₆₋₁₀ариламіно та гетероариламіно;

та де C_{1-6} алкіл та C_{1-6} алкіл в арил(C_{1-6})алкілі та гетероарил(C_{1-6})алкілі необов'язково заміщений замісником, вибраним з групи, що включає гідрокси, карбокси, C_{1-4} алкоксикарбоніл, аміно, C_{1-6} алкіламіно, $(C_{1-6}$ алкіл)₂аміно, амінокарбоніл, (C_{1-4}) алкіламінокарбоніл, ді(C_{1-4})алкіламінокарбоніл, арил, гетероарил, ариламіно, гетероариламіно, арилокси, гетероарилокси, арил(C_{1-4})алкокси та гетероарил(C_{1-4})алкокси;

R⁴ являє собою C₆₋₁₀арил або гетероарил, вибраний з групи, що включає фурил, тієніл, піроліл, оксазоліл, тiazоліл, імідазоліл, піразоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, індоліл, ізоіндоліл, індолініл, бензофурил, бензотієніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, бензоксазоліл, хінолініл, хінолініл, ізохінолініл та хіназолініл;

де R^{41} неонов'язково заміщений від одного до трьох замісниками R^{41} , незалежно вибраними з групи, що включає (C_{1-6}) алкіл, неонов'язково заміщений аміно, C_{1-6} алкіламіно або $(C_{1-6} \text{алкіл})_2$ аміно; (C_{1-6}) алкокси; феніл (C_{1-6}) алкокси; феніл (C_{1-6}) алкілкарбонілокси, де C_{1-6} алкіл неонов'язково заміщений аміно; не конденсований 5-членний гетероарил (C_{1-6}) алкілкарбонілокси; не конденсований 5-членний гетероарил; гідрокси; галоген; аміносультфоніл; форміламіно; амінокарбоніл; C_{1-6} алкіламінокарбоніл, де C_{1-6} алкіл неонов'язково заміщений аміно, C_{1-6} алкіламіно або $(C_{1-6} \text{алкіл})_2$ аміно; $(C_{1-6} \text{алкіл})_2$ амінокарбоніл, де кожний C_{1-6} алкіл неонов'язково заміщений аміно, C_{1-6} алкіламіно або $(C_{1-6} \text{алкіл})_2$ аміно; гетероциклілкарбоніл, де гетероцикліл являє собою 5-7 членне кільце, що містить азот, та зазначений гетероцикліл приєднаний до карбонільного вуглецю через атом азоту; карбокси або ціано; та де фенільна частина в феніл (C_{1-6}) алкілкарбонілокси неонов'язково заміщена (C_{1-6}) алкілом, (C_{1-6}) алкокси, галогеном, ціано, аміно або гідрокси;

за умови, що не більше, ніж один R^{41} являє собою (C_{1-6}) алкіл, заміщений C_{1-6} алкіламіно або (C_{1-6}) алкіл) $_2$ аміно; аminosульфоніл; форміламіно; амінокарбоніл; C_{1-6} алкіламінокарбоніл; (C_{1-6}) алкіл) $_2$ амінокарбоніл; гетероциклілкарбоніл; гідрокси; карбокси або замісник, що містить феніл або гетероарил:

R^5 являє собою замісник на атомі азоту в кільці А, вибраний з групи, що включає водень та C_{1-4} алкіл;

R^6 являє собою водень або C_{1-6} алкіл;
 R^7 являє собою водень або C_{1-6} алкіл;
 R^a та R^b незалежно вибрані з групи, що включає водень, C_{1-6} алкіл та C_{1-6} алкоксикарбоніл; альтернативно, коли R^a та R^b , кожний, є відмінними від водню, R^a та R^b , необов'язково взяті разом з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, утворюють п'яти - восьми членне моноциклічне кільце;

L являє собою O;
 та її фармацевтично прийнятні енантіомери, діастереомери, рацемати та солі.

2. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що R^1 вибраний з групи, що включає водень, C_{1-6} алкіл, арил(C_{1-4})алкіл та гетероарил(C_{1-4})алкіл;

де арильна та гетероарильна частина в арил(C_{1-4})алкілі та гетероарил(C_{1-4})алкілі необов'язково заміщена від одного до трьох замісниками R^{11} , незалежно вибраними з групи, що включає C_{1-6} алкокси; гетероарил, необов'язково заміщений від одного до двох замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкокси та карбокси; карбокси; C_{1-4} акоксикарбоніл; C_{1-4} алкоксикарбонілокси; амінокарбоніл; C_{1-4} алкіламінокарбоніл; C_{3-6} циклоалкіламінокарбоніл; гідроксі(C_{1-6})алкіламінокарбоніл; C_{6-10} ариламінокарбоніл, де C_{6-10} арил необов'язково заміщений карбокси або C_{1-4} алкоксикарбонілом; гетероциклікарбоніл; ціано; галоген; трифторметокси та гідрокси; за умови, що не більше, ніж один R^{11} являє собою гетероарил (необов'язково заміщений від одного до двох C_{1-4} алкільними замісниками); C_{6-10} ариламінокарбоніл, де C_{6-10} арил необов'язково заміщений карбокси або C_{1-4} алкоксикарбонілом; або гетероциклікарбоніл.

3. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що R^1 вибраний з групи, що включає C_{6-10} арил(C_{1-4})алкіл, піридиніл(C_{1-4})алкіл та фураніл(C_{1-4})алкіл; де C_{6-10} арил, піридиніл та фураніл необов'язково заміщені від одного до трьох замісниками R^{11} , незалежно вибраними з групи, що включає C_{1-3} алкокси; тетразоліл; карбокси; C_{1-4} алкоксикарбоніл; амінокарбоніл; C_{1-4} алкіламінокарбоніл; C_{1-3} алкіламінокарбоніл; C_{3-6} циклоалкіламінокарбоніл; гідроксі(C_{1-4})алкіламінокарбоніл; C_{6-10} ариламінокарбоніл, де C_{6-10} арил необов'язково заміщений карбокси або C_{1-4} алкоксикарбонілом; морфолін-4-ілкарбоніл; ціано; галоген та трифторметоксил; за умови, що не більше, ніж один R^{11} являє собою C_{6-10} ариламінокарбоніл.

4. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що R^1 вибраний з групи, що включає феніл(C_{1-3})алкіл, піридиніл(C_{1-3})алкіл та фураніл(C_{1-3})алкіл; де феніл, піридиніл та фураніл необов'язково заміщені від одного до трьох замісниками R^{11} , незалежно вибраними з групи, що включає C_{1-3} алкокси; тетразоліл, C_{3-6} циклоалкіламінокарбоніл; гідроксі(C_{1-4})алкіламінокарбоніл; C_{6-10} ариламінокарбоніл, де C_{6-10} арил необов'язково заміщений карбокси або C_{1-4} алкоксикарбонілом; морфолін-4-ілкарбоніл; хлор; фтор; трифторметокси; C_{1-4} алкоксикарбоніл та карбокси;

за умови, що не більше, ніж один R^{11} являє собою C_{6-10} ариламінокарбоніл.

5. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що R^1 являє собою фенілметил, піридинілметил або фуранілметил; де феніл, піридиніл та фураніл необов'язково заміщені від одного до трьох замісниками R^{11} , незалежно вибраними з групи, що включає метокси; тетразоліл; циклопропіламінокарбоніл; (2-гідроксіет-1-ил)амінокарбоніл; метоксикарбоніл; феніламінокарбоніл, де феніл необов'язково заміщений карбокси; морфолін-4-ілкарбоніл та карбокси.

6. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що R^2 являє собою замісник, вибраний з групи, що включає водень, C_{1-4} алкіл, гідроксі(C_{1-4})алкіл та феніл(C_{1-6})алкокси(C_{1-4})алкіл;

де зазначений феніл необов'язково заміщений від одного до двох замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкокси, гідрокси, ціано, фтор, хлор, бром, трифторметил та трифторметокси.

7. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що R^2 вибраний з групи, що включає водень та C_{1-4} алкіл.

8. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що R^2 являє собою водень або метил.

9. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що R^3 являє собою від одного до двох замісників, незалежно вибраних з групи, що включає C_{1-6} алкіл, галоген та арил; де арил необов'язково заміщений від одного до трьох замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає галоген, карбокси, амінокарбоніл, C_{1-3} алкілсульфоніламіно, ціано, гідрокси, аміно, C_{1-3} алкіламіно та (C_{1-3} алкіл)₂аміно.

10. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що R^3 являє собою від одного до двох замісників, незалежно вибраних з групи, що включає C_{1-3} алкіл, бром та феніл; де феніл необов'язково заміщений від одного до трьох замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає хлор, фтор, йод, карбокси, амінокарбоніл та ціано.

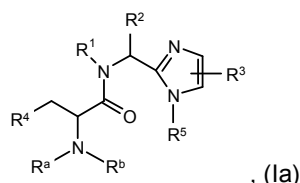
11. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що R^3 являє собою від одного до двох замісників, незалежно вибраних з групи, що включає метил та феніл; де феніл необов'язково заміщений від одного до трьох замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає хлор та карбокси.

12. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що, принаймні, один замісник R^3 являє собою феніл.

13. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що R^3 являє собою замісник, вибраний з групи, що включає метил та феніл; де феніл необов'язково заміщений від одного до двох замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає хлор та карбокси.

14. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що R^4 являє собою C_{6-10} арил, необов'язково заміщений від одного до трьох замісниками R^{41} , незалежно вибраними з групи, що включає (C_{1-3})алкіл, (C_{1-6})алкокси, феніл(C_{1-6})алкокси; гідрокси; галоген; форміламіно; амінокарбоніл; C_{1-6} алкіламінокарбоніл; (C_{1-6} алкіл)₂амінокарбоніл; гетероциклікарбоніл, де гетероцикліл являє собою 5-7 членне кільце, що містить азот, та

- зазначений гетероцикліл приєднаний до карбонільного вуглецю через атом азоту; карбокси та ціано; за умови, що не більше, ніж один замісник R^{41} являє собою форміламіно, амінокарбоніл, C_{1-6} алкіламінокарбоніл (C_{1-6} алкіл)₂амінокарбоніл, гетероциклілкарбоніл, гідрокси, карбокси або замісник, що містить феніл.
15. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що R^4 являє собою феніл, заміщений від одного до трьох замісниками R^{41} , незалежно вибраними з групи, що включає (C_{1-3}) алкіл, (C_{1-3}) алкокси, феніл(C_{1-3})алкокси, гідрокси, C_{1-6} алкіламінокарбоніл та амінокарбоніл; за умови, що не більше, ніж один замісник R^{41} являє собою амінокарбоніл, C_{1-6} алкіламінокарбоніл, гідрокси або замісник, що містить феніл.
16. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що R^4 являє собою феніл, заміщений в 4 положенні гідрокси, C_{1-3} алкіламінокарбонілом або амінокарбонілом, та необов'язково заміщений від одного до двох замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає метил, метокси та бензилокси.
17. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що R^4 являє собою феніл, заміщений в 4 положенні гідрокси, C_{1-3} алкіл амінокарбонілом або амінокарбонілом, та необов'язково заміщений від одного до двох метильними замісниками.
18. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що R^4 являє собою феніл, заміщений в 4 положенні гідрокси, C_{1-3} алкіл амінокарбонілом або амінокарбонілом, та заміщений в 2 та 6 положеннях метильними замісниками.
19. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що R^5 являє собою водень або метил.
20. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що R^5 являє собою водень.
21. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що R^6 являє собою водень або метил.
22. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що R^6 являє собою водень.
23. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що R^7 являє собою водень або метил.
24. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що R^7 являє собою водень.
25. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що R^a та R^b незалежно вибрані з групи, що включає водень та C_{1-3} алкіл; або коли R^a та R^b , кожний, є відмінними від водню, R^a та R^b , необов'язково взяті разом з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, утворюють п'яти - семи членне моноциклічне кільце.
26. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що R^a та R^b незалежно являють собою водень або метил.
27. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що R^a та R^b , кожний, являє собою водень.
28. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що представлена в RR, SS, RS або SR конфігурації.
29. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що представлена в S,S конфігурації.
30. Сполука Формули (Ia):



(Ia)

R^1 вибраний з групи, що включає водень, C_{1-6} алкіл, арил(C_{1-4})алкіл та гетероарил(C_{1-4})алкіл; де арильна та гетероарильна частина в арил(C_{1-4})алкілі та гетероарил(C_{1-4})алкілі необов'язково заміщена від одного до трьох замісниками R^{11} , незалежно вибраними з групи, що включає C_{1-6} алкокси; гетероарил, необов'язково заміщений від одного до двох замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкокси та карбокси; карбокси; C_{1-4} алкоксикарбоніл; C_{1-4} алкоксикарбонілокси; амінокарбоніл; C_{1-4} алкіламінокарбоніл; C_{3-6} циклоалкіламінокарбоніл; гідроксі(C_{1-6})алкіламінокарбоніл; C_{6-10} ариламінокарбоніл, де C_{6-10} арил необов'язково заміщений карбокси або C_{1-4} алкоксикарбонілом; гетероциклілкарбоніл; ціано; галоген; трифторметокси та гідрокси; за умови, що не більше, ніж один R^{11} являє собою гетероарил (необов'язково заміщений від одного до двох C_{1-4} алкільними замісниками); C_{6-10} ариламінокарбоніл, де C_{6-10} арил необов'язково заміщений карбокси або C_{1-4} алкоксикарбонілом; або гетероциклілкарбоніл;

R^2 вибраний з групи, що включає водень, C_{1-4} алкіл, гідроксі(C_{1-4})алкіл та феніл(C_{1-6})алкокси(C_{1-4})алкіл; де зазначений феніл необов'язково заміщений від одного до двох замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкокси, гідрокси, ціано, фтор, хлор, бром, трифторметил та трифторметокси;

R^3 являє собою від одного до двох замісників, незалежно вибраних з групи, що включає C_{1-6} алкіл, галоген та арил; де арил необов'язково заміщений від одного до трьох замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає галоген, карбокси, амінокарбоніл, C_{1-3} алкілсульфоніламіно, ціано, гідрокси, аміно, C_{1-3} алкіламіно та $(C_{1-3}$ алкіл)₂аміно;

R^4 являє собою C_{6-10} арил, необов'язково заміщений від одного до трьох замісниками R^{41} , незалежно вибраними з групи, що включає (C_{1-3}) алкіл, (C_{1-6}) алкокси, феніл(C_{1-6})алкокси; гідрокси; галоген; форміламіно; амінокарбоніл; C_{1-6} алкіламінокарбоніл; $(C_{1-6}$ алкіл)₂амінокарбоніл; гетероциклілкарбоніл, де гетероцикліл являє собою 5-7 членне кільце, що містить азот, та зазначений гетероцикліл приєднаний до карбонільного вуглецю через атом азоту; карбокси та ціано;

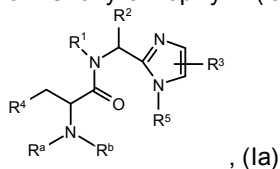
за умови, що не більше, ніж один замісник R^{41} являє собою форміламіно, амінокарбоніл, C_{1-6} алкіламінокарбоніл, $(C_{1-6}$ алкіл)₂амінокарбоніл, гетероциклілкарбоніл, гідрокси, карбокси або замісник, що містить феніл;

R^5 являє собою водень або метил;

R^a та R^b незалежно являють собою водень або C_{1-3} алкіл; або коли R^a та R^b , кожний, є відмінними від водню, R^a та R^b , необов'язково взяті разом з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані,

утворюють п'яти - семи членне моноциклічне кільце;
та її фармацевтично прийнятні енантіомери, діастереомери, рацемати та солі.

31. Сполука Формули (Ia)



в якій

R¹ вибраний з групи, що включає C₆₋₁₀арил(C₁₋₄)алкіл, піридиніл(C₁₋₄)алкіл та фураніл(C₁₋₄)алкіл; де C₆₋₁₀арил, піридиніл та фураніл необов'язково заміщені від одного до трьох замісниками R¹¹, незалежно вибраними з групи, що включає C₁₋₃алкокси; тетразоліл; карбокси; C₁₋₃алкоксикарбоніл; амінокарбоніл; C₁₋₄алкіламінокарбоніл; C₁₋₃алкіламінокарбоніл; C₃₋₆циклоалкіламінокарбоніл; гідроксі(C₁₋₄)алкіламінокарбоніл; C₆₋₁₀ариламінокарбоніл, де C₆₋₁₀арил необов'язково заміщений карбокси або C₁₋₄алкоксикарбонілом; морфолін-4-ілкарбоніл; ціано; галоген; трифторметокси; C₁₋₄алкоксикарбоніл або карбокси; за умови, що не більше, ніж один R¹¹ являє собою C₆₋₁₀ариламінокарбоніл;

R² являє собою водень або C₁₋₄алкіл;

R³ являє собою від одного до двох замісників, незалежно вибраних з групи, що включає C₁₋₃алкіл, бром та феніл; де феніл необов'язково заміщений від одного до трьох замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає хлор, фтор, карбокси, амінокарбоніл та ціано;

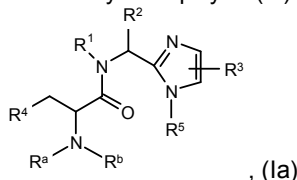
R⁴ являє собою феніл, заміщений від одного до трьох замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає (C₁₋₃)алкіл, (C₁₋₃)алкокси, феніл(C₁₋₃)алкокси, гідрокси, C₁₋₆алкіламінокарбоніл та амінокарбоніл; за умови, що не більше, ніж один замісник R⁴¹ являє собою амінокарбоніл, C₁₋₆алкіламінокарбоніл, гідрокси або замісник, що містить феніл;

R⁵ являє собою водень;

R^a та R^b незалежно являють собою водень або метил;

та її фармацевтично прийнятні енантіомери, діастереомери, рацемати та солі.

32. Сполука Формули (Ia)



в якій

R¹ вибраний з групи, що включає феніл(C₁₋₃)алкіл, піридиніл(C₁₋₃)алкіл та фураніл(C₁₋₃)алкіл; де феніл, піридиніл та фураніл необов'язково

заміщені від одного до трьох замісниками R¹¹, незалежно вибраними з групи, що включає C₁₋₃алкокси; тетразоліл, C₃₋₆циклоалкіламінокарбоніл; гідроксі(C₁₋₄)алкіламінокарбоніл; C₆₋₁₀ариламінокарбоніл, де C₆₋₁₀арил- необов'язково заміщений карбокси або C₁₋₄алкоксикарбонілом; морфолін-4-ілкарбоніл; хлор; фтор;

трифторметокси; метоксикарбоніл та карбокси; за умови, що не більше, ніж один R¹¹ являє собою C₆₋₁₀ариламінокарбоніл;

R² являє собою водень або метил;

R³ являє собою від одного до двох замісників, незалежно вибраних з групи, що включає метил та феніл; де феніл необов'язково заміщений від одного до трьох замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає хлор та карбокси; R⁴ являє собою феніл, заміщений в 4 положенні гідрокси, C₁₋₃алкіламінокарбонілом або амінокарбонілом, та необов'язково заміщений від одного до двох замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає метил, метокси та бензилокси;

R⁵ являє собою водень;

R^a та R^b, кожний, являє собою водень;

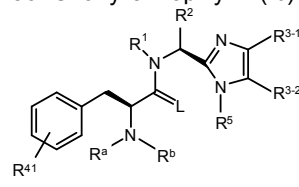
та її фармацевтично прийнятні енантіомери, діастереомери, рацемати та солі.

33. Сполука за п.32, яка **відрізняється** тим, що R¹ являє собою фенілметил, піридинілметил або фуранілметил, де феніл, піридиніл та фураніл необов'язково заміщені від одного до трьох замісниками R¹¹, незалежно вибраними з групи, що включає метокси, тетразоліл, циклопропіламінокарбоніл, (2-гідроксіет-1-ил)амінокарбоніл, феніламінокарбоніл, де феніл необов'язково заміщений карбокси, морфолін-4-ілкарбонілом, метоксикарбонілом та карбокси; за умови, що не більше, ніж один R¹¹ являє собою феніламінокарбоніл.

34. Сполука за п.32, яка **відрізняється** тим, що R⁴ являє собою феніл, заміщений в 4 положенні гідрокси, C₁₋₃алкіламінокарбонілом або амінокарбонілом та необов'язково заміщений від одного до двох метильними замісниками.

35. Сполука за п.32, яка **відрізняється** тим, що R⁴ являє собою феніл, заміщений в 4 положенні гідрокси, C₁₋₃алкіламінокарбонілом або амінокарбонілом та заміщений в 2 та 6 положеннях метильними замісниками.

36. Сполука Формули (Ib)



в якій

L являє собою O та R¹, R², R³⁻¹, R³⁻², R⁵, R^a, R^b та R⁴¹ залежно вибрані з групи, що включає:

R ¹	R ²	R ³⁻¹	R ³⁻²	R ⁵	R ⁴¹	R ^a /R ^b
2-амінокарбоніл-фенілметил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
2-Ціано-фенілметил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H

11		86053			12	
2-Бром-фенілметил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	H	H	4-амінокарбоніл	H
3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	H	феніл	H	H	4-амінокарбоніл	H
3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	H	феніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
3-Метоксикарбоніл-4-метокси-фенілметил	H	феніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
3-(1H-тетразол-5-іл)-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
3-Метоксикарбоніл-фенілметил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
3-Метоксикарбоніл-фенілметил	метил	нафтален-1-іл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
3-Карбокси-фенілметил	метил	нафтален-1-іл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
3-Карбокси-фенілметил	метил	4-хлорфеніл	Me	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
4-Карбокси-фенілметил	метил	нафтален-1-іл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
3-Метокси-4-карбокси-фенілметил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
3,4-Дигідрокси-фенілметил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Піперидин-4-іл метил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
3-Метокси карбоніл-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
3,4-Диметокси-фенілметил	метил	3-бромфеніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
3,4-Диметокси-фенілметил	метил	3-карбокси феніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
3,4-Диметокси-фенілметил	бензилокси метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
3,4-Диметокси-фенілметил	метил	3-амінокарбонілфеніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
3,4-Диметокси-фенілметил	метил	3-ціанофеніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
Ізопропіл	H	хіноксалін-8-іл	Me	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
3,4-Диметокси-фенілметил	метил	2-бромфеніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
3,4-Диметокси-фенілметил	метил	2-ціанофеніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
3,4-Диметокси-фенілметил	метил	2-амінокарбонілфеніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
3,4-Диметокси-фенілметил	метил	2-карбоксифеніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
3,4-Дибензилокси-фенілметил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
[1,3]бензодіоксал-5-іл	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
4-Метокси-фенілметил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
3-Метокси-фенілметил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
2,4-Диметокси-фенілметил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
3,4-Диметокси-фенілметил	H	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Ізопропіл	H	4-метил карбоніл феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Ізопропіл	H	3-фтор,4-карбокси-феніл	Me	n	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Ізопропіл	H	2-феніл-етилен-1-іл	Me	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Ізопропіл	H	4-гідрокси метил феніл	Me	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Бензгідрил	H	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Ізопропіл	H	4-ціанофеніл	Me	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Бензил	метил	4-трифтор метил феніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
Ізопропіл	H	3-трифтор метокси феніл	Me	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Ізопропіл	H	4-трифтор	Me	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H

		метокси феніл				
Ізопропіл	Н	3-метан сульфоніл	Me	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
Ізопропіл	Н	амінофеніл 4-(2-карбокси етил)феніл	Me	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
Ізопропіл	Н	3-аміно-5-карбокси феніл	Me	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
3-Карбокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
4-Карбокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-карбокси	Н
4-Карбокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
4-Метоксикарбоніл-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
3-Метоксикарбоніл-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
1-Бензилокси карбоніл-піперадин-4-іл метил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
Фуран-2-іл метил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
Фуран-3-іл метил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
Циклогексилметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
Піридин-4-іл метил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
Бензил	метил	4-хлорфеніл	Me	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
Бензил	метил	3-фторфеніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
Ізопропіл	Н	3-ціанофеніл	Me	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
Ізопропіл	Н	2,5-дифтор феніл	Me	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
Ізопропіл	Н	4-метан сульфоніл феніл	Me	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
Бензил	бензилокси метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
Ізопропіл	Н	Br	Me	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
Ізопропіл	Н	4-диметил амінофеніл	Me	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
Ізопропіл	Н	3-диметил амінокарбоніл феніл	Me	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
Ізопропіл	Н	3-гідрокси феніл	Me	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
Ізопропіл	Н	4-амінокарбоніл феніл	Me	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
Ізопропіл	Н	3-хлорфеніл	Me	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
Ізопропіл	Н	2,4-дифтор феніл	Me	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
Ізопропіл	Н	3-метан сульфоніл феніл	Me	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
Ізопропіл	Н	3-амінокарбоніл феніл	Me	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
Бензил	метил	4-трифтор метил феніл	Me	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
3,4-Диметокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
Бензил	метил	4-фторфеніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
4-Диметиламіно-фенілметил	метил	феніл	Н	Me	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
4-Метиламіно-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
4-Метилкарбоніл аміно-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
4-Карбокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
4-Гідрокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
Бензил	метил	4-фторфеніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
Ізопропіл	метил	4-фторфеніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
Ізопропіл	гідрокси метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
Ізопропіл	Н	феніл	Н	Н	2,6-диметил, 4-амінокарбоніл	Н
3,4-Дихлор-фенілметил	Н	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
4-Метилкарбоніл окси-	метил	феніл	Н	н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н

фенілметил						
4-Метоксикарбоніл-фенілметил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
3-амінокарбоніл-фенілметил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
3-Ціано-фенілметил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Піридин-3-іл метил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Піридин-2-іл метил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
1-(R)-Фенілетил	H	феніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
1-(S)-Фенілетил	H	феніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
2-Метокси-фенілметил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
2,6-Дихлор-фенілметил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
3-Фенокси-фенілметил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Нафтален-1-іл-метил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Нафтален-2-іл-метил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
3-Бром-фенілметил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
3,4-Диметокси-фенілметил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
2,4-Дихлор-фенілметил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Бензил	ізобутил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Бензил	бензил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Бензил	ізопропіл	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Бензил	H	феніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
3-Феніл проп-1-іл	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
2-Фенілетил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
1-Феніл етил діастереомер А	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
1-Фенілетил діастереомер В	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
Бензил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
Ізопропіл	H	4-біфеніл	Me	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Ізопропіл	H	3-фторфеніл	Me	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Ізопропіл	H	2-фторфеніл	Me	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Ізопропіл	гідрокси метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
H	гідрокси метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Ізопропіл	3-(аміно метил) фенілметил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Ізопропіл	3-амінокарбоніл фенілметил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Ізопропіл	3-ціано фенілметил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Ізопропіл	H	4-карбокси феніл	Me	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Ізопропіл	H	піридин-3-іл	Me	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Ізопропіл	H	4-метокси феніл	Me	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Ізопропіл	H	3,5-дифтор феніл	Me	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Циклогексил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
Карбоксиметил	H	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Ізопропіл	H	3-гідрокси метил феніл	Me	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Ізопропіл	H	піримідин-5-іл	Me	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Ізопропіл	H	піримідин-5-іл	Me	H	4-гідрокси	H
Ізопропіл	H	3-карбокси феніл	Me	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Ізопропіл	H	3-біфеніл	Me	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Ізопропіл	H	2-метокси феніл	Me	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Ізопропіл	бензил	феніл	H	H	3-амінокарбоніл	H
Ізопропіл	ізопропіл	феніл	H	H	3-амінокарбоніл	H
Ізопропіл	бензилокси метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Ізопропіл	ізобутил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-[2-(2,6-диметил-4-	H

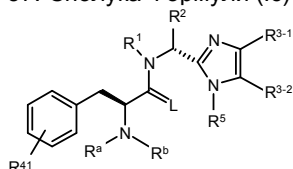
					гідроксифеніл)-1-аміно- етилкарбонсилокси] феніл	
Ізопропіл	ізобутил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Ізопропіл	H	3,5-дихлор феніл	Me	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Ізопропіл	H	3-метокси феніл	Me	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Ізопропіл	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4- амінокарбоніл	H
Ізопропіл	H	2-біфеніл	Me	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Ізопропіл	H	тіофен-3-іл	Me	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Ізопропіл	H	4-хлорфеніл	Me	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Ізопропіл	H	3- метилкарбоніла міно феніл	Me	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Ізопропіл	H	4-трифторме тил феніл	Me	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Ізопропіл	H	нафтален-2-іл	Me	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Ізопропіл	H	2-трифтор метил	Me	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Ізопропіл	H	феніл тіофен-3- іл	Me	H	4-гідрокси	H
Ізопропіл	H	шридин-3-іл	Me	H	4-гідрокси	H
Ізопропіл	H	феніл	Me	H	4-гідрокси	H
Ізопропіл	H	2-хлорфеніл	Me	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Ізопропіл	H	нафтален-1-іл	Me	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Ізопропіл	бензил	феніл	H	H	3-ціано	H
Ізопропіл	бензил	феніл	H	H	4-гідрокси	H
Ізопропіл	бензил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Ізопропіл	ізопропіл	феніл	H	H	3-ціано	H
Ізопропіл	ізопропіл	феніл	H	H	4-гідрокси	H
Ізопропіл	ізопропіл	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Ізопропіл	H	4-фторфеніл	Me	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Ізопропіл	H	3,5-біс-трифтор метил феніл	Me	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Ізопропіл	H	2-метил феніл	Me	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Ізопропіл	H	феніл	Me	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
2-Диметиламіно-1-метил- ет-1-ил	H	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Метил	ізобутил	феніл	H	H	3-амінокарбоніл	H
Метил	ізобутил	феніл	H	H	3-ціано	H
Етил	ізопропіл	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Метил	ізопропіл	феніл	H	H	4-гідрокси	H
H	амінокарбоніл фенілметил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
H	3-ціано фенілметил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Метил	ізобутил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
H	бензилокси метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
H	ізобутил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
H	бензил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Ізопропіл	H	феніл	H	H	2,6-диметил-4- амінокарбоніл	H
Метил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-морфолін- 1-ілкарбоніл	H
Метил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-етил амінокарбоніл	H
Метил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-метил амінокарбоніл	H
H	ізопропіл	феніл	H	H	3-амінокарбоніл	H
H	ізопропіл	феніл	H	H	3-ціано	H
H	ізопропіл	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
H	ізопропіл	феніл	H	H	4-гідрокси	H
Метил	метил	феніл	H	H	4-аміносультфоніл	H
Циклогексил	H	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Циклогексил	H	феніл	H	H	4-гідрокси	H
Циклопропіл метил	H	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Циклопропіл метил	H	феніл	H	H	4-гідрокси	H
Ізопропіл	H	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Ізопропіл	H	феніл	H	H	4-гідрокси	H
Метил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4- амінокарбоніл	H

Етил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
Метил	Н	феніл	Н	Н	4-гідрокси	Н
Метил	Н	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
Метил	метил	феніл	Н	Н	4-амінокарбоніл	Н
Метил	метил	бензил	Н	Н	4-гідрокси	Н
Метил	метил	бензил	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
Метил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
Н	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
Метил	метил	феніл	Н	Н	4-гідрокси	Н
Н	метил	феніл	Н	Н	4-гідрокси	Н
Етил	метил	феніл	Н	Н	4-гідрокси	Н
Етил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
Бензил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
Бензил	метил	феніл	Н	Н	4-гідрокси	Н
Ізопропіл	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
Ізопропіл	метил	феніл	Н	Н	4-гідрокси	Н
2-Карбокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
3-Карбокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
2-Бром-4,5-диметокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
2-Карбокси-4,5-диметокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	Н	Н
3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил	Н
Метоксикарбоніл-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил	Н
3,4-Диметокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-імідазол-2-іл	Н
3,4-Диметокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил	Н
3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	метил	4-хлорфеніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н Н
3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	метил	4-фторфеніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	
3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	метил	4-хлорфеніл	Me	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
4-Карбокси-фенілметил	метил	4-хлорфеніл	Me	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	метил	4-хлорфеніл	Cl	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
3-(1Н-тетразол-5-іл)-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
3-Карбокси-4-трифторметокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
Біс-3,4-трифторметокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
3-Карбокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
Хінолін-4-іл метил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
4-Метокси нафтален-1-ілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
4-Трифторметокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
4-Триформетил-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
4-Ізопропілокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
3-Етоксифеніл-метил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
5-Метоксикарбоніл-піридин-2-ілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
5-Карбокси-піридин-2-ілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
6-Карбокси-піридин-3-ілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
6-Метоксикарбоніл-піридин-3-ілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
5-Карбокси-фуран-2-ілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н

21	86053				22	
5-Метоксикарбоніл-фуран-2-ілметил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
3,4-Диметокси-фенілметил	гідрокси метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
Бензил	гідрокси метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	H	H	4-гідрокси	H
3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	H	H	4-гідрокси	H/Me
3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	H	феніл	H	H	4-гідрокси	H
3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	H	феніл	H	H	4-гідрокси	H/Me
3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	H	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
3-Метоксикарбоніл-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	H	H	H	H
3-(1H-тетразол-5-іл)-фенілметил	метил	феніл	H	H	4-амінокарбоніл	H
3-Метоксикарбоніл-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
3-Метоксикарбоніл	метил	феніл	H	H	4-амінокарбоніл	H
3-Карбокси	метил	феніл	H	H	4-амінокарбоніл	H
3-Метоксикарбоніл	H	феніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
3-Карбокси	H	феніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	H	H	4-бензилокси	H/Me
3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	H	H	4-амінокарбоніл	H
3-Карбокси-феніл	метил	4-хлорфеніл	Me	H	4-амінокарбоніл	H
3-Метоксикарбоніл-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	H	H	4-гідрокси	H
5-Метоксикарбоніл-фуран-2-ілметил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
5-Карбокси-фуран-2-ілметил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	метил	3-бромфеніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	метил	4-йодофеніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	метил	2-бромфеніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	метил	4-бромфеніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил	H
3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	метил	4-хлорфеніл	мети л	H	4-гідрокси	H
3-амінокарбоніл-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
3-(Морфолін-4-ілкарбоніл)-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
-3-амінокарбоніл-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	H	H	4-гідрокси	H
3-(Морфолін-4-ілкарбоніл)-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	H	H	4-гідрокси	H
3-(2-Гідроксіет-1-ил-амінокарбоніл)-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
3-(Циклопропіл-амінокарбоніл)-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
3-(Феніл-амінокарбоніл)-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
5-Метоксикарбоніл-фуран-2-іл метил	метил	феніл	H	H	4-амінокарбоніл	H
5-Карбокси-фуран-2-іл метил	метил	феніл	H	H	4-амінокарбоніл	H

3-(Феніл амінокарбоніл)-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
3-(3-карбоксифеніл амінокарбоніл)-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
3-(1H-Тетразол-5-іл)-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
3-(4-Карбоксифеніл амінокарбоніл)-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
3-(2-t-Бутил-тетразол-5-іл)-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
3-Метоксикарбоніл-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Метокси карбоніл
2-Метоксикарбоніл-піридин-4-ілметил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
4-Метоксикарбоніл піридин-2-ілметил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
6-Метоксикарбоніл-піридин-2-ілметил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
3-Метоксикарбоніл-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Метокси карбоніл
2-Карбокси-піридин-4-ілметил	метил	феніл та	H	H	2(6-диметил-4-амінокарбоніл	H
6-Карбокси-піридин-2-іл метил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H

37. Сполука Формули (Ic)



, (Ic)

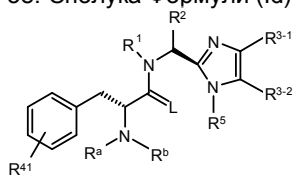
в якій

L являє собою O та R^1 , R^2 , R^{3-1} , R^{3-2} , R^5 , R^a , R^b та R^{41} залежно вибрані з групи, що включає

R^1	R^2	R^{3-1}	R^{3-2}	R^5	R^{41}	R^a/R^b
3,4-Диметокси-фенілметил	бензилокси метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Ізопропіл	гідрокси метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Ізопропіл	метил	4-фторфеніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
2-Фенілетил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
Бензил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
Циклогексил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
Метил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
Метил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
Метил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-етил	H
Метил	метил	феніл	H	H	амінокарбоніл	H
Метил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-метил	H
Метил	метил	феніл	H	H	амінокарбоніл	H
Метил	метил	феніл	H	H	4-амінокарбоніл	H
Метил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
H	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Метил	метил	феніл	H	H	4-гідрокси	H
H	метил	феніл	H	H	4-гідрокси	H
Етил	метил	феніл	H	H	4-гідрокси	H
Етил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Бензил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
Бензил	метил	феніл	H	H	4-гідрокси	H
Ізопропіл	метил	феніл	H	H	4-гідрокси	H
Ізопропіл	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-гідрокси	H
3-Карбокси-феніл метил	метил	4-хлор феніл	Me	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H

3-Карбокси-феніл	метил	4-хлорфеніл-	Me	H	4-амінокарбоніл	H
3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	метил метил	4-хлорфеніл	Me	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
3-Метоксикарбоніл-4-метокси-фенілметил-3		феніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
3-Метоксикарбоніл-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	H	H	4-амінокарбоніл	H
3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	H	H	4-амінокарбоніл	H
3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	метил	4-хлорфеніл	Me	H	4-гідрокси	H
6-Метоксикарбоніл-піридин-2-ілметил	метил	феніл	H	H	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	H
		та				
3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	метил	4-хлорфеніл	H	H	4-амінокарбоніл	H

38. Сполука Формули (Id)



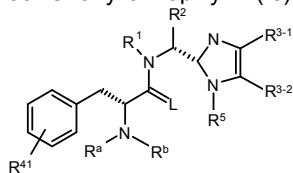
, (Id)

в якій

L являє собою O та R¹, R², R³⁻¹, R³⁻², R⁵, R^a, R^b та R⁴¹ залежно вибрані з групи, що включає:

R ¹	R ²	R ³⁻¹	R ³⁻²	R ⁵	R ⁴¹	R ^a /R ^b
3-Карбокси-4-метоксифеніл метил	метил	феніл	H	H	4-аміно карбоніл	H

39. Сполука Формули (Ie)



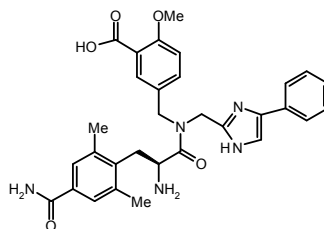
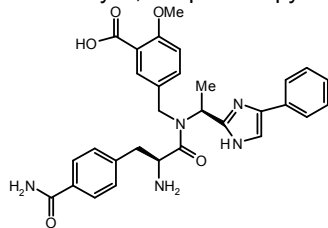
, (Ie)

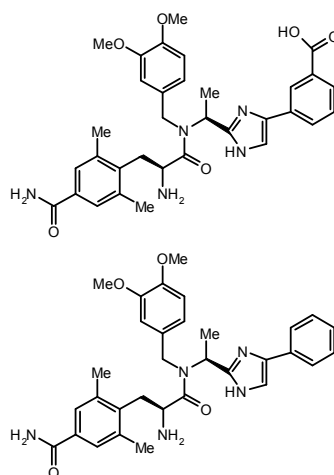
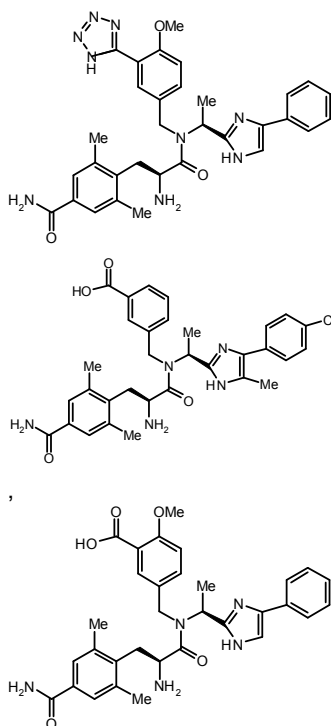
в якій

L являє собою O та R¹, R², R³⁻¹, R³⁻², R⁵, R^a, R^b та R⁴¹ залежно вибрані з групи, що включає:

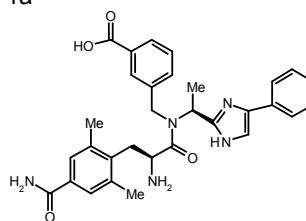
R ¹	R ²	R ³⁻¹	R ³⁻²	R ⁵	R ⁴¹	R ^a /R ^b
3-Метоксикарбоніл-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	H	H	4-аміно карбоніл	H
		та				
3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	H	H	4-аміно карбоніл	H

40. Сполука, вибрана з групи, що включає





та



41. Композиція, яка містить сполуку за п.1 та фармацевтично прийнятний носій.

Даний винахід направлений на нові модулятори опіоїдних рецепторів Формули (I). Винахід, крім того, відноситься до способів одержання таких сполук, фармацевтичних композицій, що їх містять, та їх використання в лікуванні опіоїд-модульованих розладів.

Опіоїдні рецептори були ідентифіковані у середині 1970-х років і були швидко розділені на три підгрупи рецепторів (мю, дельта і капа). Пізніше вихідні три типи рецепторів були далі розділені на підтипи. Відомо також, що сімейство опіоїдних рецепторів є членами надсімейства G-протеїн сполучених рецепторів (GPCR). Фізіологічно найбільш значущим є те, що опіоїдні рецептори знайдені у центральній та периферичній нервовій системі багатьох видів ссавців, включаючи людей, і що модулювання відповідних рецепторів може викликати численні, хоча й різні, біологічні ефекти, як бажані, так і небажані [D.S. Fries, "Analgesics", в Principles of Medicinal Chemistry, 4th ed.; W.O. Foye, T.L. Lemke, and D.A. Williams, Eds.; Williams and Wilkins: Baltimore, Md., 1995; pp.247-269; J.V. Aldrich, "Analgesics", Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5th Edition, Volume 3: Therapeutic Agents, John Wiley & Sons, Inc., 1996. pp.321-441]. Останніми роками у літературі повідомлялося про ймовірність гетеродимеризації опіоїдних рецепторів різних підкласів, із ще невизначеними відповідними фізіологічними реакціями [Pierre J.M. Riviere and Jean-Louis Junien, "Opioid receptors: Targets for new gastrointestinal drug development", Drug Development, 2000, pp.203-238].

Кілька біологічних ефектів, ідентифікованих для опіоїдних модуляторів, привели до розробки багатьох корисних лікарських засобів. Найбільш значущими є багато модуляторів мю-опіоїдних агоністів центральної дії, що продаються як анальгетичні агенти для послаблення болю (напр., морфін), а також мю-агоністи периферичної дії для регулювання моторики (напр., лоперамід). Зараз тривають клінічні дослідження для оцінки медичної застосовності селективних дельта-, мю- та капа-модуляторів, а також сполук, здатних до модуляції комбінацій підтипів рецепторів. Передбачається, що такі дослідження можуть привести до виявлення агентів з новими корисними ефектами або агентів зі зменшеними небажаними побічними ефектами порівняно з відомими зараз агентами (приклади побічних ефектів для морфіну включають запор, пригнічення дихання та схильність до звикання). Зараз проводиться оцінка деяких нових областей застосування селективних чи змішаних опіоїдних модуляторів, пов'язаних із шлунково-кишковим трактом, що включають потенційні засоби для лікування різних діарейних синдромів, розладів моторики (післяопераційна кишкова непрохідність, запор) та вісцерального болю (післяопераційний біль, синдром подразненого кишечника та запальні кишкові розлади) [Pierre J. M. Riviere and Jean-Louis Junien, "Opioid receptors: Targets for new gastrointestinal drug development" Drug Development, 2000, pp.203-238].

Приблизно одночасно з ідентифікацією опіоїдних рецепторів були ідентифіковані

енкефаліни як група ендogenous опіоїдних лігандів [D.S. Fries, "Analgesics", в Principles of Medicinal Chemistry, 4th ed.; W.O. Foye; T.L. Lemke, and D.A. Williams, Eds.; Williams and Wilkins: Baltimore, Md., 1995; pp.247-269]. Шіллер (Schiller) знайшов, що скорочення первинних пентапептидних енкефалінів до спрощених дипептидів дає ряд сполук, які зберігають опіоїдну активність [Schiller, P. WO 96/06855]. Однак, одним з потенційних недоліків, вказаних для таких сполук, є ймовірність властивості їм нестабільності [P.W. Schiller et al., Int. J. Pept. Protein Res. 1993,41(3), pp.313-316].

Останнім часом було розкрито ряд опіоїдних псевдопептидів, які містять гетероароматичні чи гетероаліфатичні ядра, однак повідомляється, що цей ряд має функціональний профіль, що відрізняється від описаного у працях Шіллера [L.H. Lazarus et al., Peptides 2000, 21, pp.1663-1671].

Останнім часом були опубліковані роботи Вентланда та ін. (Wentland et al.), що стосуються морфін-споріднених структур, у яких описане одержання карбоксамідопохідних морфіну та їх аналогів [M.P. Wentland et al., Biorg. Med. Chem. Letters 2001, 11, pp.1717-1721; M.P. Wentland et al., Biorg. Med. Chem. Letters 2001, 11, pp.623-626]. Вентланд знайшов, що заміщення фенольного фрагмента морфін-споріднених структур первинним карбоксамідом приводить до одержання сполук, що мають активність від незмінної до зниженої у 40 разів, у залежності від опіоїдного рецептора та карбоксаміду. Було також знайдено, що будь-які додаткові N-заміщення на карбоксаміді істотно зменшують бажану активність зв'язування.

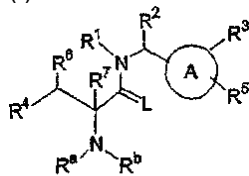
Сполуки за даним винаходом не були розкриті раніше, і вважається, що вони мають переваги над спорідненими сполуками завдяки поліпшеному фармакологічному профілю.

Очікується, що модулятори, агоністи чи антагоністи опіоїдного рецептора є корисними для лікування та профілактики різних хворобливих станів у ссавців, наприклад, болю та шлунково-кишкових розладів, таких як діарейні синдроми, розлади моторики, включаючи післяопераційну непрохідність кишечника та запор, і вісцеральний біль, включаючи післяопераційний біль, синдром подразненого кишечника та запальні розлади кишечника.

Метою даного винаходу є створення модуляторів опіоїдних рецепторів. Іншою метою винаходу є створення агоністів опіоїдних рецепторів та антагоністів опіоїдних рецепторів. Метою даного винаходу є створення лігандів опіоїдних рецепторів, які є селективними по відношенню до кожного типу опіоїдних рецепторів, мію, дельта та капа. Ще іншою метою даного винаходу є створення лігандів опіоїдних рецепторів, які модулюють два чи три типи опіоїдних рецепторів, мію, дельта та капа, одночасно. Метою винаходу є створення певних сполук за винаходом, що є придатними як проміжні сполуки при одержанні нових модуляторів опіоїдних рецепторів. Метою винаходу є також забезпечення способу лікування чи поліпшення стану, опосередкованого опіоїдним рецептором.

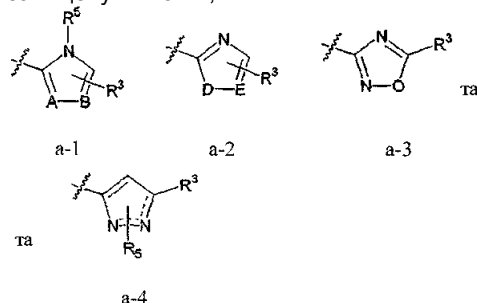
Також метою винаходу є створення корисної фармацевтичної композиції, що містить сполуку за даним винаходом, придатну для використання як модулятор опіоїдного рецептора.

Даний винахід відноситься до сполук Формули (I)



аміно, C_{1-6} алкіламіно, $(C_{1-6} \text{алкіл})_2$ аміно або арилом;

А вибраний з групи, що включає арил, кільцеву систему а-1, а-2, а-3 та а-4, необов'язково заміщену R^5 ;



де
А-В вибраний з групи, що включає N-C, C-N, N-N та C-C;

D-E вибраний з групи, що включає O-C, S-C та O-N;

R^3 являє собою від одного до двох замісників, незалежно вибраних з групи, що включає C_{1-6} алкіл, арил, арил(C_{1-6})алкіл, арил(C_{2-6})алкеніл, арил(C_{2-6})алкініл, гетероарил, гетероарил(C_{1-6})алкіл, гетероарил(C_{2-6})алкеніл, гетероарил(C_{2-6})алкініл, аміно, C_{1-6} алкіламіно, $(C_{1-6} \text{алкіл})_2$ аміно, ариламіно, гетероариламіно, арилокси, гетероарилокси та галоген;

де арильна та гетероарильна частина в R^3 необов'язково заміщена від одного до п'яти замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає C_{1-6} алкіл, гідроксі(C_{1-6})алкіл, C_{1-6} алкокси, арил(C_{1-6})алкіл, арил(C_{1-6})алкокси, арил, арилокси, гетероарил(C_{1-6})алкіл, гетероарил(C_{1-6})алкокси, гетероарил, гетероарилокси, ариламіно, гетероариламіно, аміно, C_{1-6} алкіламіно, $(C_{1-6} \text{алкіл})_2$ аміно, карбокси(C_{1-6})алкіламіно, карбокси, C_{1-6} алкілкарбоніл, C_{1-6} алкоксикарбоніл, C_{1-6} алкілкарбоніламіно, амінокарбоніл, C_{1-6} алкіламінокарбоніл, $(C_{1-6} \text{алкіл})_2$ амінокарбоніл, карбокси(C_{1-6})алкіламінокарбоніл, ціано, галоген, трифторметил, трифторметокси, гідрокси, C_{1-6} алкілсульфоніл, C_{1-6} алкілсульфоніламіно, $-C(O)-NH-CH(-R^c)-C(O)-NH_2$ та C_{1-6} алкіл;

де C_{1-6} алкіл в R^3 необов'язково заміщений замісником, вибраним з групи, що включає гідрокси, карбокси, C_{1-4} алкоксикарбоніл, аміно, C_{1-6} алкіламіно ($C_{1-6} \text{алкіл})_2$ аміно, амінокарбоніл, (C_{1-4}) алкіламінокарбоніл, ді(C_{1-4})алкіламінокарбоніл, арил, гетероарил, ариламіно, гетероариламіно, арилокси, гетероарилокси, арил(C_{1-4})алкокси та гетероарил(C_{1-4})алкокси;

R^c вибраний з групи, що включає водень, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкілкарбоніл, C_{1-6} алкоксикарбоніл, C_{1-6} алкілкарбоніламіно, арил(C_{1-6})алкіл, гетероарил(C_{1-6})алкіл, арил та гетероарил;

R^4 являє собою арил або гетероарил; де R^4 необов'язково заміщений від одного до п'яти замісниками, незалежно вибраними з групи R^{41} ; де R^{41} являє собою (C_{1-6}) алкіл, (C_{1-6}) алкокси, арил(C_{1-6})алкокси, арил(C_{1-6})алкілкарбонілокси, гетероарил(C_{1-6})алкілкарбонілокси, гетероарил, гідрокси, галоген, аміносальфоніл, форміламіно, амінокарбоніл, C_{1-6} алкіламінокарбоніл, $(C_{1-6} \text{алкіл})_2$ амінокарбоніл, гетероциклікарбоніл, карбокси або ціано; та де C_{1-6} алкіл необов'язково заміщений аміно, C_{1-6} алкіламіно або $(C_{1-6} \text{алкіл})_2$ аміно; та де арильна частина в арил(C_{1-6})алкілкарбонілокси необов'язково заміщена від одного до чотирьох замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає (C_{1-6}) алкіл, (C_{1-6}) алкокси, галоген, ціано, аміно та гідрокси;

R^5 являє собою замісник на атомі азоту, що включений в кільце А, вибраний з групи, що включає водень, C_{1-6} алкіл та арил;

R^6 вибраний з групи, що включає водень та C_{1-6} алкіл;

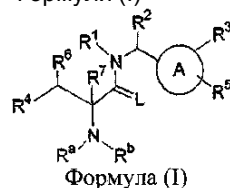
R^7 вибраний з групи, що включає водень та C_{1-6} алкіл;

R^a та R^b являють собою замісники, незалежно вибрані з групи, що включає водень та C_{1-6} алкіл; або коли R^a та R^b є відмінними від водню, R^a та R^b , необов'язково взяті разом з азотом, до якого вони обидва приєднані, утворюють п'яти-восьми членне моноциклічне кільце;

L вибраний з групи, що включає O, S та N(R^d); де R^d являє собою водень, C_{1-6} алкіл або арил;

та їх фармацевтично прийнятних енантіомерів, діастереомерів, рацематів та солей.

Даний винахід також відноситься до сполук Формули (I)



Формула (I)

де:

R^1 вибраний з групи, що включає водень, C_{1-6} алкіл, циклоалкіл, гетероциклі, арил(C_{1-6})алкіл та гетероарил(C_{1-6})алкіл; де, коли R^1 являє собою феніл(C_{1-6})алкіл, феніл необов'язково конденсований з гетероциклілом або циклоалкілом;

де, коли R^1 являє собою C_{1-2} алкіл, зазначений C_{1-2} алкіл необов'язково заміщений від одного до двох замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає C_{1-6} алкокси, арил, циклоалкіл, гетероциклі, гідрокси, ціано, аміно, C_{1-6} алкіламіно, $(C_{1-6} \text{алкіл})_2$ аміно, трифторметил та карбокси;

та крім того, де, коли R^1 являє собою C_{3-6} алкіл, зазначений C_{3-6} алкіл необов'язково заміщений від одного до трьох замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає C_{1-6} алкокси, арил, циклоалкіл, гетероциклі, гідрокси, ціано, аміно, C_{1-6} алкіламіно, $(C_{1-6} \text{алкіл})_2$ аміно, трифторметил та карбокси;

де циклоалкіл та гетероциклі C_{1-2} алкілу та C_{3-6} алкілу необов'язково заміщені від одного до двох замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає C_{1-6} алкіл, гідроксі(C_{1-6})алкіл, C_{1-6} алкокси, гідрокси, ціано, аміно, C_{1-6} алкіламіно, $(C_{1-6} \text{алкіл})_2$ аміно, трифторметил, карбокси, арил(C_{1-6})алкоксикарбоніл, C_{1-6} алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, C_{1-6} алкіламінокарбоніл, $(C_{1-6} \text{алкіл})_2$ амінокарбоніл та аміносальфоніл;

крім того, де циклоалкіл та гетероциклілі в R^1 необов'язково заміщені від одного до двох замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає C_{1-6} алкіл, гідроксі(C_{1-6})алкіл, C_{1-6} алкокси, гідрокси, ціано, аміно, C_{1-6} алкіламіно, (C_{1-6} алкіл)₂аміно, трифторметил, карбокси, арил(C_{1-6})алкоксикарбоніл, C_{1-6} алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, C_{1-6} алкіламінокарбоніл, (C_{1-6} алкіл)₂амінокарбоніл та аminosульфоніл;

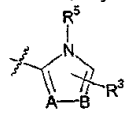
крім того, де арильна та гетероарильна частина R^1 замісників арил(C_{1-6})алкіл та гетероарил(C_{1-6})алкіл необов'язково заміщена від одного до трьох замісниками R^{11} , незалежно вибраними з групи, що включає C_{1-6} алкіл; гідроксі(C_{1-6})алкіл; C_{1-6} алкокси; C_{6-10} арил(C_{1-6})алкіл; C_{6-10} арил(C_{1-6})алкокси; C_{6-10} арил; гетероарил, необов'язково заміщений від одного до двох замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкокси та карбокси; циклоалкіл; гетероциклілі; C_{6-10} арилокси; гетероарилокси; циклоалкілокси; гетероциклілокси; аміно; C_{1-6} алкіламіно; (C_{1-6} алкіл)₂аміно; C_{3-6} циклоалкіламінокарбоніл; гідроксі(C_{1-6})алкіламінокарбоніл; C_{6-10} ариламінокарбоніл, де C_{6-10} арил необов'язково заміщений карбокси або C_{1-4} алкоксикарбонілом; гетероциклілкарбоніл; карбокси; C_{1-6} алкілкарбонілокси; C_{1-6} алкоксикарбоніл; C_{1-6} алкілкарбоніл; C_{1-6} алкілкарбоніламіно; амінокарбоніл; C_{1-6} алкіламінокарбоніл; (C_{1-6} алкіл)₂амінокарбоніл; ціано; галоген; трифторметил; трифторметокси та гідрокси;

за умови, що не більше, ніж один замісник R^{11} вибраний з групи, що включає C_{6-10} арил(C_{1-6})алкіл; C_{6-10} арил(C_{1-6})алкокси; C_{6-10} арил; гетероарил, необов'язково заміщений від одного до двох замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкокси та карбокси; циклоалкіл; гетероциклілі; C_{6-10} арилокси; гетероарилокси; циклоалкілокси; C_{6-10} ариламінокарбоніл, гетероциклілкарбоніл та гетероциклілокси;

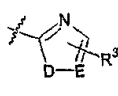
R^2 являє собою водень, C_{1-8} алкіл, гідроксі(C_{1-8})алкіл, C_{6-10} арил(C_{1-6})алкокси(C_{1-6})алкіл або C_{6-10} арил(C_{1-8})алкіл;

де C_{6-10} арильна група в замісниках R^2 , що містять C_{6-10} арил, необов'язково заміщена від одного до двох замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкокси, гідрокси, аміно, C_{1-6} алкіламіно, (C_{1-6} алкіл)₂аміно, амінокарбоніл, C_{1-6} алкіламінокарбоніл, (C_{1-6} алкіл)₂амінокарбоніл, ціано, фтор, хлор, бром, трифторметил та трифторметокси; та де C_{1-6} алкільні та C_{1-6} алкокси замісники арилу необов'язково заміщені гідрокси, аміно, C_{1-6} алкіламіно, (C_{1-6} алкіл)₂аміно або C_{1-6} арилом;

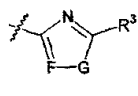
А вибраний з групи, що включає арил, кільцеву систему а-1, а-2, а-3 та а-4, необов'язково заміщену R^3 та R^5 ;



a-1

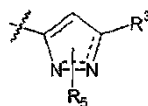


a-2



a-3

та



a-4

де

A-B вибраний з групи, що включає N-C, C-N, N-N та C-C;

D-E вибраний з групи, що включає O-C, S-C та O-N;

F-G вибраний з групи, що включає N-O та C-O;

R^3 являє собою від одного до двох замісників, незалежно вибраних з групи, що включає C_{1-6} алкіл, арил, арил(C_{1-6})алкіл, арил(C_{2-6})алкеніл, арил(C_{2-6})алкініл, гетероарил, гетероарил(C_{1-6})алкіл, гетероарил(C_{2-6})алкеніл, гетероарил(C_{2-6})алкініл, аміно, C_{1-6} алкіламіно, (C_{1-6} алкіл)₂аміно, ариламіно, гетероариламіно, арилокси, гетероарилокси, трифторметил та галоген;

де арил, гетероарил та арил і гетероарил в арил(C_{1-6})алкілі, арил(C_{2-6})алкенілі, арил(C_{2-6})алкінілі, гетероарил(C_{1-6})алкілі, гетероарил(C_{2-6})алкенілі, гетероарил(C_{1-6})алкінілі, ариламіно, гетероариламіно, арилокси та гетероарилокси необов'язково заміщені від одного до п'яти фтор замісниками або від одного до трьох замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає C_{1-6} алкіл, гідроксі(C_{1-6})алкіл, C_{1-6} алкокси, C_{6-10} арил(C_{1-6})алкіл, C_{6-10} арил(C_{1-6})алкокси, C_{6-10} арил, C_{6-10} арилокси, гетероарил(C_{1-6})алкіл, гетероарил(C_{1-6})алкокси, гетероарил, гетероарилокси, C_{6-10} ариламіно, гетероариламіно, аміно, C_{1-6} алкіламіно, (C_{1-6} алкіл)₂аміно, карбокси(C_{1-6})алкіламіно, карбокси, C_{1-6} алкілкарбоніл, C_{1-6} алкоксикарбоніл, C_{1-6} алкілкарбоніламіно, амінокарбоніл, C_{1-6} алкіламінокарбоніл, (C_{1-6} алкіл)₂амінокарбоніл, карбокси(C_{1-6})алкіламінокарбоніл, ціано, галоген, трифторметил, трифторметокси, гідрокси, C_{1-6} алкілсульфоніл та C_{1-6} алкілсульфоніламіно; за умови, що не більше, ніж один такий замісник на арильний або гетероарильний частині R^3 вибраний з групи, що включає C_{6-10} арил(C_{1-6})алкіл, C_{6-10} арил(C_{1-6})алкокси, C_{6-10} арил, C_{6-10} арилокси, гетероарил(C_{1-6})алкіл, гетероарил(C_{1-6})алкокси, гетероарил, гетероарилокси, C_{6-10} ариламіно та гетероариламіно;

та де C_{1-6} алкіл та C_{1-6} алкіл в арил(C_{1-6})алкілі та гетероарил(C_{1-6})алкілі необов'язково заміщений замісником, вибраним з групи, що включає гідрокси, карбокси, C_{1-4} алкоксикарбоніл, аміно, C_{1-6} алкіламіно, (C_{1-6} алкіл)₂аміно, амінокарбоніл, (C_{1-4})алкіл амінокарбоніл, ді(C_{1-4})алкіламінокарбоніл, арил, гетероарил, ариламіно, гетероариламіно, арилокси, гетероарилокси, арил(C_{1-4})алкокси та гетероарил(C_{1-4})алкокси;

R^4 являє собою C_{6-10} арил або гетероарил, вибраний з групи, що включає фурил, тієніл, піроліл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піразоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, індоліл, ізоіндоліл, індолініл, бензофурил, бензотієніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, бензоксазоліл, хінолінініл, хінолініл, ізохінолініл та хіназолініл;

де R^4 необов'язково заміщений від одного до трьох замісниками R^{41} , незалежно вибраними з групи, що включає (C_{1-6}) алкіл, необов'язково заміщений аміно, C_{1-6} алкіламіно або (C_{1-6}) алкіл₂аміно; (C_{1-6}) алкокси; феніл (C_{1-6}) алкокси; феніл (C_{1-6}) алкілкарбонілокси, де C_{1-6} алкіл необов'язково заміщений аміно; не конденсований 5-членний гетероарил (C_{1-6}) алкілкарбонілокси; не конденсований 5-членний гетероарил: гідрокси; галоген; аміноссульфоніл; форміламіно; амінокарбоніл; C_{1-6} алкіламінокарбоніл, де C_{1-6} алкіл необов'язково заміщений аміно, C_{1-6} алкіламіно або (C_{1-6}) алкіл₂аміно; (C_{1-6}) алкіл₂амінокарбоніл, де кожний C_{1-6} алкіл необов'язково заміщений аміно, C_{1-6} алкіламіно або (C_{1-6}) алкіл₂аміно; гетероциклілкарбоніл, де гетероцикліл являє собою 5-7 членне кільце, що містить азот, та зазначений гетероцикліл приєднаний до карбонільного вуглецю через атом азоту; карбокси або ціано"; та де фенільна частина в феніл (C_{1-6}) алкілкарбонілокси необов'язково заміщена (C_{1-6}) алкілом, (C_{1-6}) алкокси, галогеном, ціано, аміно або гідрокси;

за умови, що не більше, ніж один R^{41} являє собою (C_{1-6}) алкіл, заміщений C_{1-6} алкіламіно або (C_{1-6}) алкіл₂аміно; аміноссульфоніл; форміламіно; амінокарбоніл; C_{1-6} алкіл амінокарбоніл; (C_{1-6}) алкіл₂амінокарбоніл; гетероциклілкарбоніл; гідрокси; карбокси або замісник, що містить феніл або гетероарил;

R^5 являє собою замісник на атомі азоту в кільці A, вибраний з групи, що включає водень та C_{1-4} алкіл;

R^6 являє собою водень або C_{1-6} алкіл;

R^7 являє собою водень або C_{1-6} алкіл;

R^a іа R^b незалежно вибрані з групи, що включає водень, C_{1-6} алкіл та C_{1-6} алкоксикарбоніл; альтернативно, коли R^a та R^b , кожний, є відмінними від водню, R^a та R^b , необов'язково взяті разом з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, утворюють п'яти - восьми членне моноциклічне кільце;

L вибраний з групи, що включає O, S та $N(R^d)$. де R^d являє собою водень або C_{1-6} алкіл;

та їх фармацевтично прийнятних енантіомерів, діастереомерів, рацематів та солей.

Ілюстрацією винаходу є фармацевтично прийнятний носій та будь-яка зі сполук, описаних вище.

Даний винахід також відноситься до способів одержання сполук за винаходом Формули (I) та їх фармацевтичних композицій та лікарських засобів.

Даний винахід, крім того, відноситься до способів лікування опіоїд-модульованих розладів, таких як біль та шлунково-кишкові розлади. Вважають, що сполуки за даним винаходом мають переваги над спорідненими сполуками завдяки забезпеченню поліпшених фармакологічних профілів. Подальші специфічні втілення переважних сполук забезпечені далі.

На Фіг.1 наведено схему протоколу для визначення вісцеральної гіпералгезії в щурах.

На Фіг.2 та Фіг.3, кожній, наведено вплив в щурі Спол. 18 на гіпералгезійну реакцію на колоректальне здуття після зимозану.

Втілення даного винаходу включають такі сполуки, в яких

R^1 вибраний з групи, що включає водень, C_{1-6} алкіл, арил (C_{1-4}) алкіл та гетероарил (C_{1-4}) алкіл;

де арильна та гетероарильна частина в арил (C_{1-4}) алкілі та гетероарил (C_{1-4}) алкілі необов'язково заміщена від одного до трьох замісниками R^{11} , незалежно вибраними з групи, що включає C_{1-6} алкокси; гетероарил, необов'язково заміщений від одного до двох замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкокси та карбокси; карбокси; C_{1-4} алкоксикарбоніл; C_{1-4} алкоксикарбонілокси; амінокарбоніл; C_{1-4} алкіламінокарбоніл; C_{3-6} циклоалкіламінокарбоніл; гідроксі (C_{1-6}) алкіламінокарбоніл; C_{6-10} ариламінокарбоніл, де C_{6-10} арил необов'язково заміщений карбокси або C_{1-4} алкоксикарбонілом; гетероциклілкарбоніл; ціано; галоген; трифторметокси або гідрокси; за умови, що не більше, ніж один R^{11} являє собою гетероарил (необов'язково заміщений від одного до двох C_{1-4} алкільними замісниками); C_{6-10} ариламінокарбоніл, де C_{6-10} арил необов'язково заміщений карбокси або C_{1-4} алкоксикарбонілом; або гетероциклілкарбоніл.

Втілення даного винаходу включають такі сполуки, в яких R^1 вибраний з групи, що включає C_{6-10} арил (C_{1-4}) алкіл, піридиніл (C_{1-4}) алкіл та фураніл (C_{1-4}) алкіл; де C_{6-10} арил, піридиніл та фураніл необов'язково заміщені від одного до трьох замісниками R^{11} , незалежно вибраними з групи, що включає C_{1-3} алкокси; тетразоліл; карбокси; C_{1-4} алкоксикарбоніл; амінокарбоніл; C_{1-4} алкіламінокарбоніл; C_{3-6} циклоалкіламінокарбоніл; гідроксі (C_{1-4}) алкіламінокарбоніл; C_{6-10} ариламінокарбоніл, де C_{6-10} арил необов'язково заміщений карбокси або C_{1-4} алкоксикарбонілом; морфолін-4-ілкарбоніл; ціано; галоген та трифторметокси; за умови, що не більше, ніж один R^{11} являє собою C_{6-10} ариламінокарбоніл.

Втілення даного винаходу включають такі сполуки, в яких R^1 вибраний з групи, що включає феніл (C_{1-3}) алкіл, піридиніл (C_{1-3}) алкіл та фураніл (C_{1-3}) алкіл; де феніл, піридиніл та фураніл необов'язково заміщені від одного до трьох замісниками R^{11} , незалежно вибраними з групи, що включає C_{1-3} алкокси; тетразоліл, C_{3-6} циклоалкіламінокарбоніл; гідроксі (C_{1-4}) алкіламінокарбоніл; C_{6-10} ариламінокарбоніл, де C_{6-10} арил необов'язково заміщений карбокси або C_{1-4} алкоксикарбонілом; морфолін-4-ілкарбоніл; хлор; фтор; трифторметокси; C_{1-4} алкоксикарбоніл та карбокси; за умови, що не більше, ніж один R^{11} являє собою C_{6-10} ариламінокарбоніл.

Втілення даного винаходу включають такі сполуки, в яких R^1 являє собою фенілметил, піридинілметил або фуранілметил; де феніл, піридиніл та фураніл необов'язково заміщені від одного до трьох замісниками R^{11} , незалежно вибраними з групи, що включає метокси; тетразоліл; циклопропіламінокарбоніл; (2-гідроксіет-1-ил)амінокарбоніл; метоксикарбоніл; феніламінокарбоніл, де феніл необов'язково заміщений карбокси; морфолін-4-ілкарбоніл та

карбокси; за умови, що не більше, ніж один R^{11} являє собою феніламінокарбоніл.

Втілення даного винаходу включають такі сполуки, в яких R^2 являє собою замісник, вибраний з групи, що включає водень, C_{1-4} алкіл, гідроксі(C_{1-4})алкіл та феніл(C_{1-6})алкокси(C_{1-4})алкіл; де зазначений феніл необов'язково заміщений від одного до двох замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкокси, гідрокси, ціано, фтор, хлор, бром, трифторметил та трифторметокси.

Втілення даного винаходу включають такі сполуки, в яких R^2 вибраний з групи, що включає водень та C_{1-4} алкіл.

Втілення даного винаходу включають такі сполуки, в яких R^2 являє собою водень або метил.

Втілення даного винаходу включають такі сполуки, в яких кільце А являє собою а-1.

Втілення даного винаходу включають такі сполуки, в яких А-В в кільці а-1 вибраний з групи, що включає N-C та O-N.

Втілення даного винаходу включають такі сполуки, в яких А-В в кільці а-1 являє собою N-C.

Втілення даного винаходу включають такі сполуки, в яких R^3 являє собою від одного до двох замісників, незалежно вибраних з групи, що включає C_{1-6} алкіл, галоген та арил; де арил необов'язково заміщений від одного до трьох замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає галоген, карбокси, амінокарбоніл, C_{1-3} алкілсульфоніламіно, ціано, гідрокси, аміно, C_{1-3} алкіламіно та (C_{1-3} алкіл)₂аміно.

Втілення даного винаходу включають такі сполуки, в яких R^3 являє собою від одного до двох замісників, незалежно вибраних з групи, що включає C_{1-3} алкіл, бром та феніл; де феніл необов'язково заміщений від одного до трьох замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає хлор, фтор, йод, карбокси, амінокарбоніл та ціано.

Втілення даного винаходу включають такі сполуки, в яких R^3 являє собою від одного до двох замісників, незалежно вибраних з групи, що включає метил та феніл; де феніл необов'язково заміщений від одного до трьох замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає хлор та карбокси.

Втілення даного винаходу включають такі сполуки, в яких, принаймні, один замісник R^3 являє собою феніл.

Втілення даного винаходу включають такі сполуки, в яких R^3 являє собою замісник, вибраний з групи, що включає метил та феніл, необов'язково заміщений від одного до двох замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає хлор та карбокси.

Втілення даного винаходу включають такі сполуки, в яких R^4 являє собою C_{6-10} арил, необов'язково заміщений від одного до трьох замісниками R^{41} , незалежно вибраними з групи, що включає (C_{1-3})алкіл, (C_{1-6})алкокси, феніл(C_{1-6})алкокси; гідрокси; галоген; форміламіно; амінокарбоніл; C_{1-6} алкіламінокарбоніл; (C_{1-6} алкіл)₂амінокарбоніл; гетероциклікарбоніл, де гетероцикліл являє собою 5-7 членне кільце, що

містить азот, та зазначений гетероцикліл приєднаний до карбонільного вуглецю через атом азоту; карбокси та ціано; за умови, що не більше, ніж один замісник R^{41} являє собою форміламіно, амінокарбоніл, C_{1-6} алкіламінокарбоніл (C_{1-6} алкіл)₂амінокарбоніл, гетероциклікарбоніл, гідрокси, карбокси або замісник, що містить феніл.

Втілення даного винаходу включають такі сполуки, в яких R^4 являє собою феніл, заміщений від одного до трьох замісниками R^{41} , незалежно вибраними з групи, що включає (C_{1-3})алкіл, (C_{1-3})алкокси, феніл(C_{1-3})алкокси, гідрокси, C_{1-6} алкіламінокарбоніл

15

та амінокарбоніл; за умови, що не більше, ніж один замісник R^{41} являє собою амінокарбоніл, C_{1-6} алкіламінокарбоніл, гідрокси або замісник, що містить феніл.

Втілення даного винаходу включають такі сполуки, в яких R^4 являє собою феніл, заміщений в 4 положенні гідрокси, C_{1-3} алкіламінокарбонілом або амінокарбонілом, та необов'язково заміщений від одного до двох замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає метил, метокси та бензилокси.

Втілення даного винаходу включають такі сполуки, в яких R^4 являє собою феніл, заміщений в 4 положенні гідрокси, C_{1-3} алкіламінокарбонілом або амінокарбонілом, та необов'язково заміщений від одного до двох метильними замісниками.

Втілення даного винаходу включають такі сполуки, в яких R^4 являє собою феніл, заміщений в 4 положенні гідрокси, C_{1-3} алкіламінокарбонілом або амінокарбонілом, та заміщений в 2 та 6 положеннях метильними замісниками.

Втілення даного винаходу включають такі сполуки, в яких R^5 являє собою водень або метил.

Втілення даного винаходу включають такі сполуки, в яких R^5 являє собою водень.

Втілення даного винаходу включають такі сполуки, в яких R^6 являє собою водень або метил.

Втілення даного винаходу включають такі сполуки, в яких R^6 являє собою водень.

Втілення даного винаходу включають такі сполуки, в яких R^7 являє собою водень або метил.

Втілення даного винаходу включають такі сполуки, в яких R^7 являє собою водень.

Втілення даного винаходу включають такі сполуки, в яких R^a та R^b незалежно вибрані з групи, що включає водень та C_{1-3} алкіл; або коли R^a та R^b , кожний, є відмінними від водню або C_{1-6} алкоксикарбонілу, R^a та R^b , необов'язково взяті разом з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, утворюють п'яти-семи членне моноциклічне кільце.

Втілення даного винаходу включають такі сполуки, в яких R^a та R^b незалежно являють собою водень або метил.

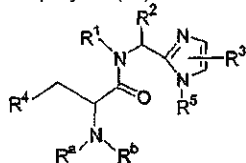
Втілення даного винаходу включають такі сполуки, в яких R^a та R^b , кожний, являє собою водень.

Втілення даного винаходу включають такі сполуки, в яких L являє собою O.

Втілення даного винаходу включають такі сполуки, які присутні в їх RR, SS, RS або SR конфігурації.

Втілення даного винаходу включають такі сполуки, які присутні в їх S,S конфігурації.

Аспект даного винаходу включає сполуки Формули (Ia):



Формула (Ia)

де:

R¹ вибраний з групи, що включає водень, C₁₋₆алкіл, арил(C₁₋₄)алкіл та гетероарил(C₁₋₄)алкіл;

де арильна та гетероарильна частина в арил(C₁₋₄)алкілі та гетероарил(C₁₋₄)алкілі необов'язково заміщена від одного до трьох замісниками R¹¹, незалежно вибраними з групи, що включає C₁₋₆алкокси; гетероарил, необов'язково заміщений від одного до двох замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає C₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкокси та карбокси; карбокси; C₁₋₄алкоксикарбонілокси; C₁₋₄алкоксикарбоніл; амінокарбоніл; C₁₋₄алкіламінокарбоніл; C₃₋₆циклоалкіламінокарбоніл; гідроксі(C₁₋₆)алкіламінокарбоніл; C₆₋₁₀ариламінокарбоніл, де C₆₋₁₀арил необов'язково заміщений карбокси або C₁₋₄алкоксикарбонілом; гетероциклікарбоніл; ціано; галоген; трифторметокси та гідрокси; за умови, що не більше, ніж один R¹¹ являє собою гетероарил (необов'язково заміщений від одного до двох C₁₋₄алкільними замісниками); C₆₋₁₀ариламінокарбоніл, де C₆₋₁₀арил необов'язково заміщений карбокси або C₁₋₄алкоксикарбонілом; або гетероциклікарбоніл;

R² вибраний з групи, що включає водень, C₁₋₄алкіл, гідро ксі(C₁₋₄)алкіл та феніл(C₁₋₆)алкокси(C₁₋₄)алкіл; де зазначений феніл необов'язково заміщений від одного до двох замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає C₁₋₃алкіл, C₁₋₃алкокси, гідрокси, ціано, фтор, хлор, бром, трифторметил та трифторметокси;

R³ являє собою від одного до двох замісників, незалежно вибраних з групи, що включає C₁₋₆алкіл, галоген та арил; де арил необов'язково заміщений від одного до трьох замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає галоген, карбокси, амінокарбоніл, C₁₋₃алкілсульфоніламіно, ціано, гідрокси, аміно, C₁₋₃алкіламіно та (C₁₋₃алкіл)₂аміно;

R⁴ являє собою C₆₋₁₀арил, необов'язково заміщений від одного до трьох замісниками R⁴¹, незалежно вибраними з групи, що включає (C₁₋₃)алкіл, (C₁₋₆)алкокси, феніл(C₁₋₆)алкокси; гідрокси; галоген; форміламіно; амінокарбоніл; C₁₋₆алкіламінокарбоніл; (C₁₋₆алкіл)₂амінокарбоніл; гетероциклікарбоніл, де гетероциклі являє собою 5-7 членне кільце, що містить азот, та зазначений гетероцикліл приєднаний до карбонільного вуглецю через атом азоту; карбокси та ціано;

за умови, що не більше, ніж один замісник R⁴¹ являє собою форміламіно, амінокарбоніл, C₁₋₆алкіламінокарбоніл, (C₁₋₆алкіл)₂амінокарбоніл, гетероциклікарбоніл, гідрокси, карбокси або замісник, що містить феніл;

R⁵ являє собою водень або метил;

R^a та R^b незалежно являють собою водень або C₁₋₃алкіл; або коли R^a та R^b, кожний, є відмінними від водню, R^a та R^b, необов'язково взяті разом з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, утворюють п'яти - семи членне моноциклічне кільце;

та їх фармацевтично прийнятні енантіомери, діастереомери, рацемати та солі.

Інший аспект даного винаходу відноситься до сполуки Формули (Ia), де:

R¹ вибраний з групи, що включає C₆₋₁₀арил(C₁₋₄)алкіл, піридиніл(C₁₋₄)алкіл та фураніл(C₁₋₄)алкіл; де C₆₋₁₀арил, піридиніл та фураніл необов'язково заміщені від одного до трьох замісниками R¹¹, незалежно вибраними з групи, що включає C₁₋₃алкокси: тетразоліл; карбокси; C₁₋₃алкоксикарбоніл; амінокарбоніл; C₁₋₄алкіламінокарбоніл; C₁₋₃алкіламінокарбоніл; C₃₋₆циклоалкіламінокарбоніл; гідроксі(C₁₋₄)алкіламінокарбоніл; C₆₋₁₀арил амінокарбоніл, де C₆₋₁₀арил необов'язково заміщений карбокси або C₁₋₄алкоксикарбонілом; морфолін-4-ілкарбоніл; ціано; галоген та трифторметокси; за умови, що не більше, ніж один R¹¹ являє собою C₆₋₁₀ариламінокарбоніл;

R являє собою водень або C₁₋₄алкіл;

R³ являє собою від одного до двох замісників, незалежно вибраних з групи, що включає C₁₋₃алкіл, бром та феніл; де феніл необов'язково заміщений від одного до трьох замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає хлор, фтор, карбокси, амінокарбоніл та ціано;

R⁴ являє собою феніл, заміщений від одного до трьох замісниками R⁴¹, незалежно вибраними з групи, що включає (C₁₋₃)алкіл, (C₁₋₃алкокси, феніл(C₁₋₃)алкокси, гідрокси, C₁₋₆алкіламінокарбоніл та амінокарбоніл; за умови, що не більше, ніж один R⁴¹ являє собою амінокарбоніл, C₁₋₆алкіламінокарбоніл, гідрокси або замісник, що містить феніл;

R⁵ являє собою водень;

R^a та R^b незалежно являють собою водень або метил;

та її фармацевтично прийнятних енантіомерів, діастереомерів, рацематів та солей.

Інший аспект даного винаходу відноситься до сполуки Формули (Ia), де:

R¹ вибраний з групи, що включає феніл(C₁₋₃)алкіл, піридиніл(C₁₋₃)алкіл та фураніл(C₁₋₃)алкіл; де феніл, піридиніл та фураніл необов'язково заміщені від одного до трьох замісниками R¹¹, незалежно вибраними з групи, що включає C₁₋₃алкокси; тетразоліл, C₃₋₆циклоалкіламінокарбоніл; гідроксі(C₁₋₄)алкіламінокарбоніл; C₆₋₁₀ариламінокарбоніл, де C₆₋₁₀арил необов'язково заміщений карбокси або C₁₋₄алкоксикарбонілом; морфолін-4-ілкарбоніл; хлор; фтор; трифторметокси та карбокси;

R² являє собою водень або метил;

R^3 являє собою від одного до двох замісників, незалежно вибраних з групи, що включає метил та феніл; де феніл необов'язково заміщений від одного до трьох замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає хлор та карбокси;

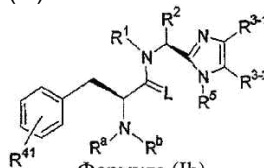
R^4 являє собою феніл, заміщений в 4 положенні гідрокси, C_{1-3} -алкіламінокарбонілом або амінокарбонілом, та необов'язково заміщений від одного до двох замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає метил, метокси та бензилокси;

R^5 являє собою водень;

R^a та R^b , кожний, являє собою водень;

та її фармацевтично прийнятних енантіомерів, діастереомерів, рацематів та солей.

Інше втілення відноситься до сполук Формули (Ib):



Формула (Ib)

де в одному втіленні даного винаходу змінні є такими, як попередньо визначено. В іншому втіленні даного винаходу L являє собою кисень та R^1 , R^2 , R^{3-1} , R^{3-2} , R^5 , R^a , R^b та R^{41} залежно вибрані з групи, що включає:

Таблиця I

Спол	R^1	R^2	R^{3-1}	R^{3-2}	R^5	R^{41}	R^a/R^b
1	2-амінокарбоніл-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
2	2-Ціано-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
3	2-Бром-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
4	3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	4-амінокарбоніл	Н
5	3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	Н	феніл	Н	Н	4-амінокарбоніл	Н
6	3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	Н	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
7	3-Метоксикарбоніл-4-метокси-фенілметил	Н	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
8	3-(1Н-тетразол-5-іл)-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
9	3-Метоксикарбоніл-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
10	3-Метоксикарбоніл-фенілметил	метил	нафтален-1-іл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
11	3-Карбокси-фенілметил	метил	нафтален-1-іл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
12	3-Карбокси-фенілметил	метил	4-хлорфеніл	Me	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
13	4-Карбокси-фенілметил	метил	нафтален-1-іл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
14	3-Метокси-4-карбокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
15	3,4-Дигідрокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
16	Піперидин-4-ілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н

17	3-Метокси карбоніл-4- метокси- фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- амінокарбоніл	Н
18	3-Карбокси-4- метокси- фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- амінокарбоніл	Н
19	3,4-Диметокси- фенілметил	метил	3- бромфені л	Н	Н	2,6-диметил-4- амінокарбоніл	Н
20	3,4-Диметокси- фенілметил	метил	3- карбокси феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- амінокарбоніл	Н
21	3,4-Диметокси- фенілметил	бензилокси- метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
23	3,4-Диметокси- фенілметил	метил	3- амінокар бонілфені л	Н	Н	2,6-диметил-4- амінокарбоніл	Н
24	3,4-Диметокси- фенілметил	метил	3- ціанофені л	Н	Н	2,6-диметил-4- амінокарбоніл	Н
25	Ізопропіл	Н	хіноксалін -8-іл	Me	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
26	3,4-Диметокси- фенілметил	метил	2- бромфені л	Н	Н	2,6-диметил-4- амінокарбоніл	Н
27	3,4-Диметокси- фенілметил	метил	2- ціанофені л	Н	Н	2,6-диметил-4- амінокарбоніл	Н
28	3,4-Диметокси- фенілметил	метил	2- амінокар бонілфені л	Н	Н	2,6-диметил-4- амінокарбоніл	Н
29	3,4-Диметокси- фенілметил	метил	2- карбокси феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- амінокарбоніл	Н
30	3,4- Дибензилокси- фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
31	[1,3]бензодіокса л-5-іл	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
32	4-Метокси- фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
33	3-Метокси- фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
34	2,4-Диметокси- фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
35	3,4-Диметокси- фенілметил	Н	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
36	Ізопропіл	Н	4-метил карбоніл феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
37	Ізопропіл	Н	3-фтор, 4- карбокси- феніл	Me	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
38	Ізопропіл	Н	2-феніл- етилен-1- іл	Me	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н

45			86053			46	
39	Ізопропіл	Н	4-гідрокси метил феніл	Me	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
40	Бензгідрил	Н	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
41	Ізопропіл	Н	4- ціанофені л	Me	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
42	Бензил	метил	4-трифтор метил феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- амінокарбоніл	Н
43	Ізопропіл	Н	3-трифтор метокси феніл	Me	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
44	Ізопропіл	Н	4-трифтор метокси феніл	Me	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
45	Ізопропіл	Н	3-метан сульфоніл амінофені л	Me	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
46	Ізопропіл	Н	4-(2- карбокси етил)фені л	Me	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
47	Ізопропіл	Н	3-аміно-5- карбокси феніл	Me	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
48	3-Карбокси- фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
49	4-Карбокси- фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- карбокси	Н
50	4-Карбокси- фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- амінокарбоніл	Н
51	Метоксикарбоні л- фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- амінокарбоніл	Н
52	Метоксикарбоні л- фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
53	1-Бензилокси карбоніл- піперадин-4-іл	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
54	Фуран-2-іл метил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
55	Фуран-3-іл метил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
56	Циклогексил метил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
57	Піридин-4-іл метил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
58	Бензил	метил	4- хлорфеніл	Me	Н	2,6-диметил-4- амінокарбоніл	Н
59	Бензил	метил	3- фторфеніл	Н	Н	2,6-диметил-4- амінокарбоніл	Н
60	Ізопропіл	Н	3- ціанофені л	Me	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
61	Ізопропіл	Н	2,5- дифтор	Me	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н

62	Ізопропіл	Н	феніл 4-метан сульфоніл феніл	Me	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
64	Бензил	бензилокси метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- амінокарбоніл	Н
65	Ізопропіл	Н	Br	Me	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
66	Ізопропіл	Н	4-диметил амінофеніл	Me	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
67	Ізопропіл	Н	3-диметил амінокарб оніл феніл	Me	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
68	Ізопропіл	Н	3-гідрокси феніл	Me	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
69	Ізопропіл	Н	4- амінокарб оніл феніл	Me	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
70	Ізопропіл	Н	3- хлорфеніл	Me	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
71	Ізопропіл	Н	2,4- дифтор феніл	Me	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
72	Ізопропіл	Н	3-метан сульфоніл феніл	Me	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
73	Ізопропіл	Н	3- амінокар боніл феніл	Me	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
74	Бензил	метил	4-трифтор метил феніл	Me	Н	2,6-диметил-4- амінокарбоніл	Н
75	3,4-Диметокси- фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- амінокарбоніл	Н
76	Бензил	метил	4- фторфеніл	Н	Н	2,6-диметил-4- амінокарбоніл	Н
77	4- Диметиламіно- фенілметил	метил	феніл	Н	Me	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
78	4-Метиламіно- фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
79	4- Метилкарбоніл аміно- фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
80	4-Карбокси- фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
81	4-Гідрокси- фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
83	Бензил	метил	4- фторфеніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
84	Ізопропіл	метил	4- фторфеніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
85	Ізопропіл	гідрокси метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- амінокарбоніл	Н
86	Ізопропіл	Н	феніл	Н	Н	2,6-диметил, 4- амінокарбоніл	Н

49			86053			50	
87	3,4-Дихлор- фенілметил 4-	Н	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
88	Метилкарбоніл окси- фенілметил 4-	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
89	Метоксикарбоніл- фенілметил 3-	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
90	амінокарбоніл- фенілметил 3-Ціано-	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
91	фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
92	Піридин-3-іл метил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
93	Піридин-2-іл метил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
94	1-(R)-Фенілетил	Н	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- амінокарбоніл	Н
95	1-(S)-Фенілетил	Н	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- амінокарбоніл	Н
96	2-Метокси- фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
97	2,6-Дихлор- фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
98	3-Фенокси- фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
99	Нафтален-1-іл- метил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
100	Нафтален-2-іл- метил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
101	3-Бром- фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
102	3,4-Диметокси- фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
103	2,4-Дихлор- фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
104	Бензил	ізобутил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
105	Бензил	бензил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
106	Бензил	ізопропіл	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
107	Бензил	Н	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- амінокарбоніл	Н
108	3-Феніл проп-1- іл	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- амінокарбоніл	Н
109	2-Фенілетил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- амінокарбоніл	Н
111	1-Фенілетил діастереомер А	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- амінокарбоніл	Н
112	1-Фенілетил діастереомер В	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- амінокарбоніл	Н
114	Бензил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- амінокарбоніл	Н
115	Ізопропіл	Н	4-біфеніл	Me	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
116	Ізопропіл	Н	3- фторфеніл	Me	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н

51			86053			52		
117	Ізопропіл	Н	2-фторфеніл	Me	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н	
118	Ізопропіл	гідрокси метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н	
119	Н	гідрокси метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н	
120	Ізопропіл	3-(аміно метил) фенілметил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н	
121	Ізопропіл	3-амінокарбоніл фенілметил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н	
122	Ізопропіл	3-ціано фенілметил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н	
123	Ізопропіл	Н	4-карбоксі феніл	Me	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н	
124	Ізопропіл	Н	піридин-3-іл	Me	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н	
125	Ізопропіл	Н	4-метокси феніл	Me	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н	
126	Ізопропіл	Н	3,5-дифтор феніл	Me	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н	
127	Циклогексил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н	
129	Карбоксиметил	Н	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н	
130	Ізопропіл	Н	3-гідрокси метил феніл	Me	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н	
131	Ізопропіл	Н	піримідин-5-іл	Me	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н	
132	Ізопропіл	Н	піримідин-5-іл	Me	Н	4-гідрокси	Н	
133	Ізопропіл	Н	3-карбоксі феніл	Me	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н	
134	Ізопропіл	Н	3-біфеніл	Me	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н	
135	Ізопропіл	Н	2-метокси феніл	Me	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н	
136	Ізопропіл	бензил	феніл	Н	Н	3-амінокарбоніл	Н	
137	Ізопропіл	ізопропіл	феніл	Н	Н	3-амінокарбоніл	Н	
138	Ізопропіл	бензилокси метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н	
139	Ізопропіл	ізобутил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-[2-(2,6-диметил-4-гідроксифеніл)-1-аміно-етилкарбонксілокс и]феніл	Н	
140	Ізопропіл	ізобутил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н	
141	Ізопропіл	Н	3,5-дихлор феніл	Me	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н	
142	Ізопропіл	Н	3-метокси феніл	Me	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н	

53			86053			54	
143	Ізопропіл	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
145	Ізопропіл	Н	2-біфеніл	Me	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
146	Ізопропіл	Н	тіофен-3-іл	Me	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
147	Ізопропіл	Н	4-хлорфеніл	Me	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
148	Ізопропіл	Н	3-метилкарбоніл	Me	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
149	Ізопропіл	Н	амінофеніл	Me	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
150	Ізопропіл	Н	трифторметил	Me	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
151	Ізопропіл	Н	феніл	Me	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
152	Ізопропіл	Н	нафтален-2-іл	Me	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
153	Ізопропіл	Н	2-трифторметил	Me	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
154	Ізопропіл	Н	феніл	Me	Н	4-гідрокси	Н
155	Ізопропіл	Н	тіофен-3-іл	Me	Н	4-гідрокси	Н
156	Ізопропіл	Н	піридин-3-іл	Me	Н	4-гідрокси	Н
157	Ізопропіл	бензил	феніл	Me	Н	4-гідрокси	Н
158	Ізопропіл	бензил	феніл	Me	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
159	Ізопропіл	бензил	феніл	Me	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
160	Ізопропіл	ізопропіл	феніл	Me	Н	3-ціано	Н
161	Ізопропіл	ізопропіл	феніл	Me	Н	4-гідрокси	Н
162	Ізопропіл	ізопропіл	феніл	Me	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
163	Ізопропіл	Н	4-фторфеніл	Me	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
164	Ізопропіл	Н	3,5-біс-трифторметил	Me	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
165	Ізопропіл	Н	феніл	Me	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
166	Ізопропіл	Н	2-метилфеніл	Me	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
167	2-Диметиламіно-1-метил-ет-1-ил	Н	феніл	Me	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
168	Метил	ізобутил	феніл	Me	Н	3-амінокарбоніл	Н
169	Метил	ізобутил	феніл	Me	Н	3-ціано	Н
170	Етил	ізопропіл	феніл	Me	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
171	Метил	ізопропіл	феніл	Me	Н	4-гідрокси	Н
172	Н	3-амінокарбоніл	феніл	Me	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
		фенілметил					

55			86053			56	
173	Н	3-ціано фенілметил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
174	Метил	ізобутил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
175	Н	бензилокси метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
176	Н	ізобутил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
177	Н	бензил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
178	Ізопропіл	Н	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- амінокарбоніл	Н
179	Метил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- морфолін-1- ілкарбоніл	Н
181	Метил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-етил амінокарбоніл	Н
183	Метил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- метил амінокарбоніл	Н
185	Н	ізопропіл	феніл	Н	Н	3- амінокарбоніл	Н
186	Н	ізопропіл	феніл	Н	Н	3-ціано	Н
187	Н	ізопропіл	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
188	Н	ізопропіл	феніл	Н	Н	4-гідрокси	Н
189	Метил	метил	феніл	Н	Н	4-аміносульфоніл	Н
190	Циклогексил	Н	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
191	Циклогексил	Н	феніл	Н	Н	4-гідрокси	Н
192	Циклопропіл метил	Н	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
193	Циклопропіл метил	Н	феніл	Н	Н	4-гідрокси	Н
194	Ізопропіл	Н	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
195	Ізопропіл	Н	феніл	Н	Н	4-гідрокси	Н
196	Метил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- амінокарбоніл	Н
197	Етил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- амінокарбоніл	Н
198	Метил	Н	феніл	Н	Н	4-гідрокси	Н
199	Метил	Н	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
202	Метил	метил	феніл	Н	Н	4- амінокарбоніл	Н
204	Метил	метил	бензил	Н	Н	4-гідрокси	Н
205	Метил	метил	бензил	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
207	Метил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
209	Н	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
211	Метил	метил	феніл	Н	Н	4-гідрокси	Н
213	Н	метил	феніл	Н	Н	4-гідрокси	Н
215	Етил	метил	феніл	Н	Н	4-гідрокси	Н
216	Етил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
218	Бензил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4- гідрокси	Н
219	Бензил	метил	феніл	Н	Н	4-гідрокси	Н

57			86053			58	
224	Ізопропіл	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
225	Ізопропіл	метил	феніл	Н	Н	4-гідрокси	Н
226	2-Карбокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
227	3-Карбокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
229	2-Бром-4,5-диметокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
230	2-Карбокси-4,5-диметокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
231	3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	Н	Н
232	3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил	Н
233	3-Метоксикарбоніл-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил	Н
234	3,4-Диметокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-імідазол-2-іл	Н
236	3,4-Диметокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил	Н
237	3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	метил	4-хлорфеніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н Н
238	3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	метил	4-фторфеніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	
239	3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	метил	4-хлорфеніл	Me	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
240	4-Карбокси-фенілметил	метил	4-хлорфеніл	Me	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
241	3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	метил	4-хлорфеніл	Cl	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
242	3-(1Н-тетразол-5-іл)-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
243	3-Карбокси-4-трифторметокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
244	Біс-3,4-трифторметокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
245	3-Карбокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
246	Хінолін-4-іл метил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
247	4-Метокси нафтален-1-	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н

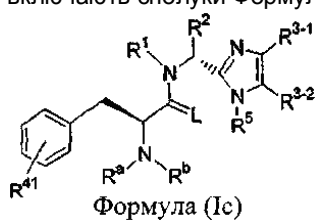
59			86053			60	
248	4-Трифторметокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
249	4-Трифторметил-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
250	4-Ізопропілокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
251	3-Етоксифеніл-метил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
252	5-Метоксикарбоніл-піридин-2-ілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
253	5-Карбокси-піридин-2-ілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
254	6-Карбокси-піридин-3-ілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
255	6-Метоксикарбоніл-піридин-3-ілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
256	5-Карбокси-фуран-2-ілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
257	5-Метоксикарбоніл-фуран-2-ілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
258	3,4-Диметокси-фенілметил	гідрокси метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
259	Бензил	гідрокси метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
260	3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
261	3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	4-гідрокси	Н
262	3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	4-гідрокси	Н/Me
263	3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	Н	феніл	Н	Н	4-гідрокси	Н
264	3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	Н	феніл	Н	Н	4-гідрокси	Н/Me
265	3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	Н	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
266	3-Метоксикарбоніл-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	Н	Н
267	3-(1Н-тетразол-5-іл)-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	4-амінокарбоніл	Н

61		86053			62	
268	3-Метоксикарбоніл-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	Н Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
269	3-Метоксикарбоніл	метил	феніл	Н Н	4-амінокарбоніл	Н
270	3-Карбокси	метил	феніл	Н Н	4-амінокарбоніл	Н
271	3-Метоксикарбоніл	Н	феніл	Н Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
272	3-Карбокси	Н	феніл	Н Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
274	3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	Н Н	4-бензилокси	Н/Me
275	3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	Н Н	4-амінокарбоніл	Н
277	3-Карбокси-феніл	метил	4-хлорфеніл	Me Н	4-амінокарбоніл	Н
279	3-Метоксикарбоніл-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	Н Н	4-гідрокси	Н
286	5-Метоксикарбоніл-фуран-2-ілметил	метил	феніл	Н Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
287	5-Карбокси-фуран-2-ілметил	метил	феніл	Н Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
288	3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	метил	3-бромфеніл	Н Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
289	3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	метил	4-йодофеніл	Н Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
290	3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	метил	2-бромфеніл	Н Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
291	3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	метил	4-бромфеніл	Н Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
292	3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	Н Н	2,6-диметил	Н
293	3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	метил	4-хлорфеніл	метил Н	4-гідрокси	Н
295	3-амінокарбоніл-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	Н Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
296	3-(Морфолін-4-ілкарбоніл)-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	Н Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
297	3-амінокарбоніл-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	Н Н	4-гідрокси	Н

63		86053			64		
298	3-(Морфолін-4-ілкарбоніл)-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	4-гідрокси	Н
299	3-(2-Гідроксіет-1-ил-амінокарбоніл)-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
300	3-(Циклопропіл-амінокарбоніл)-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
301	3-(Феніл-амінокарбоніл)-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
303	Метоксикарбоніл-фуран-2-ілметил	метил	феніл	Н	Н	4-амінокарбоніл	Н
304	5-Карбокси-фуран-2-ілметил	метил	феніл	Н	Н	4-амінокарбоніл	Н
305	3-(Феніл-амінокарбоніл)-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
306	3-(3-карбоксифеніл-амінокарбоніл)-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
307	3-(1Н-Тетразол-5-іл)-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
308	3-(4-Карбоксифеніл-амінокарбоніл)-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
309	3-(2-т-Бутилтетразол-5-іл)-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
310	3-Метоксикарбоніл-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Метоксикарбоніл
311	Метоксикарбоніл-піридин-4-ілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
312	Метоксикарбоніл-піридин-2-ілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н

	65		86053		66	
313	6-Метоксикарбоніл-піридин-2-ілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл
315	3-Метоксикарбоніл-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл
316	2-Карбокси-піридин-4-ілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл
317	6-Карбокси-піридин-2-ілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл

Приклади сполук за даним винаходом включають сполуки Формули (Ic):



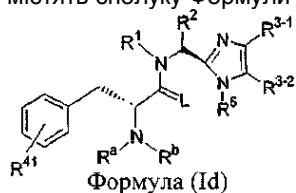
де в одному втіленні даного винаходу змінні є такими, як попередньо визначено. В іншому втіленні даного винаходу L являє собою O та R¹, R², R³⁻¹, R³⁻², R⁵, R^a, R^b та R⁴¹ залежно вибрані з групи, що включає:

Таблиця II

Спол	R ¹	R ²	R ³⁻¹	R ³⁻²	R ⁵	R ⁴¹	R ^a /R ^b
22	3,4-Диметокси-фенілметил	бензилокси метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
63	Ізопропіл	гідрокси метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
82	Ізопропіл	метил	4-фторфеніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
110	2-Фенілетил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
113	Бензил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
128	Циклогексил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
144	Метил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
180	Метил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-(морфолін-4-ілкарбоніл)	Н
182	Метил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-етил амінокарбоніл	Н
184	Метил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-метил амінокарбоніл	Н
203	Метил	метил	феніл	Н	Н	4-амінокарбоніл	Н
206	Метил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
208	Н	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
210	Метил	метил	феніл	Н	Н	4-гідрокси	Н
212	Н	метил	феніл	Н	Н	4-гідрокси	Н
214	Етил	метил	феніл	Н	Н	4-гідрокси	Н
217	Етил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н

67			86053			68	
220	Бензил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
221	Бензил	метил	феніл	Н	Н	4-гідрокси	Н
222	Ізопропіл	метил	феніл	Н	Н	4-гідрокси	Н
223	Ізопропіл	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-гідрокси	Н
228	3-Карбокси-феніл метил	метил	4-хлор феніл	Me	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
276	3-Карбокси-феніл	метил	хлорфеніл	Me	Н	4-амінокарбоніл	Н
278	3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	метил	4-хлорфеніл	Me	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
280	Метоксикарбоніл-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
281	Метоксикарбоніл-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	4-амінокарбоніл	Н
282	3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
283	3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	Н	Н	4-амінокарбоніл	Н
294	3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	метил	4-хлорфеніл	Me	Н	4-гідрокси	Н
314	Метоксикарбоніл-піридин-2-ілметил	метил	феніл	Н	Н	2,6-диметил-4-амінокарбоніл	Н
318	3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	метил	4-хлорфеніл	Н	Н	4-амінокарбоніл	Н

Інше втілення відноситься до композицій, що містять сполуку Формули (Id):

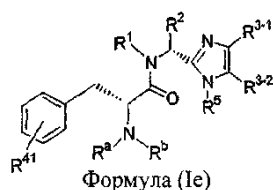


де в одному втіленні даного винаходу змінні є такими, як попередньо визначено. В іншому втіленні даного винаходу L являє собою кисень та R^1 , R^2 , R^{3-1} , R^{3-2} , R^5 , R^a , R^b та R^{41} залежно вибрані з групи, що включає:

Таблиця III

Спол	R^1	R^2	R^{3-1}	R^{3-2}	R^5	R^{41}	R^a/R^b
273	3-Карбокси-4-метоксифеніл метил	метил	феніл	Н	Н	4-амінокарбоніл	Н

Приклади сполук за даним винаходом включають сполуки Формули (Ie):



де в одному втіленні даного винаходу змінні є такими, як попередньо визначено. В іншому втіленні даного винаходу L являє собою O та R¹, R², R³⁻¹, R³⁻², R⁵, R^a, R^b та R⁴¹ залежно вибрані з групи, що включає:

Таблиця IV

Спол	R ¹	R ²	R ³⁻¹	R ³⁻²	R ⁵	R ⁴¹	R ^a /R ^b
284	3-Метоксикарбоніл-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	H	H	4-амінокарбоніл	H
285	3-Карбокси-4-метокси-фенілметил	метил	феніл	H	H	4-амінокарбоніл	H

Подальше втілення даного винаходу включає характерні сполуки, наведені в Таблиці V:

Таблиця V

Спол	
4	
6	
8	
12	

18	
20	
75	
227	

Сполуки за даним винаходом також можуть бути присутні у формі фармацевтично прийнятних солей. Для використання у медицині, солі сполук за даним винаходом відносяться до нетоксичних "фармацевтично прийнятних солей" [Ref. International J. Pharm., 1986, 33, 201-217; J. Pharm.Sci., 1997 (Jan), 66, 1, 1]. Проте, інші солі можуть бути корисними при одержанні сполук за даним винаходом або їх фармацевтично прийнятних солей. Типові органічні або неорганічні кислоти включають, але не обмежуються, хлористоводневу кислоту, бромистоводневу кислоту, йодистоводневу кислоту, перхлорну кислоту, сірчану кислоту, азотну кислоту, фосфорну кислоту, оцтову кислоту, пропіонову кислоту, гліколевую, молочну кислоту, бурштинову кислоту, малеїнову кислоту, фумарову кислоту, яблучну кислоту, винну кислоту, лимонну кислоту, бензойну кислоту, мигдалеву кислоту, метансульфонову кислоту, гідроксіетансульфонову кислоту, бензолсульфонову кислоту, щавлеву кислоту, памову кислоту, 2-нафталінсульфонову кислоту, п-толуолсульфонову кислоту,

циклогексансульфамінову кислоту, саліцилову кислоту, сахаринову кислоту або трифтороцтову кислоту. Типові органічні або неорганічні основи включають, але не обмежуються, основні або катіонні солі, такі як солі бензатину, хлорпрокаїну, холіну, діетаноламіну, етилендіаміну, меглуміну, прокаїну, алюмінію, кальцію, літію, магнію, калію, натрію та цинку.

Даний винахід включає в свої межі проліки сполук за даним винаходом. Взагалі, такі проліки будуть функціональними похідними сполук, які легко перетворюються *in vivo* на бажану сполуку. Таким чином, в способах лікування за даним винаходом термін "введення" включає лікування різних описаних розладів конкретно розкритою сполукою або сполукою, яка може не бути розкрита конкретно, але перетворюється на описану сполуку *in vivo* після введення суб'єкту. Традиційні процедури виділення та одержання прийнятних пролікарських похідних описані, наприклад, в ["Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985].

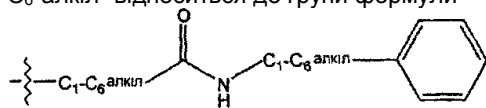
В тих випадках, коли сполуки за даним винаходом мають, щонайменше, один хіральний

центр, вони можуть, відповідно, існувати у вигляді енантіомерів. Якщо сполуки мають два або більше хіральних центрів, вони можуть додатково існувати як діастереомери. У тих випадках, коли способи одержання сполук за винаходом приводять до одержання суміші стереоізомерів, ці ізомери можуть бути розділені звичайними методами, такими як препаративна хроматографія. Сполуки можуть бути одержані у рацемічній формі або у вигляді індивідуальних енантіомерів чи діастереомерів або за допомогою енантіоспецифічного синтезу, або розділенням. Сполуки можуть, наприклад, бути розділені на їх складові енантіомери або діастереомери стандартними методами, такими як утворення стереоізомерних пар шляхом утворення солі з оптично активною кислотою, такою як (-)-ди-п-толуїл-D-винна кислота та/або (+)-ди-п-толуїл-L-винна кислота з наступною фракційною кристалізацією та відновленням вільної основи. Сполуки можуть також бути розділені шляхом утворення стереоізомерних ефірів або амідів з наступним хроматографічним розділенням та видаленням хіральної допоміжної речовини. Альтернативно, сполуки можуть бути розділені за допомогою колонки для хіральної ВЕРХ. Слід розуміти, що всі такі стереоізомери, рацемічні суміші, діастереомери та енантіомери включені в межі даного винаходу.

Протягом будь-якого з процесів одержання сполук за даним винаходом, може бути необхідним та/або бажаним захистити чутливі або хімічно активні групи на будь-якій з молекул, яких це стосується. Це може бути досягнуто за допомогою традиційних захисних груп, таких як описано в [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]. Захисні групи можуть бути видалені на придатній подальшій стадії, використовуючи способи, відомі з рівня техніки.

До того ж, деякі з кристалічних форм сполук можуть існувати як поліморфи, і як такі, мається на увазі, включені в межі даного винаходу. Крім того, деякі зі сполук можуть утворювати сольвати з водою (тобто, гідрати) або зі звичайними органічними розчинниками, та такі сольвати, також мається на увазі, входять в межі даного винаходу.

Взагалі, згідно зі стандартною номенклатурою, що використовується в цьому описі, спочатку описується кінцева частина описуваного бічного ланцюга, а потім суміжна з нею функціональність в напрямку до точки приєднання. Таким чином, наприклад, замісник "феніл- C_1-C_6 -алкіламідо- C_1-C_6 -алкіл" відноситься до групи формули



Мається на увазі, що визначення будь-якого замісника або змінної в конкретному положенні молекули є незалежним від їх визначень в будь-якому іншому положенні цієї самої молекули. Розуміють, що замісники та приклади заміщення в

сполуках за даним винаходом можуть бути вибрані будь-яким фахівцем в даній галузі техніки, щоб одержати сполуки, які є хімічно стійкими та які дійсно можуть бути синтезовані способами, що відомі з рівня техніки, а також тими способами, що наведено в даній заявці.

"Незалежно" вибраний замісник відноситься до групи замісників, до складу якої можуть входити різні замісники. Таким чином, вказана кількість атомів вуглецю (напр., C_{1-6}) має відноситися незалежно до кількості атомів вуглецю в алкільному або циклоалкільному фрагменті або в алкільній частині більшого замісника, у префіксі якого буде зазначений алкіл.

Як використовується в даній заявці, якщо не зазначено інше, "алкіл", який використовується сам по собі або як частина заміщувачої групи, відноситься до лінійних та розгалужених вуглецевих ланцюгів, що містять від 1 до 8 атомів вуглецю або будь-яку кількість в межах цього діапазону. Термін "алкокси" відноситься до -Оалкільної заміщувачої групи, де алкіл є таким, як визначено вище. Так само, терміни "алкеніл" та "алкініл" відносяться до лінійних та розгалужених вуглецевих ланцюгів, що містять від 2 до 8 атомів вуглецю або будь-яку кількість в межах цього діапазону, де алкенільний ланцюг має, принаймні, один подвійний зв'язок в ланцюгу та алкінільний ланцюг має, принаймні, один потрійний зв'язок в ланцюгу. Алкільний та алкокси ланцюг може бути заміщений на атомі вуглецю. В заміщувачих групах з багатьма алкільними групами, таких як (C_{1-6} алкіл)₂аміно-, C_{1-6} алкільні групи в діалкіламіно можуть бути однаковими або різними.

Термін "циклоалкіл" відноситься до насичених або частково ненасичених, моноциклічних або поліциклічних вуглеводневих кілець, що містять від 3 до 14 атомів вуглецю. Приклади таких кілець включають, та не обмежуються, циклопропіл, циклобутіл, циклопентил, циклогексил, циклогептил та адамантил. Альтернативно, циклоалкільне кільце може бути конденсоване з бензольним кільцем (бензоконденсований циклоалкіл), з 5 або 6 членним гетероарильним кільцем (яке містить один з O, S або N та, необов'язково, один додатковий азот) з одержанням гетероарилконденсованого циклоалкілу.

Термін "гетероцикліл" відноситься до неароматичного циклічного кільця, що містить від 5 до 7 членів, з яких 1-2 члени являють собою азот, або неароматичного циклічного кільця, що містить від 5 до 7 членів, з яких нуль, один або два члени являють собою азот та до двох членів є киснем або сіркою; де, необов'язково, кільце містить нуль або один ненасичений зв'язок, та, необов'язково, коли кільце є 6- або 7-членним, воно містить до двох ненасичених зв'язків. Термін "гетероцикліл" включає 5-7 членне моноциклічне гетероциклічне кільце, конденсоване з бензольним кільцем (бензоконденсований гетероцикліл), з 5 або 6 членним гетероарильним кільцем (що містить один з O, S або N та, необов'язково, один додатковий азот), з 5-7 членним циклоалкільним або циклоалкенільним кільцем, з 5-7 членним

гетероциклічним кільцем (яке є таким, як визначено вище, але відсутній варіант додаткового конденсованого кільця) або конденсоване при атомі вуглецю, як точці приєднання, з циклоалкілним, циклоалкенільним або гетероциклічним кільцем, утворюючи спірокомпонент. Для сполук за винаходом, атоми вуглецю кільця, які утворюють гетероциклічне кільце, є повністю насиченими. Інші сполуки за винаходом можуть мати частково насичене гетероциклічне кільце. Термін "гетероцикліл" також включає 5-7 членний моноциклічний гетероцикл, приєднаний за допомогою містка, утворюючи біциклічні кільця. Такі сполуки не розглядаються, як повністю ароматичні та на них не посилаються, як на гетероарильні сполуки. Приклади гетероциклічних груп включають, та не обмежуються, піролініл (включаючи 2H-пірол, 2-піролініл або 3-піролініл), піролідиніл, 2-імідазолініл, імідазолідиніл, 2-піразолініл, піразолідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл та піперазиніл.

Термін "арил" відноситься до ненасиченого ароматичного моноциклічного кільця, що містить 6 вуглецевих членів, або до ненасиченого ароматичного поліциклічного кільця, що містить від 10 до 14 вуглецевих членів. Приклади таких арильних кілець включають, та не обмежуються, феніл, нафталеніл та антраценіл. Переважні арильні групи для практики даного винаходу являють собою феніл та нафталеніл.

Термін "гетероарил" відноситься до ароматичного кільця, що містить 5 або 6 членів, де кільце складається з атомів вуглецю та містить, принаймні, один гетероатомний член. Прийнятні гетероатоми включають азот, кисень або сірку. У випадку 5 членних кілець, гетероарильне кільце містить один член, вибраний з азоту, кисню або сірки, та, крім того, може містити до трьох додаткових азотів. У випадку 6 членних кілець, гетероарильне кільце може містити від одного до трьох атомів азоту. Для випадку, коли 6 членне кільце містить три азоти, не більше, ніж два атоми азоту є сусідніми. Необов'язково, гетероарильне кільце конденсоване з бензольним кільцем (бензоконденсований гетероарил), з 5 або 6 членним гетероарильним кільцем (що містить один O, S або N та, необов'язково, один додатковий азот), з 5 - 7 членним циклоалкілним кільцем або з 5-7 членним гетероциклічним кільцем (як визначено вище, але відсутній варіант додаткового конденсованого кільця). Приклади гетероарильних груп включають, та не обмежуються, фурил, тієніл, піроліл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піразоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, оксадіазоліл, триазоліл, тіадіазоліл, піридиніл, піридазиніл, піримідиніл або піразиніл; конденсовані гетероарильні групи включають індоліл, ізоіндоліл, індолініл, бензофурил, бензотієніл, індазоліл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, бензоксазоліл, бензизоксазоліл, бензотіадіазоліл, бензотриазоліл, хінолізиніл, хінолініл, ізохінолініл та хіназолініл.

Під терміном "арилалкіл" мається на увазі алкільна група, заміщена арильною групою

(наприклад, бензил та фенетил). Так само, термін "арилалкокси" відноситься до алкокси групи, заміщеної арильною групою (наприклад, бензилокси).

Термін "галоген" відноситься до фтору, хлора, бромов та йоду. Замісники, які заміщені багатократно галогенами, заміщені таким чином, щоб забезпечити сполуки, які є стійкими.

Кожного разу, коли термін "алкіл" або "арил", або будь-який їх префікс знаходиться в назві замісника (наприклад, арилалкіл та алкіламіно), його слід розуміти як такий, включаючи ті обмеження, надані вище для "алкіл" та "арил". Позначена кількість атомів вуглецю (наприклад, C₁-C₆) повинна незалежно відноситися до кількості атомів вуглецю в алкільному компоненті або до алкільної частини більшого замісника, в якому алкіл знаходиться, як його префікс. Для алкільних та алкокси замісників позначена кількість атомів вуглецю включає всі незалежні члени, включені в діапазон, вказаний індивідуально, та всі комбінації діапазонів в межах вказаного діапазону. Наприклад, C₁₋₆алкіл буде включати метил, етил, пропіл, бутіл, пентил та гексил індивідуально, в також і їх підкомбінації (наприклад, C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₅, C₂₋₆, C₃₋₆, C₄₋₆, C₅₋₆, C₂₋₅ та т.д.).

Термін "терапевтично ефективна кількість", як використовується в даній заявці, означає, ту кількість активної сполуки або фармацевтичного агента, що викликає біологічну або лікарську реакцію в тканинній системі, тварині або людині, що шукає дослідник, ветеринар, медичний лікар або інший клінічний лікар, яка включає полегшення симптомів хвороби або розладу, що лікують.

Нові сполуки за даним винаходом є корисними модуляторами опіоїдних рецепторів. Зокрема, певні сполуки є агоністами опіоїдних рецепторів, корисними для лікування чи полегшення таких станів, як біль та шлунково-кишкові розлади. Приклади болю, що мають бути включені до обсягу даного винаходу, включають, але не обмежуються, центрально опосередкований біль, периферично опосередкований біль, структурний біль чи біль, пов'язаний з ушкодженнями м'яких тканин, біль, пов'язаний з запаленням, біль, пов'язаний з розвитком хвороби, невропатичний біль та гострий біль, такий як спричинений гострим ушкодженням, травмою чи хірургічним втручанням, і хронічний біль, такий як спричинений невропатичними больовими станами, діабетичною периферичною невропатією, постгерпетичною невралгією, тригемінальною невралгією, післяінсультними больовими синдромами або нападами головного болю чи мігренню. Приклади шлунково-кишкових розладів, що мають входити до обсягу даного винаходу, включають, але не обмежуються, діарейні синдроми, розлади моторики, такі як діарея-переважаючий або альтернуючий синдром подразненого кишечника, та вісцеральний біль та діарею, пов'язану з запальними хворобами кишечника, включаючи виразковий коліт та хворобу Крона.

Приклади шлунково-кишкових розладів, при яких корисні антагоністи опіоїдних рецепторів

("OR"), включають запор-переважаючий синдром подразненого кишечника, післяопераційну кишкову непрохідність та запор, включаючи, але не обмежуючись, запор, пов'язаний з лікуванням хронічного болю опіатами. Також корисне модулювання більше, ніж одного підтипу опіоїдних рецепторів, як вказано нижче: сполука, яка є змішаним мю OR агоністом та дельта OR антагоністом, може мати антидіарейні властивості, повністю не викликаючи запор. Сполука, яка є змішаним мю OR агоністом та дельта OR агоністом, є корисною у випадках важкої діареї, яка є несприятною до лікування чистими мю OR агоністами, або є додатково корисною для лікування вісцерального болю, пов'язаного із запаленням та діареєю.

Відповідно, сполука за даним винаходом може бути введена будь-яким стандартним шляхом введення, включаючи, але не обмежуючись, пероральне, назальне, легеневе, під'язикове, офтальмологічне, трансдермальне, ректальне, вагінальне та парентеральне (тобто підшкірне, внутрішньом'язове, інтрадермальне, внутрішньовенне та т.п.) введення. На даний час переважно вважають, що сполуки за даним винаходом вводяться за допомогою способів введення відмінних від легеневого або парентерального введення. Проте, переважні сполуки, наведені в Таблиці IV, можуть бути введені за допомогою легеневого або парентерального способів введення.

Для одержання фармацевтичних композицій за даним винаходом одну або більше сполук Формули (I) або їх сіль, як активний інгредієнт, ретельно змішують з фармацевтичним носієм відповідно до стандартних фармацевтичних способів змішування, цей носій може приймати різноманітні форми в залежності від форми препарату, бажаного для введення (наприклад перорального або парентерального). Відповідні фармацевтично прийнятні носії добре відомі з рівня техніки. Опис деяких з цих фармацевтично прийнятних носіїв може бути знайдений в The Handbook of Pharmaceutical Excipients, опублікованому [the American Pharmaceutical Association та the Pharmaceutical Society of Great Britain].

Способи виготовлення композицій були описані в численних публікаціях, таких як [Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition. Revised and Expanded, Volumes 1 -3, edited by Lieberman et al; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volumes 1-2, edited by Avis et al; and Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volumes 1-2, edited by Lieberman et al; published by Marcel Dekker, Inc].

При одержанні фармацевтичних композицій за даним винаходом в рідкій дозованій формі для перорального, місцевого та парентерального введення може бути використане будь-яке зі звичайних фармацевтичних середовищ або ексципієнтів. Таким чином, для рідких дозованих форм, таких як суспензії (тобто, колоїди, емульсії та дисперсії) та розчини, прийнятні носії та допоміжні речовини включають, але не

обмежуються, фармацевтично прийнятні зволожуючі агенти, дисперсанти, агенти флокуляції, загусники, засоби, що регулюють pH (тобто, буфери), осмотичні агенти, барвники, смакові речовини, ароматизатори, консерванти (тобто, засоби для контролю мікробного росту, та т.п.), та можуть використовуватися рідкі наповнювачі. Не всі компоненти, перераховані вище, будуть потрібні для кожної рідкої дозованої форми.

В твердих пероральних препаратах, таких як, наприклад, сухі порошки для відтворення або інгаляції, гранули, капсули, таблетки у вигляді капсули, гелеві капсули, пілюлі та таблетки (кожна включає препарати негайного вивільнення, розрахованого в часі вивільнення та тривалого вивільнення), прийнятні носії та допоміжні речовини включають, але не обмежуються, розріджувачі, гранулюючі агенти, змашувальні речовини, зв'язуючі речовини, гліданти, агенти дезинтеграції та подібні. В зв'язку з легкістю введення таблетки та капсули представляють найбільш переважні пероральні форми одиничного дозування, у випадку яких звичайно використовують тверді фармацевтичні носії. Якщо бажано, таблетки можуть бути покриті цукровою оболонкою, желатиною оболонкою, плівковою оболонкою або кишковою оболонкою за допомогою стандартних способів.

Фармацевтичні композиції, описані в даній заявці, будуть містити, на одиницю дозування, наприклад, таблетку, капсулу, порошок, ін'єкцію, дозу в чайних ложках та подібні, кількість активного інгредієнта, необхідну для доставки ефективної дози, як описано вище. Фармацевтичні композиції, описані в даній заявці, будуть містити, на одиницю одиничного дозування, наприклад, таблетку, капсулу, порошок, ін'єкцію, супозиторій, дозу в чайних ложках та подібні, від приблизно 0,01мг/кг до приблизно 300мг/кг (переважно від приблизно 0,01мг/кг до приблизно 100мг/кг; та, більш переважно, від приблизно 0,01мг/кг до приблизно 30мг/кг) та можуть бути надані з дозуванням від приблизно 0,01мг/кг/день до приблизно 300мг/кг/день (переважно від приблизно 0,01мг/кг/день до приблизно 100мг/кг/день та більш переважно від приблизно 0,01мг/кг/день до приблизно 30мг/кг/день). Переважно, спосіб лікування станів, які можуть бути опосередковані опіоїдними рецепторами, описаний в даному винаході, використовуючи будь-яку зі сполук, які визначені в даній заявці, дозована форма буде містити фармацевтично прийнятний носій, що містить від приблизно 0,01мг до приблизно 100мг; та, більш переважно, від приблизно 5мг до приблизно 50мг сполуки, та може бути виготовлена в будь-якій формі, прийнятній для способу вибраного введення. Проте, дозування, може змінюватися, в залежності від потреби суб'єктів, тяжкості стану, який лікують, та сполуки, що використовують. Може застосовуватися або щоденне введення, або постперіодичне дозування.

Переважно, ці композиції знаходяться у формах одиничного дозування, таких як таблетки,

пілюлі, капсули, сухі порошки для відтворення або інгаляції, гранули, пастилки, стерильні розчини або суспензії, дозований аерозоль або рідкі спреї, краплі або супозиторії для введення за допомогою пероральних, інтраназальних, під'язикових, офтальмологічних, трансдермальних, ректальних, вагінальних засобів, інгальатора з сухим порошком та для введення шляхом інших засобів для інгаляції або інсуфляції.

Для одержання твердих фармацевтичних композицій, таких як таблетки, основний активний інгредієнт змішують з фармацевтичним носієм, наприклад традиційними таблетковими інгредієнтами, такими як розріджувачі, зв'язуючі речовини, адгезиви, агенти дезинтеграції, змащувальні речовини, антизв'язуючі речовини та гліданти. Прийнятні розріджувачі включають, але не обмежуються, крохмаль (тобто, кукурудзяний, пшеничний або картопляний крохмаль, який може бути гідролізований), лактозу (гранульовану, висушену розпиленням або безводну), цукрозу, розріджувачі на основі цукрози (цукрова глазур; цукроза плюс приблизно від 7 до 10 вагових відсотків інвертного цукру; цукроза плюс приблизно 3 вагові відсотки модифікованих декстринів; цукроза плюс інвертний цукор, приблизно 4 вагових відсотків інвертного цукру, приблизно від 0,1 до 0,2 вагових відсотків кукурудзяного крохмалю та стеарату магнію), декстрозу, інозитол, маніт, сорбіт, мікрокристалічну целюлозу (тобто, AVICEL™ мікрокристалічна целюлоза, доступна від FMC Corp.), фосфат дикальцію, дигідрат сульфату кальцію, тригідрат лактату кальцію та подібні. Прийнятні зв'язуючі речовини та адгезиви включають, але не обмежуються, аравійську камедь, смолу гуарову, трагакантову камедь, цукрозу, желатин, глюкозу, крохмаль та целюлози (тобто метилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу натрію, етилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу та подібні), розчинні або дисперсні у воді зв'язуючі речовини (тобто, альгінова кислота та її солі, алюмосилікат магнію, гідроксietилцелюлоза (тобто TYLOSE™ доступна від Hoechst Celanese), поліетилен гліколь, полісахаридні кислоти, бентоніти, полівінілпіролідон, поліметакрилати та пептизований крохмаль) та подібні. Прийнятні агенти дезинтеграції включають, але не обмежуються, крохмалі (кукурудзяний, картопляний та т.п.), гліколати крохмалю натрію, пептизовані крохмалі, глини (алюмосилікат магнію), целюлозу (як наприклад зшита карбоксиметилцелюлоза натрію та мікрокристалічна целюлоза), альгірати, пептизовані крохмалі (тобто, кукурудзяний крохмаль та т.п.), смоли (тобто, агар, смолу гуарову, камедь ріжкового дерева, карая, пектин та трагакантову камедь), зшитий полівінілпіролідон та подібні. Прийнятні змащувальні речовини та антизв'язуючі речовини включають, але не обмежуються, стеарати (магнію, кальцію та натрію), стеаринову кислоту, тальк, воски, стеаровет, борну кислоту, хлорид

натрію, DL-лейцин, carbowax 4000, carbowax 6000, олеат натрію, бензоат натрію, ацетат натрію, лаурил сульфат натрію, лаурил сульфат магнію та подібні. Прийнятні глід анти включають, але не обмежуються, тальк, кукурудзяний крохмаль, силікагель (тобто, CAB-O-SIL™ силікагель, доступний від Cabot, SYLOID™ силікагель, доступний від W.R. Grace/Davison, та AEROSIL™ силікагель, доступний від Degussa) та подібні. До жувальних твердих дозованих форм можуть бути додані підсолоджуючі та смакові речовини, щоб покращити смакову привабливість дозованих форм. Додатково, до твердої дозованої форми можуть бути додані або застосовані барвники та оболонки для легкості ідентифікації ліків або для естетичних цілей. Ці носії виготовляють в препараті з фармацевтичним активним інгредієнтом для забезпечення точної, прийнятної дози фармацевтичної активної речовини з терапевтичним профілем вивільнення.

Загалом ці носії змішують з фармацевтичним активним інгредієнтом, щоб отримати тверду попередню композицію, яка містить однорідну суміш фармацевтичної активної сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятною солі. Загалом ця попередня композиція буде виготовлена за допомогою одного з трьох звичайних способів: (а) волога грануляція, (b) суха грануляція та (c) сухе змішування. Посилання на ці попередні композиції, як на однорідні, означає, що активний інгредієнт рівномірно розподілений в усій композиції таким чином, що композиція легко може бути розділена на однаково ефективні дозовані форми, такі як таблетки, пілюлі та капсули. Потім цю тверду попередню композицію розділяють на види форм одиничної дози, які описані вище, що містять від приблизно 0,1мг до приблизно 500мг активного інгредієнту за даним винаходом. Таблетки або пілюлі, що містять нові композиції, також можуть бути виготовлені в багатодозовій таблетці або пілюлі, забезпечуючи продукти тривалого вивільнення або продукти подвійного вивільнення. Наприклад, таблетка або пілюля подвійного вивільнення може містити внутрішнє дозування та зовнішній компонент дозування, останній буде у формі оболонки над першим. Два компоненти можуть бути відділені за допомогою кишкового прошарку, що підходить, щоб не піддаватися дезинтеграції в шлунку та дозволити внутрішньому компоненту пройти непошкодженим в дванадцятипалу кишку або бути затриманим при вивільненні. Для таких кишкових прошарків або покриттів можуть бути використані різноманітні речовини, такі речовини включають цілий ряд полімерних речовин, таких як шелак, ацетат целюлози (тобто фталат ацетат целюлози, триметлітат ацетат целюлози), фталат полівініл ацетата, фталат гідроксипропіл метилцелюлози, сукцинат ацетат гідроксипропіл метилцелюлози, кополімери метакрилату та етилакрилату, кополімери метакрилату та метил метакрилату і подібні. Таблетки тривалого вивільнення також можуть бути одержані за допомогою покриття плівкою або вологою грануляцією, використовуючи мало розчинні або нерозчинні субстанції в розчині

(який для вологою грануляції діє як зв'язуючі агенти) або тверді речовини з низькою температурою плавлення в розплавленій формі (яка в вологій грануляції може включати активний інгредієнт). Ці речовини включають природні та синтетичні полімери, воски, гідрогенізовані олії, жирні кислоти та спирти (тобто, віск, карнаубський віск, цетиловий спирт, цетилстеариловий спирт та подібні), ефіри жирних кислот, мила, що містять метал, та інші прийнятні речовини, які можуть використовуватися для гранулювання, покриття, включення або іншого обмеження розчинності активного інгредієнта, для одержання продукту з пролонгованим або тривалим вивільненням.

Рідкі форми, в які нові композиції за даним винаходом можуть бути об'єднані для введення перорально або за допомогою ін'єкції, включають, але не обмежуються, водні розчини, прийнятні ароматизовані сиропи, водні або масляні суспензії та ароматизовані емульсії з харчовими оліями, такими як бавовняна олія, масло сезаму, кокосова олія або арахісове масло, в також еліксири та подібні фармацевтичні засоби. Прийнятні суспендуючі агенти для водних суспензій включають синтетичні та природні смоли, такі як гуміарабік, агар, альгінат (тобто, пропілен альгінат, альгінат натрію та подібні), гуар, карая, камедь річкового дерева, трагакант та ксантанову камедь, целюлози, такі як карбоксиметилцелюлоза натрію, метилцелюлоза, гідроксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропіл метилцелюлоза, та їх комбінації, синтетичні полімери, такі як полівінілпіролідон, карбомер (тобто, карбоксиполіметилен) та поліетилен гліколь; глини, такі як бентоніт, гекторит, атапульгіт або сепіоліт; та інші прийнятні суспендуючі агенти, такі як лецитин, желатин або подібні. Прийнятні поверхнево-активні речовини включають, але не обмежуються, докзат натрію, лаурил сульфат натрію, полісорбат, октоксинол-9, ноноксинол-10, полісорбат 20, полісорбат 40, полісорбат 60, полісорбат 80, поліоксамер 188, поліоксамер 235 та комбінації їх. Прийнятні агенти дефлокуляції або диспергуючі речовини включають фармацевтичні види лецитинів. Прийнятні агенти флокуляції включають, але не обмежуються, прості нейтральні електроліти (тобто, хлорид натрію, хлорид калію та подібні), високо заряджені нерозчинні полімери та види поліелектролітів, розчинні у воді двовалентні або тривалентні іони (тобто, солі кальцію, галуни або сульфати, цитрати та фосфати (які можуть бути використані спільно в препаратах, як буфери рН та агенти флокуляції)). Прийнятні консерванти включають, але не обмежуються, парабени (тобто, метил, етил, н-пропіл та н-бутил), сорбінову кислоту, тимерозал, солі четвертинного амонію, бензиловий спирт, бензойну кислоту, хлоргексидин глюконат, фенолетанол та подібні. Існує багато рідких засобів, які можуть бути використані в рідких фармацевтичних дозованих формах, проте, рідкий засіб, який використовується в специфічній формі дозування, повинен бути сумісним з суспендуючим агентом (ами). Наприклад, неполярні рідкі засоби, такі як

жирні ефіри та масляні рідкі засоби, краще за все використовуються з суспендуючими агентами, такими як поверхнево-активні речовини з низьким ГЛБ (гідрофільно-ліпофільний баланс), гекторит стеаралконію, нерозчинні у воді смоли, нерозчинні у воді плівкоутворюючі полімери та подібні. Навпаки, полярні рідини, такі як вода, спирти, поліолі та гліколі, краще за все використовуються з суспендуючими агентами, такими як поверхнево-активні речовини з високим ГЛБ, глини, силікати, смоли, розчинні у воді целюлози, розчинні у воді полімери та подібні.

До того ж, сполуки за даним винаходом можуть бути введені в інтраназальній дозованій формі за допомогою місцевого використання прийнятних інтраназальних засобів або за допомогою трансдермальних шкірних пластирів, які добре відомі фахівцю в даній галузі техніки. При введенні у формі трансдермальної системи доставки введення терапевтичної дози, звичайно, буде переважно безперервним, ніж переривчастим, протягом усього режиму дозування.

Сполуки за даним винаходом можуть бути введені в будь-якій з вищенаведених композицій та режимів дозування або за допомогою тих композицій та режимів дозування, що встановлені при відомому з рівня техніки лікуванні розладів, які можуть бути опосередковані або полегшені за допомогою опіоїдних рецепторів, у суб'єкта, що цього потребує.

Денна доза фармацевтичної композиції за даним винаходом може змінюватися в широкому діапазоні від приблизно 0,1мг до приблизно 7000мг для дорослої людини на день; найбільш переважно доза знаходиться в діапазоні від приблизно 0,7мг до приблизно 2100мг для дорослої людини на день. Для перорального введення композиції переважно забезпечені у формі таблеток, що містять 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 та 500 міліграмів активного інгредієнта для симптоматичного регулювання дозування для суб'єкту, якого лікують. Ефективна кількість лікарського засобу звичайно доставляється з рівнем дозування від приблизно 0,01мг/кг до приблизно 300мг/кг ваги тіла на день. Переважно, діапазон складає від приблизно 0,01мг/кг до приблизно 100мг/кг ваги тіла на день; та, найбільш переважно від приблизно 0,01мг/кг до приблизно 30мг/кг ваги тіла на день. Переважно, сполука за даним винаходом може бути введена в одиничній денній дозі, або кількість денного дозування може бути введена розділеними дозами два, три або чотири рази на день.

Оптимальні дозування для введення можуть бути легко визначені фахівцями в даній галузі техніки та будуть змінюватися в залежності від конкретної сполуки, що використовують, способу введення, концентрації препарату та розвитку хворобливого стану. Крім того, чинники, пов'язані з індивідуальним суб'єктом, якого лікують, включаючи вік пацієнта, вагу, режим харчування та час введення, призведуть до необхідності

коректувати дозу до відповідного терапевтичного рівня.

Характерні назви IUPAC для сполук за даним винаходом були отримані, використовуючи програму номенклатури AutoNom версія 2.1, забезпечене Beilstein Informationssysteme.

Скорочення, що використовуються в даній заявці, особливо в Схемах та Прикладах, є такими, як вказано нижче:

Boc	=трет-бутоксикарбоніл
BuLi	=н-бутиллітій
CBZ	=бензилоксикарбоніл
Спол	=сполука
d	=ень/дні
DIPEA	=діізопропілетиламін
DPPF	=1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен
DPPP	=1,3-Біс(дифенілфосфіно)пропан
EDCI або EDC	=1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-етилкарбодіімід гідрохлорид
EtOAc	=етил ацетат
EtOH	=етанол
h	=година/години
HMDS	=1,1,3,3-Гексаметилдисилазан
HOBT/HOBT	=гідроксибензотіазол
M	=молярний
MeCN	=ацетонітрил
MeOH	=метанол
min	=хвилини
PyBOP	=Бензотриазол-1-іл-окси-трис-піролідинофосфонію гексафторфосфат
rt/RT	=кімнатна температура

TFA	=трифтороцтова кислота
OTf	=трифлат
Ts	=тозил

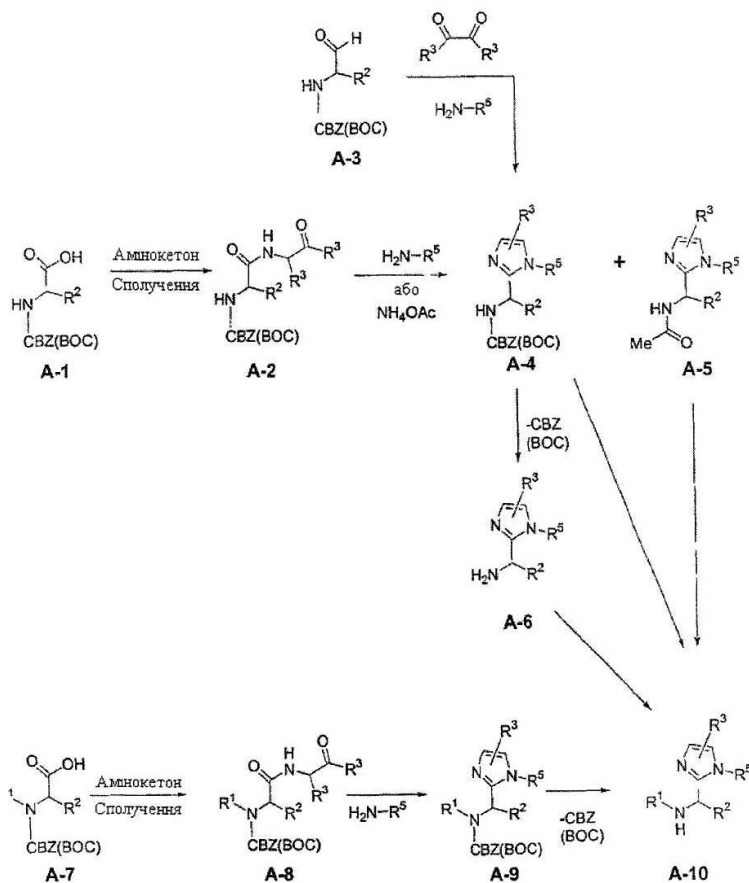
Способи синтезу

Характерні сполуки за даним винаходом можуть бути синтезовані відповідно до загальних способів синтезу, описаних нижче та проілюстрованих більш детально на схемах, які наведено далі. Оскільки схеми є ілюстрацією, не потрібно розглядати, що винахід обмежений наведеними хімічними реакціями та умовами. Одержання різних вихідних речовин, що використовуються в схемах, добре відоме фахівцю в даній галузі техніки.

Наступні схеми описують загальні способи синтезу, за допомогою яких можуть бути одержані проміжні та цільові сполуки за даним винаходом. Додаткові характерні сполуки та їх стереоізомери, рацемічні суміші, діастереоізомери та енантіомери можуть бути синтезовані, використовуючи проміжні сполуки, одержані відповідно до загальних схем, та інші речовини, сполуки та реактиви, відомі фахівцю в даній галузі техніки. Мається на увазі, що всі такі сполуки, їх стереоізомери, рацемічні суміші, діастереомери та енантіомери включені в межі даного винаходу.

Певні проміжні ланки та сполуки за даним винаходом можуть бути одержані відповідно до способу, наведеному на Схемі А нижче.

Схема А



Карбонова кислота формули A-1, яка або є комерційно доступною, або одержана за допомогою методик, відомих з наукової літератури, може бути сполучена з α -амінокетоном, використовуючи стандартні умови пептидного сполучення з агентом сполучення, таким як EDCI, та допоміжною речовиною, такою як HOBT, з одержанням сполуки формули A-2. Сполука A-2 може бути конденсована з аміном формули H_2N-R_5 або ацетатом амонію та циклізована при нагріванні в оцтовій кислоті до сполуки формули A-4.

Захисна група сполуки A-4 може бути видалена, використовуючи умови, відомі фахівцю в даній галузі техніки, які є прийнятними для конкретних захисних груп, з одержанням сполуки формули A-6. Наприклад, гідрогенізація в присутності каталізатора паладію є одним з методів для видалення CBZ захисної групи, тоді як обробка кислотою, такою як TFA, є ефективною для видалення захисної групи BOC.

Сполука формули A-6 може бути заміщена, використовуючи відновне амінування відповідно заміщеним альдегідом або кетоном в присутності

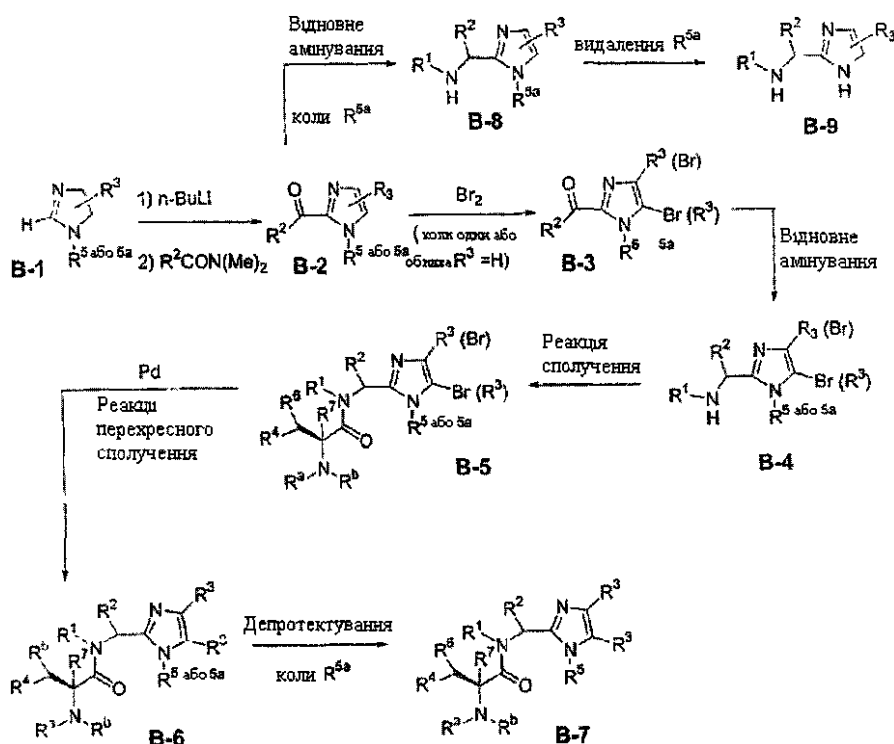
джерела гідриду, такого як боргідрид натрію або триацетоксидборгідрид натрію, з одержанням сполук формули A-10.

Альтернативно, сполука формули A-3 може бути конденсована з дикарбонільною сполукою формули $R_3(C=O)_2R_3$ та аміном формули H_2N-R_5 при нагріванні в оцтовій кислоті з одержанням сполуки формули A-4. Коли сполука A-3 захищена групою BOC, може бути одержаний побічний продукт формули A-5. Сполуки формули A-4 або A-5 можуть бути оброблені джерелом гідриду, таким як алюмогідрид літію, з одержанням певних сполук формули A-10.

Подібним чином, сполука формули A-7 може бути сполучена з α -амінокетоном, як описано вище для сполук формули A-1, з одержанням відповідних сполук формули A-8. Сполука формули A-8 потім може бути циклізована в присутності аміну формули H_2N-R_5 або ацетату амонію та потім депротектована, як описано вище, з одержанням сполук формули A-10.

Певні сполуки за даним винаходом можуть бути одержані відповідно до способу, наведеного на Схемі В нижче.

Схема В



R^{5a} =N-захисна група,
більш конкретно,
 R^{5a} =SEM, MOM або подібна

Більш конкретно, сполука формули B-1 (де азот імідазолу заміщений R^5 , який визначено в даній заявці, або R^{5a} , азотзахисною групою, такою як SEM, MOM або подібною) може бути депротонована металоорганічною основою, такою як н-бутиллітій, та потім оброблена прийнятно

заміщеним амідом з одержанням сполуки формули B-2.

Сполука B-2 може бути бромована з одержанням суміші регіоізомерів формули B-3. Сполука формули B-3 потім може бути перетворена за допомогою відновного амінування аміном формули H_2N-R^1 в присутності джерела гідриду, як описано на Схемі А, з одержанням сполуки формули B-4.

Амін сполуки формули В-4 може бути сполучений з прийнятною карбоною кислотою в стандартних умовах пептидного сполучення з агентом сполучення, таким як EDCI, та допоміжною речовиною, такою як HOBT, з одержанням сполуки формули В-5.

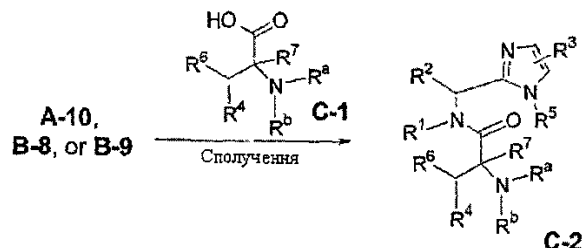
Конкретні замісники R^3 за даним винаходом, в яких атом вуглецю є точкою приєднання, можуть бути введені в сполуку формули В-5 за допомогою реакції перехресного сполучення, каталізованої перехідним металом, з одержанням сполук формули В-6. Прийнятні каталізатори паладію включають тетракіс трифенілфосфін паладію та подібні. Прийнятні кислоти Льюїса для реакції включають борну кислоту та подібні. Сполуки, захищені R^{5a} , можуть бути депротектовані в кислих умовах з одержанням сполук формули В-7.

Подібним чином, проміжна сполука В-2, коли вона необов'язково захищена R^{5a} , може бути відновно алкілована, використовуючи способи, описані вище, з одержанням сполуки формули В-8, з наступним видаленням захисної групи R^{5a} , використовуючи умови, описані в даній заявці, з одержанням сполуки формули В-9.

Фахівець в даній галузі техніки визнає, що замісник L (зображений як O у формулах на Схемі В) додатково може бути перетворений на S або N(R^d) за даним винаходом, використовуючи стандартні відомі хімічні методи.

Певні сполуки за даним винаходом можуть бути одержані відповідно до способу, наведеному на Схемі С нижче.

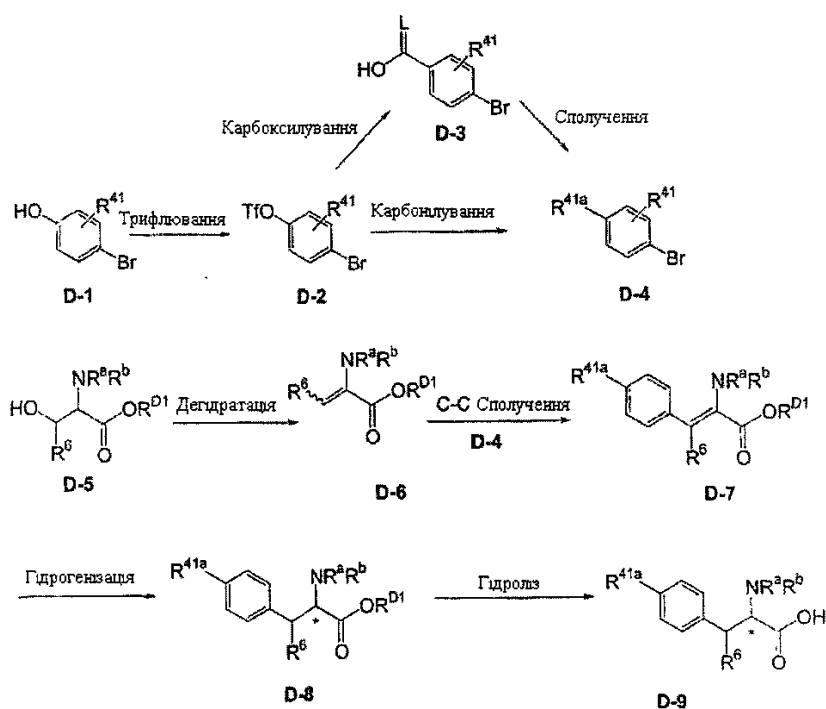
Схема С



Більш конкретно, сполука формули А-10, В-8 або В-9 може бути перетворена на сполуку формули С-2 за допомогою сполучення з прийнятною карбоною кислотою в стандартних умовах пептидного сполучення, як описано вище. Фахівець в даній галузі техніки визнає, що замісник L в сполуці формули С-2 (зображений як O) може бути перетворений на S або N(R^d) за даним винаходом, використовуючи стандартні відомі хімічні методи.

Прийнятно заміщені карбонові кислоти за даним винаходом можуть бути комерційно доступними або можуть бути одержані за допомогою методик, відомих з наукової літератури. Деякі хімічні синтези для одержання певних сполук формули С-1 наведені нижче на Схемах D та E.

Схема D



R^{41a} = амінокарбоніл, C_{1-6} алкіламінокарбоніл або $(C_{1-6}$ алкіл)₂ амінокарбоніл; R^{D1} = H, C_{1-6} алкіл або арил(C_{1-6}) алкіл

Зокрема, сполука формули D-1 може бути одержана трифлорметансульфоновим

ангідридом з одержанням трифлатної сполуки формули D-2. Сполука формули D-2 може бути перетворена на сполуку формули D-4 за допомогою різних хімічних синтезів, в яких використовуються стандартні хімічні методи,

відомі фахівцю в даній галузі техніки. Наприклад, бром-група сполуки формули D-2 може бути піддана реакції карбоксилювання за допомогою початкового карбонілювання під атмосферою монооксиду вуглецю в присутності відповідного каталізатора паладію та DPPF з наступною обробкою водною основою з одержанням сполуки формули D-3. Потім, карбоксильна група може бути перетворена на замісник R^{41a} у формулі D-4, використовуючи стандартні умови пептидного сполучення. Альтернативно, сполука формули D-4 може бути безпосередньо одержана за допомогою карбонілювання сполуки формули D-2, з наступною обробкою HMDS або первинним чи вторинним аміном.

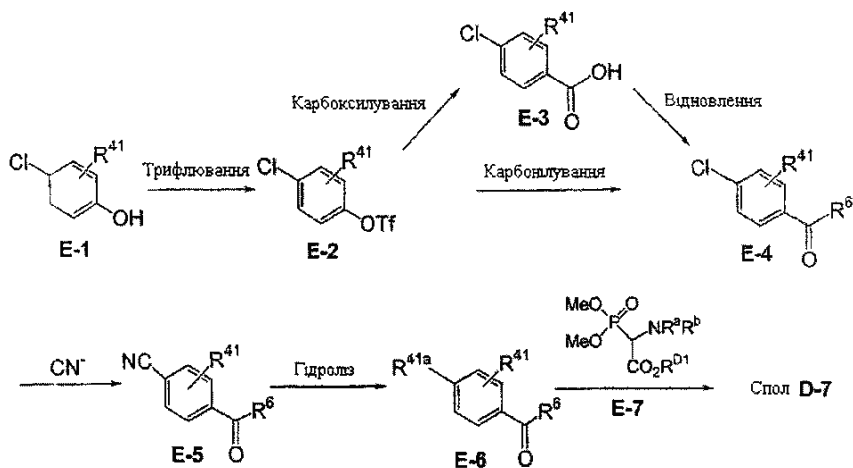
Сполука формули D-5, відома або одержана за допомогою відомих методів, може бути оброблена EDC в присутності хлориду міді (I) з одержанням відповідного алкену формули D6. Сполука формули D-6 потім може бути піддана реакції Хека зі сполукою формули D-4 в присутності відповідного каталізатора паладію та фосфіно ліганду з одержанням сполуки формули D7. Подальша гідрогенізація алкенільного

заміснику, використовуючи стандартні методи відновлення воднем, надає сполуку формули D-8.

Схема E демонструє альтернативний спосіб одержання проміжної сполук D-7 за даним винаходом. Сполука формули E-1 може бути перетворена на сполуку формули E-4, використовуючи відповідно пристосовані стадії синтезу, описані на Схемі D. Фахівець в даній галузі техніки визнає, що це перетворення може бути досягнуте за допомогою маніпулювання послідовності реакцій. Сполука формули E-4 може бути перетворена на її відповідний нітрил за допомогою реакції ароматичного нуклеофільного заміщення аніоном ціаниду. Фахівець в даній галузі техніки визнає, що нітрильний замісник є життєздатним синтоном для замісника R^{41a} .

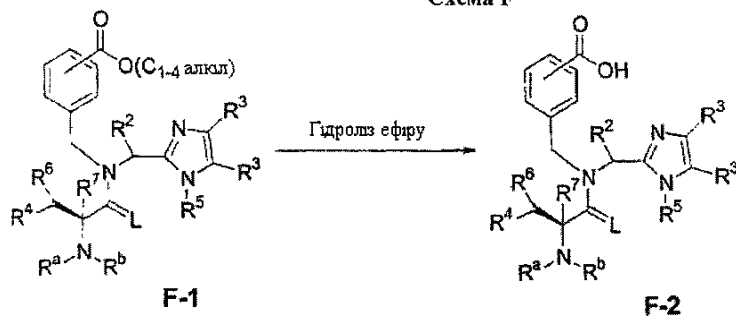
Сполука формули E-4 може брати участь в реакції Хорнера-Вадсворса-Емонса зі сполукою формули E-7 в присутності металорганічної основи, такої як н-бутиллітій. з одержанням сполуки формули D-7. Ця проміжна сполука може бути додатково перетворена, як описано на Схемі D в даній заявці.

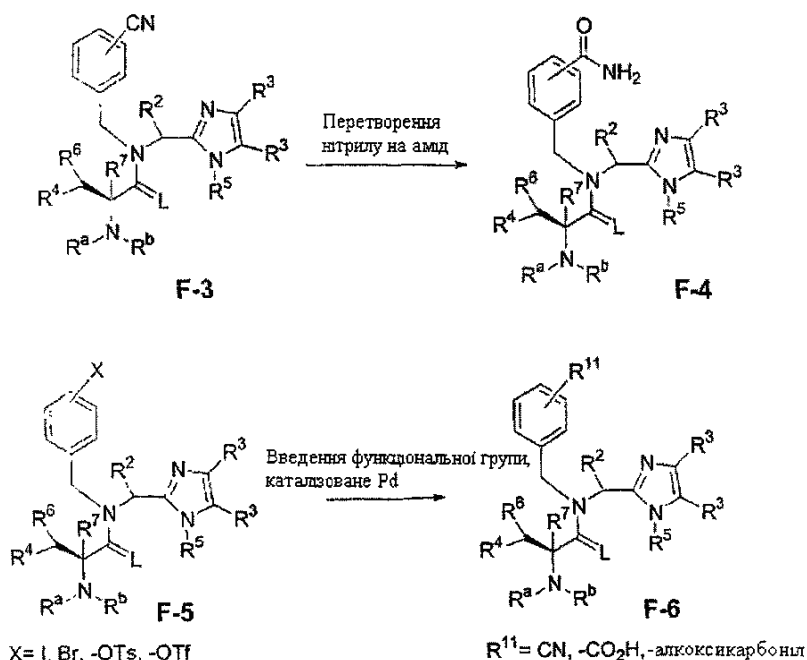
Схема E



Певні сполуки за даним винаходу можуть бути одержані відповідно до способу, наведеному на Схемі F нижче.

Схема F





Більш конкретно, сполука формули F-1, в якій R¹¹ являє собою алкоксикарбоніл, як визначено вище, може бути омилена до її відповідної кислоти, сполуки формули F-2.

Сполука формули F-3, в якій R¹¹ являє собою замісник ціано, може бути перетворена на її відповідний амінокарбоніл, сполуку F-4, обробкою пероксидом водню в присутності аніону гідроксиду. Так само, коли R³ являє собою арильне кільце, заміщене ціано, він може бути оброблений, як описано вище, з одержанням арильного кільця, заміщеного амінокарбонілом.

Деякі замісники R¹¹ можуть бути введені за допомогою реакції сполучення, каталізованої паладієм, з X-заміщеним попередником. Наприклад, сполука формули F-5, в якій X являє собою йодид, бромід, тозилат, трифлат або подібну групу, може бути оброблена Zn(CN)₂ в присутності тетракіс трифенілфосфін паладію з одержанням сполуки формули F-6, в якій R¹¹ являє собою ціано.

Обробка сполуки формули F-5 Pd(OAc)₂ та лігандом, таким як 1,1-біс(дифенілфосфіно)фероценом під атмосферою монооксида вуглецю забезпечує сполуку формули F-6, в якій R¹¹ являє собою карбокси замісник.

Сполучення, каталізовані паладієм, описані вище, також можуть бути використані для введення ціано, карбокси та алкоксикарбоніл замісників в арильне кільце в R³.

Специфічні приклади

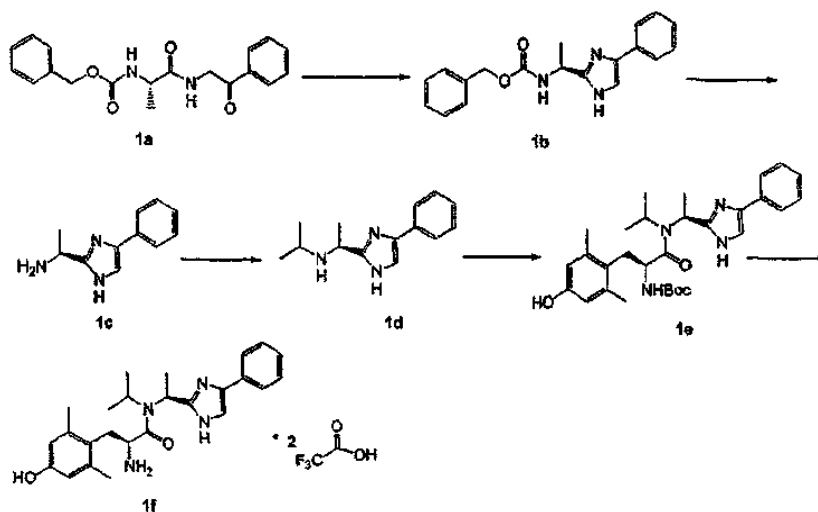
Специфічні сполуки, які представлені в даному винаході, були одержані відповідно до наступних прикладів та послідовності реакцій; приклади та діаграми, що зображають послідовності реакцій, представлені за допомогою ілюстрації, щоб допомогти в розумінні винаходу, їх не потрібно аналізувати з метою обмеження будь-яким чином винаходу, який викладено у формулі винаходу, яку

наведено після опису. Сполуки за даним винаходом можуть також бути використані як проміжні сполуки в подальших прикладах для одержання додаткових сполук за даним винаходом. Не було зроблено ніякої спроби оптимізувати виходи, отримані в будь-якій з реакцій. Фахівцю в даній галузі техніки відомо, як збільшити такі виходи за допомогою звичайних варіацій часу реакцій, температур, розчинників та/або реагентів.

Реагенти були придбані з комерційних джерел. Спектри ядерного магнітного резонансу (ЯМР) для атомів водню були зняті у вказаному розчиннику з (TMS), як внутрішнім стандартом, на спектрометрі Bruker Biospin, Inc. DPX-300 (300МГц). Значення виражені в мільйонних частках нижче області TMS. Мас-спектри (MS) були одержані на спектрометрі Micromass Platform LC або спектрометрі Agilent LC, використовуючи електророзпилювальну технологію. Реакції, прискорені мікрохвилями, були виконані, використовуючи або CEM Discover, або Personal Chemistry Smith Synthesizer мікрохвильовий прилад. Stereoізомерні сполуки можуть бути охарактеризовані як рацемічні суміші або як окремі діастереомери та енантіомери, використовуючи рентгенографічну кристалографію та інші методи, які є відомими фахівцю в даній галузі техніки. Якщо не вказано інше, речовини, що використовуються в прикладах, були одержані від легко доступних комерційних постачальників або синтезовані за допомогою стандартних способів, що відомі фахівцю в галузі хімічних синтезів. Групи замісників, які змінюються в прикладах, є водними, якщо не зазначено інше.

Приклад 1

2-Аміно-3-(4-гідрокси-2,6-диметил-феніл)-N-ізопропіл-N-[1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-пропіонамід



А. Бензиловий ефір [1-(2-оксо-2-феніл-етилкарбамоїл)-етил]-карбамінової кислоти.

До розчину комерційно доступного N- α -CBZ-L-аланіну (2,11г, 9,5ммоль) в дихлорметані (50мл) додавали 2-аміноацетофенону гідрохлорид (1,62г, 9,5ммоль). Одержаний розчин охолоджували до 0°C та N-метилморфолін (1,15г, 11ммоль), 1-гідроксибензотриазол (2,55г, 18,9ммоль) та 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-етилкарбодііміду гідрохлорид (2,35г, 12,3ммоль) додавали в такому порядку під атмосферою аргону. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Реакція гасили додаванням насиченого водного розчину NaHCO₃; відокремлену органічну фазу промивали 2N лимонною кислотою, насиченим розчином NaHCO₃ та сольовим розчином, потім сушили над MgSO₄ протягом ночі. Після фільтрування та концентрування залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент, EtOAc:гексан-1:1), одержуючи чистий продукт: бензиловий ефір [1-(2-оксо-2-феніл-етилкарбамоїл)-етил]-карбамінової кислоти (2,68г, 83%). ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 1,46 (3H, d), 4,39 (1H, m), 4,75 (2H, d), 5,13 (2H, d), 5,40 (1H, m), 7,03 (1H, m), 7,36 (5H, m), 7,50 (2H, m), 7,63 (1H, m), 7,97 (2H, m). MS (ES⁺): 341,1 (100%).

В. Бензиловий ефір [1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-карбамінової кислоти.

До суспензії бензинового ефіру [1-(2-оксо-2-феніл-етилкарбамоїл)-етил]-карбамінової кислоти (2,60г, 7,64ммоль) в ксилені (60мл) додавали NH₄OAc (10,3г, 134ммоль) та HOAc (5мл). Одержану суміш нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 7 годин. Після охолодження до кімнатної температури додавали сольовий розчин та суміш розділяли. Водну фазу екстрагували EtOAc, та об'єднані органічні фази сушили над Na₂SO₄ протягом ночі. Після фільтрування та концентрування залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент, EtOAc:гексан-1:1), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (2,33г, 95%). ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 1,65 (3H, d), 5,06

(1H, m), 5,14 (2H, q), 5,94 (1H, d), 7,32 (10H, m), 7,59 (2H, d). MS (ES⁺): 322,2 (100%).

С. 1-(4-Феніл-1H-імідазол-2-іл)-етиламін.

До розчину бензинового ефіру [1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-карбамінової кислоти (1,5г, 4,67ммоль) в метанолі (25мл) додавали 10% паладію на вугіллі (0,16г). Суміш струшували в приладі для гідрогенізації при rt під атмосферою водню (10фунт/дюйм²) протягом 8 годин. Фільтрування, з наступним випарюванням насуху під зниженим тиском, надавало неочищений продукт 1-(4-Феніл-1H-імідазол-2-іл)-етиламін (0,88г, 100%). ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 1,53 (3H, d), 4,33 (1H, q), 7,23 (3H, m), 7,37 (2H, m), 7,67 (2H, m). MS (ES⁺): 188,1 (38%).

Д. Ізопропіл-[1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-амін.

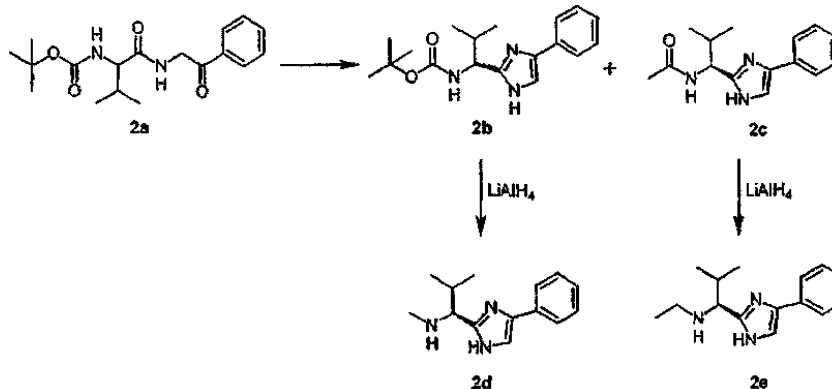
1-(4-Феніл-1H-імідазол-2-іл)-етиламін (0,20г, 1,07ммоль) та ацетон (0,062г, 1,07ммоль) змішували в 1,2-дихлоретані (4мл), з наступним додаванням NaBH(OAc)₃ (0,34г, 1,61ммоль). Одержану суміш перемішували при rt протягом 3 годин. Реакцію гасили насиченим розчином NaHCO₃. Суміш екстрагували EtOAc та об'єднані екстракти сушили над Na₂SO₄. Фільтрування, з наступним випарюванням насуху під зниженим тиском, надавало неочищений ізопропіл-[1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-амін (0,23г, 100%), який використовували для наступного реакції без подальшого очищення. ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 1,10 (3H, d), 1,18 (3H, d), 1,57 (3H, d), 2,86 (1H, m), 4,32 (1H, m), 7,24 (2H, m), 7,36 (2H, m), 7,69 (2H, m). MS (ES⁺): 230,2 (100%).

Е. трет-Бутиловий ефір (2-(4-гідрокси-2,6-диметил-феніл)-1-{ізопропіл-[1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-карбамоїл}-етил)-карбамінової кислоти.

В розчин 2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-(4-гідрокси-2,6-диметил-феніл)-пропіонової кислоти (0,18г, 0,6ммоль) в DMF (7мл) додавали ізопропіл-[1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-амін (0,11г, 0,5ммоль), 1-гідроксибензотриазол (0,22г, 1,6ммоль) та 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-етилкарбодііміду гідрохлорид (0,12г, 0,6ммоль).

Одержану суміш перемішували під атмосферою аргону при rt протягом ночі. Реакційну суміш екстрагували EtOAc та об'єднані органічні екстракти послідовно промивали насиченим водним розчином NaHCO₃, 1N HCl, насиченим водним розчином NaHCO₃ та сольовим розчином. Органічну фазу потім сушили над MgSO₄, фільтрували, та фільтрат концентрували під зниженим тиском. Одержаний залишок очищали за допомогою флеш колоночної хроматографії (елюент: EtOAc), одержуючи продукт трет-бутиловий ефір (2-(4-гідрокси-2,6-диметил-феніл)-1-(ізопропіл-[1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-карбамоїл)-етил)-карбамінової кислоти (0,13г, 50%). MS (ES⁺): 521,5 (100%).

F. 2-Аміно-3-(4-гідрокси-2,6-диметил-феніл)-N-ізопропіл-N-[1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-пропіонамід.



A. трет-Бутиловий ефір [2-метил-1-(2-оксо-2-феніл-етилкарбамоїл)-пропіл]-карбамінової кислоти.

Сполука 2a була одержана відповідно до Прикладу 1, використовуючи відповідні реактиви, вихідні речовини та способи, відомі фахівцю в даній галузі техніки.

B. трет-Бутиловий ефір [2-метил-1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-пропіл]-карбамінової кислоти.

Слідуючи методиці, описаній в Прикладі 1 для перетворення Сполуки 1a на Сполуку 1b, та використовуючи відповідні реактиви та способи, відомі фахівцю в даній галузі техніки, був одержаний трет-бутиловий ефір [2-метил-1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-пропіл]-карбамінової кислоти, Спол 2b.

Після обробки неочищена суміш була піддана флеш хроматографії на силікагелі (елюенти: CH₂Cl₂, з наступним 4:1 CH₂Cl₂/Et₂O, потім EtOAc). Обробка фракцій надавала 1,08г (27%) відновленого трет-бутилового ефіру [2-метил-1-(2-оксо-2-феніл-етилкарбамоїл)-пропіл]-карбамінової кислоти (Спол 2a), 1,89г (50%) трет-бутилового ефіру [2-метил-1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-пропіл]-карбамінової кислоти (Спол 2b) та 0,60г суміші N-[2-метил-1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-пропіл]-ацетаміду (Спол 2c) та ацетаміду.

Спол 2c очищали за допомогою розчинення в гарячому CH₃CN та охолодження до 0°C. Осад збирали вакуумним фільтруванням, одержуючи 0,21г (7%) N-[2-метил-1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-

пропіл]-ацетаміду. Розчин трет-бутилового ефіру (2-(4-гідрокси-2,6-диметил-феніл)-1-(ізопропіл-[1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-карбамоїл)-етил)-карбамінової кислоти (0,13г, 0,25ммоль) в трифтороцтовій кислоті (5мл) перемішували при rt протягом 2 годин. Після видалення розчинників залишок очищали за допомогою препаративної РХ та ліофілізували, одержуючи сіль TFA зазначеної у заголовку сполуки- у вигляді білого порошку (0,042г). ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 0,48 (3H, d), 1,17 (3H, d), 1,76 (3H, d), 2,28 (6H, s), 3,19 (2H, m), 3,74 (1H, m), 4,70 (1H, m), 4,82 (1H, q), 6,56 (2H, s), 7,45 (4H, m), 7,74 (2H, m). MS (ES⁺): 421,2 (100%).

Приклад 2

Метил-[2-метил-1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-пропіл]-амінта

Етил-[2-метил-1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-пропіл]-амін

пропіл]-ацетаміду, Спол 2c, у вигляді білого порошку (ВЕРХ: 100% @ 254nm та 214nm). ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 7,63 (2H, br s), 7,33 (2H, t, J=7,5Гц), 7,25-7,18 (2H, m), 4,78 (1H, br s), 2,35 (1H, br m), 2,02 (3H, s), 1,03 (3H, d, J=6,7Гц), 0,87 (3H, d, J=6,7Гц); MS (ES⁺) (відносна інтенсивність): 258,3 (100) (M+1).

C. Метил-[2-метил-1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-пропіл]-амін.

Розчин трет-бутилового ефіру [2-метил-1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-пропіл]-карбамінової кислоти (0,095г, 0,30ммоль) в THF (2,0мл) додавали по краплям протягом 10хв. до 1,0М розчину LiAlH₄, що кип'ятили зі зворотним холодильником, в THF (3,0мл). Реакційну суміш утримували при кипінні зі зворотним холодильником протягом 2 годин, охолоджували до кімнатної температури та гасили послідовною обробкою 0,11мл холодної води (5°C), 0,11мл 15% NaOH у водному розчині та 0,33мл холодної води (5°C). Одержану тверду речовину видаляли за допомогою вакуумного фільтрування та фільтрат (pH8-9) тричі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фракції сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували, одержуючи 0,58г (84%) метил-[2-метил-1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-пропіл]-аміну у вигляді світло-жовтого масла (ВЕРХ: 97% @ 254nm та 214nm). ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 7,69 (2H, d, J=7,4Гц), 7,36 (2H, t, J=7,6Гц), 7,26 (1H, s), 7,25-7,20 (1H, m), 3,62 (1H, d, J=6,3Гц), 2,35 (3H, s), 2,06 (1H, m), 0,99 (3H, d, J=6,7Гц), 0,89 (3H, d,

$J=6,7\text{Гц}$; MS (ES^+) (відносна інтенсивність): 230,2 (100) ($\text{M}+1$).

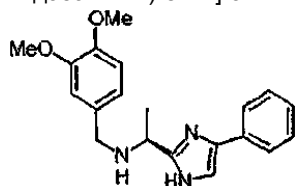
D. Етил-[2-метил-1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-пропіл]-амін.

Розчин N-[2-метил-1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-пропіл]-ацетаміду (0,077г, 0,30ммоль) в THF (2,0мл) додавали по краплям протягом 10хв. до 1,0М розчину LiAlH_4 , що кип'ятили зі зворотним холодильником, в THF (3,0мл). Реакційну суміш утримували при кипінні зі зворотним холодильником 11 годин, охолоджували до t та гасили послідовною обробкою 0,11мл холодної води (5°C), 0,11мл 15% NaOH у водному розчині та 0,33мл холодної води (5°C). Одержану тверду речовину видаляли за допомогою вакуумного фільтрування та фільтрат (pH8-9) тричі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фракції сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували, одержуючи 0,069г 5:1 суміші (визначено за допомогою ^1H ЯМР) етил-[2-метил-1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-пропіл]-аміну та відновленої Спол 2с у вигляді безбарвного масла (ВЕРХ: перекриття піків). ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 7,67 (2H, br s), 7,35 (2H, t, $J=7,6\text{Гц}$), 7,26 - 7,17 (2H, m), 3,72 (1H, d, $J=6,0\text{Гц}$), 2,56 (2H, dq, $J=13,0, 7,1\text{Гц}$), 2,05 (1H, m), 1,08 (3H, t, $J=7,1\text{Гц}$), 0,97 (3H, d, $J=6,7\text{Гц}$), 0,89 (3H, d, $J=6,7\text{Гц}$); MS (ES^+) (відносна інтенсивність): 244,2 (100) ($\text{M}+1$). Цей зразок був достатньої якості для використання в наступній реакції без подальшого очищення.

Спол 1d Прикладу 1 може бути замінена на метил-[2-метил-1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-пропіл]-амін та етил-[2-метил-1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-пропіл]-амін, та вони можуть бути перетворені на сполуки за даним винаходом, використовуючи відповідні реактиви, вихідні речовини та способи очищення, відомі фахівцю в даній галузі техніки.

Приклад 3

(3,4-Диметокси-бензил)-[1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-амін

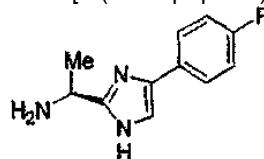


Розчин 1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етиламіну (0,061г, 0,33ммоль) Прикладу 1 та 0,55г (0,33ммоль) 3,4-диметоксибензальдегіду в 5мл безводного метанолу перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години та потім охолоджували до приблизно $0-10^\circ\text{C}$ на крижаній бані протягом 1 години. Реакційну суміш обережно обробляли 0,019г (0,49ммоль) боргідридом натрію, однією порцією, та утримували при приблизно $0-10^\circ\text{C}$ протягом 21 години. По краплям додавали холодну 2М водну HCl (30 крапель), суміш перемішували протягом 5хв., та потім частково концентрували у вакуумі без нагрівання. Залишок поміщали в EtOAc, одержуючи суспензію, яку обробляли 5мл холодного 3М водного NaOH та сильно перемішували сильніше, поки розчин ставав прозорим. Фази розділяли та водний шар

тричі екстрагували додатковим EtOAc. Об'єднані екстракти сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували, одержуючи 0,11г (3,4-диметокси-бензил)-[1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-аміну у вигляді світло-жовтого масла (ВЕРХ: 87% @ 254nm та 66% @ 214nm). MS (ES^+) (відносна інтенсивність): 338,1 (100) ($\text{M}+1$). Цей зразок був достатньої якості для використання в наступній реакції без подальшого очищення. Спол 1d Прикладу 1 може бути замінена на зазначену у заголовку сполуку, та вона може бути перетворена на сполуки за даним винаходом, використовуючи відповідні реактиви, вихідні речовини та способи очищення, відомі фахівцю в даній галузі техніки.

Приклад 4

1-[4-(4-Фтор-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-етиламін



A. трет-Бутиловий ефір {1-[4-(4-фтор-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-етил}-карбамінової кислоти.

Суміш ацетату амонію (19,3г, 250ммоль) та льодової HOAc (35мл) механічно перемішували та нагрівали до приблизно 100°C , одержуючи безбарвний розчин через 5-10хв. Після охолодження до t частинами додавали тверду суміш N-t-BOC-L-Аланіналу (комерційно доступний від Aldrich) та 4-фторфеніл гліюксал гідрату, одночасно перемішуючи, одержуючи жовту суміш. Одержану суміш нагрівали при 100°C протягом приблизно 2 годин перед охолодженням до t . Суміш охолоджували до $0-5^\circ\text{C}$, потім підлучували додаванням по краплям конц. NH_4OH (25мл), H_2O (25мл) та EtOAc (40мл), та додатковий конц. NH_4OH (50мл), одержуючи лужну суміш. Фази розділяли та водну фазу повторно екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази фільтрували через дикаліт, щоб видалити оранжеву тверду речовину та промивали насиченим водним NaCl. Органічну фазу потім сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували під зниженим тиском, одержуючи 4,27г оранжево-коричневого залишку. Залишок розчиняли в розчині MeCN (22мл) та DMSO (3мл), потім очищали за допомогою препаративної ВЕРХ на колонці Kromasil 10u C18 250x50мм, елюючи градієнтом 35:65 MeCN: H_2O . Чисті фракції об'єднували та ліофілізували, одержуючи 1,77г продукту у вигляді жовто-білого порошку (42%; сіль TFA). MS: m/z 306,1 (MH+).

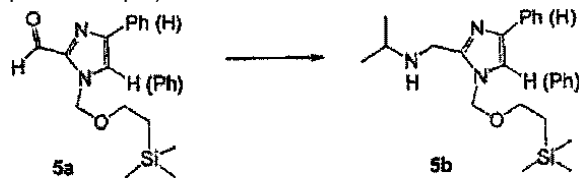
B. 1-[4-(4-Фтор-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-етиламін.

трет-Бутиловий ефір {1-[4-(4-фтор-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-етил}-карбамінової кислоти може бути BOC-депротектований, використовуючи методику, описану в Прикладі 1 для перетворення Спол 1e на Спол 1f. Після завершення BOC-депротектування Спол 1с Прикладу 1 може бути замінена на одержаний амін, та він може бути перетворений на сполуки за даним винаходом, використовуючи відповідні реактиви, вихідні

речовини та способи очищення, відомі фахівцю в даній галузі техніки.

Приклад 5

Ізопропіл-[4(5)-феніл-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1Н-імідазол-2-ілметил]-амін (суміш регіоізомерів)



Суміш регіоізомерів

А. Регіоізомери Спол 5а.

В охолоджений розчин 4(5)-феніл-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1Н-імідазолу [Tet. Lett. 1986, 27(35), 4095-8) (7,70г, 28,1ммоль) в сухому THF (60мл) додавали н-бутиллітій (2,5М в гексані, 22,5мл, 56,2ммоль) при -78°C під N_2 . Одержану суміш перемішували при -78°C протягом 1 години, потім додавали DMF (4,35мл, 56,2ммоль). Після перемішування при -78°C протягом додаткової години реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Реакцію гасили додаванням насиченого водного розчину NaHCO_3 та екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4 . Після фільтрування та випарювання залишок очищали за допомогою флеш колоночної хроматографії (елюент: EtOAc:гексан. 1:9), одержуючи 4(5)-феніл-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1Н-імідазол-2-карбальдегід (5,11г, 60%) у вигляді суміші регіоізомерів. ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 0,00 (9H,

s), 2,98 (2H, t), 3,62 (2H, t), 5,83 (2H, s), 7,36 (1H, m), 7,44 (2H, m), 7,65 (1H, s), 7,86 (2H, m). MS (ES^+): 303,0 (42%).

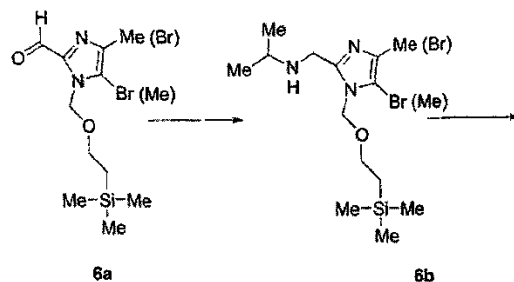
В. Регіоізомери Спол 5b.

Ізопропіламін (0,18г, 3ммоль) та суміш регіоізомерів 4(5)-феніл-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1Н-імідазол-2-карбальдегіду (0,91г, 3ммоль) змішували в 1,2-дихлоретані (10мл), з наступним додаванням триацетоксиборгідриду натрію (0,95г, 4,5ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Реакцію гасили насиченим водним розчином NaHCO_3 . Одержану суміш екстрагували EtOAc та об'єднані органічні фази сушили над Na_2SO_4 . Після фільтрування та концентрування залишок очищали за допомогою флеш колоночної хроматографії (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 7:3), одержуючи ізопропіл-[4(5)-феніл-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1Н-імідазол-2-ілметил]-амін (0,70г, 68%) у вигляді суміші регіоізомерів. ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 0,00 (9H, s), 0,94 (2H, t), 1,11 (6H, d), 2,89 (1H, m), 3,56 (2H, t), 3,94 (2H, s), 5,39 (2H, s), 7,25 (2H, m), 7,37 (2H, m), 7,76 (2H, d). MS (ES^+): 346,6 (75%).

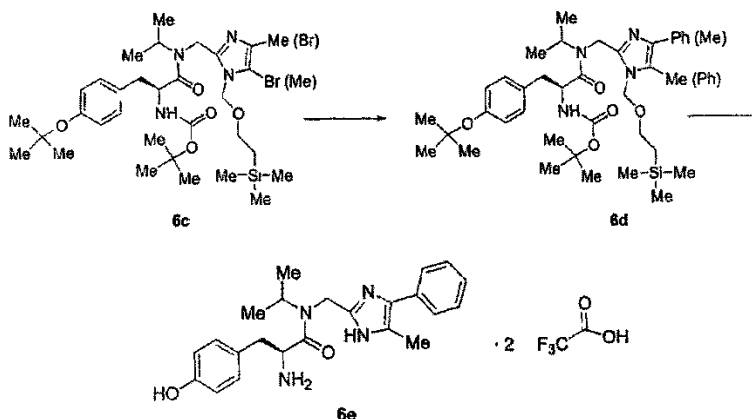
Спол 1d Прикладу I може бути замінена на Сполуку 5b, та вона може бути перетворена на сполуки за даним винаходом, використовуючи відповідні реактиви, вихідні речовини та способи очищення, відомі фахівцю в даній галузі техніки.

Приклад 6

2-Аміно-3-(4-гідрокси-феніл)-N-ізопропіл-N-(5-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілметил)-пропіонамід трифторацетат (1:2)



Суміш регіоізомерів



A. Регіоізмери Спол 6a.

Бром (1,17мл, 22,76ммоль) повільно додавали до охолодженої льодом регіоізомерної суміші 4(5)-метил-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-карбальдегіду (5,47г, 22,76ммоль; JOC, 1986, 51(10), 1891-4) в CHCl_3 (75мл). Реакційну суміш нагрівали до t через 1,5 години, а потім перемішували протягом додаткової 1 години. Реакційну суміш потім екстрагували насиченим водним NaHCO_3 та органічну фазу потім сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували під зниженим тиском, одержуючи 7,46г неочищеної речовини. Цю речовину переганяли під вакуумом (т.к 127-135°C; 1мм Hg), одержуючи 3,16г (43%) регіоізомерної суміші, Спол 6a. у вигляді жовтої рідини, яку використовували без подальшого очищення. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0 (s, 9H), 0,9-1,0 (t, 2H), 2,35 (s, 3H), 3,5-3,6 (t, 2H), 5,8 (s, 2H), 9,75 (s, 1H).

B. Регіоізмери Спол 6b.

Ізопропіл амін (0,30г, 5ммоль) в 1,2-дихлоретані (2мл) додавали до 5°C розчину регіоізомерів Спол 6a (0,96г, 3ммоль) в 1,2-дихлоретані (70мл). Після перемішування протягом 5хв. до реакційної суміші обережно додавали триацетоксиборгідрид нагрію (1,80г, 8,5ммоль). Суміш поступово нагрівали до t та перемішували протягом 24 годин. В цей час, додавали додаткову порцію триацетоксиборгідриду натрію (0,60г, 2,8ммоль) та реакційну суміш перемішували протягом додаткових 16 годин. Реакційну суміш потім охолоджували до приблизно 10°C та обробляли, одночасно перемішуючи, насиченим водним NaHCO_3 . Після перемішування протягом 15хв. шари розділяли та органічну фазу сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували під зниженим тиском, одержуючи 1,20г (з.в. 1,09г) регіоізомерної суміші, Спол 6b, у вигляді жовтого масла, яке використовували безпосередньо без подальшого очищення.

C. Регіоізмери Спол 6c.

Ізобутил хлорформіат (0,43г, 3,15ммоль) обережно додавали до 0°C розчину, що містить 2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-(4-трет-бутоксифеніл)-пропіонову кислоту (1,21г, 3,6ммоль; Advanced Chem Tech) N-метилморфолін (362мкл, 3,3ммоль) та CH_2Cl_2 (60мл). Після перемішування протягом 1,5 годин до реакційної суміші додавали Спол 6b (1,09г, 3ммоль). Реакційну суміш потім нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 16 годин. Реакційну суміш потім адсорбували на силікагелі та флеш хроматографували на колонці з силікагелем, елюючи 25% етил ацетат/гексан. Бажані фракції об'єднували та концентрували під зниженим тиском, одержуючи 715мг (35%) регіоізомерів Спол 6c у вигляді прозорого масла (ТШХ: 25% EtOAc/гексан $R_f=0,3$, гомогенний; ВЕРХ: 100% при 254 та 214нм, 7,51хв.).

D. Регіоізмери Спол 6d.

До регіоізомерів Спол 6c (90мг, 0,132ммоль) в 1,2-диметоксіетані (2мл) додавали фенолборну кислоту (32,2мг, 0,26ммоль), з наступним

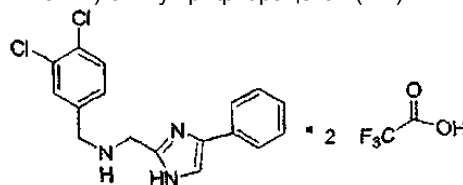
додаванням 2М Na_2CO_3 (водн.) (0,53мл, 1,06ммоль). Одержану суміш дегазували N_2 протягом 5хв. та потім обережно додавали тетракіс трифенілфосфін паладію (53мг, 0,046ммоль). Реакційну посудину герметично закривали та нагрівали до 80°C протягом 14 годин із швидким перемішуванням. Після охолодження до кімнатної температури суміш сушили над MgSO_4 , фільтрували через дикаліт та концентрували під потоком N_2 . Залишок розчиняли в невеликій кількості EtOAc та флеш хроматографували на колонці з силікагелем (елюент: 5%-25% EtOAc/гексан). Бажані фракції концентрували під зниженим тиском, одержуючи 55мг (61%) у вигляді регіоізомерної суміші Спол 6d, яку використовували без подальшого очищення (ТШХ: 25% EtOAc/гексан $R_f=0,3$; ВЕРХ: 100% при 254нм: 88% при 214нм, 6,50хв.).

E. 2-Аміно-3-(4-гідрокси-феніл)-N-ізопропіл-N-(5-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-ілметил)-пропіонамід трифторацетат (1:2).

Трифтороцтову кислоту (1мл) додавали до регіоізомерів Спол 6d (55мг, 0,081ммоль) при кімнатній температурі. Через 6 годин надлишок TFA видаляли під потоком N_2 . Залишок розчиняли в невеликій кількості ацетонітрилу та очищали за допомогою препаративної ВЕРХ на колонці YMC C18 100x20мм. Найбільш чисті фракції об'єднували та ліофілізували, одержуючи 37мг (74%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білого ліофілу (ТШХ: 5:1 CHCl_3 :MeOH $R_f=0,55$, гомогенний; ВЕРХ: 100% при 214нм; ВЕРХ/MS: m/z 393 (MH^+)). ^1H ЯМР ($\text{MeOH}-d_4$) δ 0.85-0,9 (d, 3H), 1,2-1,25 (d, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,05-3,1 (t, 2H), 4,0-4,15 (m, 1H), 4,55-4,6 (d, 1H), 4,7-4,85 (m, 2H), 6,65-6,7 (d, 2H), 6,95-7,0 (d, 2H), 7,45-7,6 (m, 5H).

Приклад 7

(3,4-Дихлор-бензил)-(4-феніл-1H-імідазол-2-ілметил)-аміну трифторацетат (1:2)



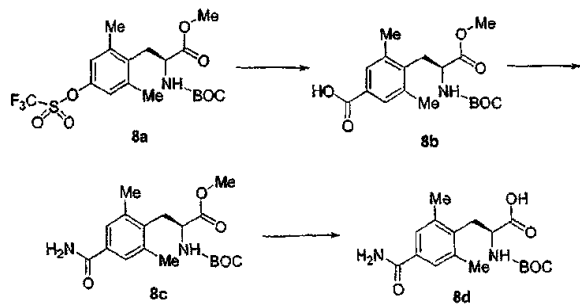
Використовуючи методику, описану в Прикладі 5 та замінюючи ізопропіламін на 3,4-дихлор-бензиламін, був одержаний (3,4-дихлор-бензил)-[4(5)-феніл-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-ілметил]-амін у вигляді пари регіоізомерів. Зразок (95мг, 0,21ммоль) цієї сполуки розчиняли в TFA (3мл) при кімнатній температурі. Через 2 години суміш концентрували під потоком азоту. Залишок очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, найбільш чисті фракції об'єднували та ліофілізували, одержуючи бажаний продукт (3,4-дихлор-бензил)-(4-феніл-1H-імідазол-2-ілметил)-амін у вигляді не зовсім білого ліофілу.

Слідуючи методиці, описаній в Прикладі 1, замінюючи Спол 1d на (3,4-дихлор-бензил)-(4(5)-феніл-1H-імідазол-2-ілметил)-амін, можуть бути синтезовані сполуки за даним винаходом,

використовуючи відповідні реактиви, вихідні речовини та способи очищення, відомі фахівцю в даній галузі техніки.

Приклад 8

Метилловий ефір (S)-2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-(2,6-диметил-4-трифторметансульфонілфеніл)-пропіонової кислоти



A. Метилловий ефір (S)-2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-(2,6-диметил-4-трифторметансульфонілфеніл)-пропіонової кислоти.

В холодний розчин Boc-L-(2,6-диMe)Tyr-OMe (7,0г, 21,6ммоль; Джерела: Chiramer або RSP AminoAcidAnalogues) та N-фенілтрифторметансульфоніміду (7,9г 22,0ммоль) в дихлорметані (60мл) додавали триетиламін (3,25мл, 23,3ммоль). Одержаний розчин перемішували при 0°C протягом 1 години та повільно нагрівали до rt. Після завершення реакцію гасили додаванням води. Відокремлену органічну фазу промивали 1N водним розчином NaOH, водою та сушили над Na₂SO₄ протягом ночі. Після фільтрування та випарювання залишок очищали за допомогою флеш колоночної хроматографії (елюент: EtOAc-гексан: 3:7), одержуючи бажаний продукт (9,74г, 99%) у вигляді прозорого масла; ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 1,36 (9H, s), 2,39 (6H, s), 3,06 (2H, d, J=7,7Гц), 3,64 (3H, s), 4,51-4,59 (1H, m), 5,12 (1H, d, J=8,5Гц), 6,92 (2H, s); MS (ES+) (відносна інтенсивність): 355,8 (100) (M-Boc)⁺.

B. (S)-4-(2-трет-Бутоксикарбоніламіно-2-метоксикарбонілетил)-3,5-диметилбензойна кислота.

До суспензії метилового ефіру (S)-2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-(2,6-диметил-4-трифторметансульфонілфеніл)-пропіонової кислоти (9,68г, 21,3ммоль), K₂CO₃ (14,1г, 0,102моль), Pd(OAc)₂ (0,48г, 2,13ммоль) та 1,1-біс(дифенілфосфіно)фероцену (2,56г, 4,47ммоль) в DMF (48мл) барботували газоподібний CO протягом 15хв. Суміш нагрівали до 60°C протягом 8 годин з балоном CO. Охолоджену суміш розділяли між NaHCO₃ і EtOAc та фільтрували.

Водний шар відокремлювали, підкисляли 10% водним розчином лимонної кислоти, екстрагували EtOAc та в кінці сушили над Na₂SO₄. Фільтрування та концентрування фільтрату надавало залишок. Залишок перекристалізовували з EtOAc-гексани, одержуючи бажаний продукт (7,05г, 94%); ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 1,36 (9H, s), 2,42 (6H, s), 3,14 (2H, J=7,4Гц), 3,65 (3H, s), 4,57-4,59 (1H, m), 5,14 (1H, d, J=8,6Гц), 7,75 (2H, s); MS (ES+) (відносна інтенсивність): 251,9 (100) (M-Boc)⁺.

C. Метилловий ефір (S)-2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-(4-карбамоіл-2,6-диметилфеніл)пропіонової кислоти.

В перемішаний розчин (S)-4-(2-трет-бутоксикарбоніламіно-2-метоксикарбонілетил)-3,5-диметилбензойної кислоти (3,00г, 8,54ммоль), PyBOP (6,68г, 12,8ммоль) та HOBt (1,74г, 12,8ммоль) в DMF (36мл) додавали DIPEA (5,96мл, 34,2ммоль) та NH₄Cl (0,92г, 17,1ммоль). Одержану суміш перемішували при rt протягом 40хв. перед розділенням між водним розчином NH₄Cl та EtOAc. Відокремлену органічну фазу послідовно промивали 2 N водним розчином лимонної кислоти, насиченим водним розчином NaHCO₃ та сольовим розчином, потім сушили над Na₂SO₄ протягом ночі. Після фільтрування та концентрування залишок очищали за допомогою флеш колоночної хроматографії (елюент: EtOAc), одержуючи продукт (3,00г, 100%); ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 1,36 (9H, s), 2,39 (6H, s), 3,11 (2H, J=7,2Гц), 3,65 (3H, s), 4,53-4,56 (1H, m), 5,12 (1H, d, J=8,7Гц), 5,65 (1H, br s), 6,09 (1H, br s), 7,46 (2H, s); MS (ES+) (відносна інтенсивність): 250,9 (100) (M-Boc)⁺.

D. (S)-2-трет-Бутоксикарбоніламіно-3-(4-карбамоіл-2,6-диметилфеніл)пропіонова кислота.

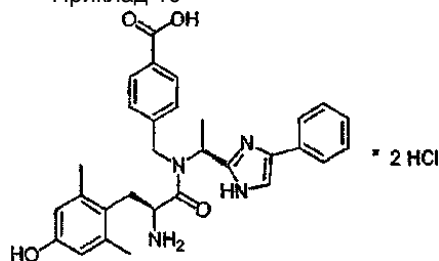
В охолоджений льодом розчин метилового ефіру зі Стадії C (2,99г, 8,54ммоль) в THF (50мл) додавали водний розчин LiOH (1N, 50мл) та перемішували при 0°C. Після закінчення вихідних речовин органічні розчинники видаляли та водну фазу нейтралізували охолодженням 1N HCl при 0°C та екстрагували EtOAc і сушили над Na₂SO₄ протягом ночі. Фільтруванням та випарюванням насухо одержували зазначену у заголовку кислоту, (S)-2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-(4-карбамоіл-2,6-диметилфеніл)пропіонову кислоту (2,51г, 87%); ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 1,30 (9H, s), 2,32 (6H, s), 2,95 (1H, dd, J=8,8, 13,9Гц), 3,10 (1H, dd, J=6,2, 14,0Гц), 4,02-4,12 (1H, m), 7,18-7,23 (2H, m), 7,48 (2H, s), 7,80 (1H, s); MS (ES+) (відносна інтенсивність): 236,9 (6) (M-Boc)⁺.

Приклад 9

5-([2-Аміно-3-(4-карбамоіл-2,6-диметилфеніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-аміно)-метил)-2-метокси-бензойна кислота

сушили під високим вакуумом під толуолом, що кип'ятили зі зворотним холодильником, протягом 2,5 годин, одержуючи 0,19г (71%) бажаної Спол 9с у вигляді білої твердої солі ди-НCl.

Приклад 10

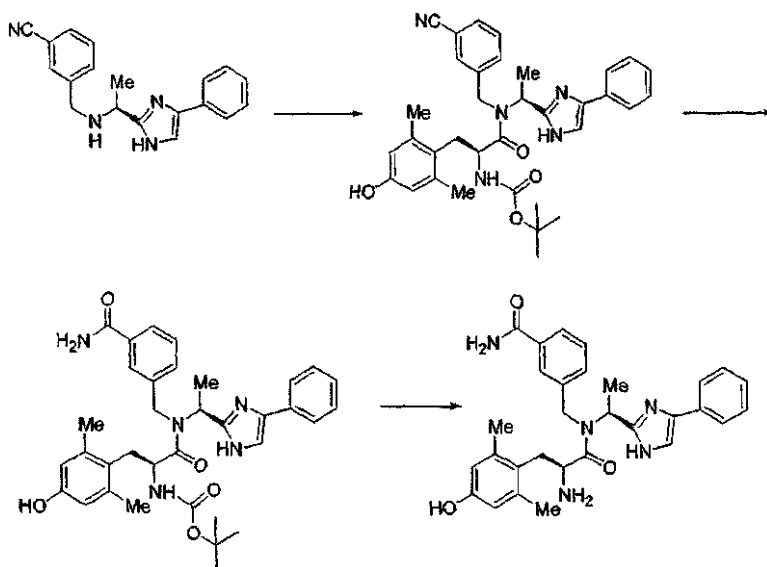


А. Метилловий ефір 4-([1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етиламіно]-метил)-бензойної кислоти.

Використовуючи методику, описану для Прикладу 3, замінюючи 3,4-диметоксибензальдегід на метилловий ефір 4-форміл-бензойної кислоти, був одержаний метилловий ефір 4-([1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етиламіно]-метил)-бензойної кислоти.

В. Метилловий ефір 4-([2-аміно-3-(4-гідрокси-2,6-диметил-феніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-аміно)-метил)-бензойної кислоти.

Спол 1d Прикладу 1 замінювали на метилловий ефір 4-([1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етиламіно]-метил)-бензойної кислоти та його перетворювали відповідно до методики Прикладу 1, одержуючи продукт.



А. 3-([1-(4-Феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етиламіно]-метил)-бензонітрил.

Використовуючи методику, описану для Прикладу 3, заміщаючи 3,4-диметоксибензальдегід на 3-форміл-бензонітрил, був одержаний продукт.

В. трет-Бутиловий ефір [1-((3-ціано-бензил)-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-карбамоїл)-2-(4-гідрокси-2,6-диметил-феніл)-етил]-карбамоїнової кислоти.

С. 4-([2-Аміно-3-(4-гідрокси-2,6-диметил-феніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-аміно)-метил)-бензойна кислота.

Розчин метилового ефіру 4-([2-аміно-3-(4-гідрокси-2,6-диметил-феніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-аміно)-метил)-бензойної кислоти (сіль TFA), (0,043г, 0,067ммоль) в 5мл THF охолоджували на крижаній бані. Додавали охолоджений (5-10°C) 3М водний розчин LiOH (5мл) та реакційну суміш сильно перемішували, поки вона була холодною. Для нейтралізації по краплям додавали охолоджений (5-10°C) 2М водну HCl (7,5мл), суміш перемішували протягом 5хв. Та потім частково концентрували у вакуумі без нагрівання. Одержану водну суспензію екстрагували сім разів EtOAc. Екстракти сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували, одержуючи 0,030г 4-([2-аміно-3-(4-гідрокси-2,6-диметил-феніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-аміно)-метил)-бензойної кислоти у вигляді білого порошку. Речовину поміщали в EtOH та обробляли 1М HCl в Et₂O. Розчин концентрували та залишок розтирали в порошок з CH₃CN. 0,021г (53%) зразка 4-([2-аміно-3-(4-гідрокси-2,6-диметил-феніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-аміно)-метил)-бензойної кислоти збирали у вигляді її солі HCl. MS (ES⁺) (відносна інтенсивність): 513,2 (100) (M+1).

Приклад 11

3-([2-Аміно-3-(4-гідрокси-2,6-диметил-феніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-аміно)-метил)-бензамід

Спол 1d Прикладу 1 замінювали на 3-([1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етиламіно]-метил)-бензонітрил та його перетворювали відповідно до методики Прикладу 1, одержуючи продукт.

С. трет-Бутиловий ефір [1-((3-карбамоїл-бензил)-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-карбамоїл)-2-(4-гідрокси-2,6-диметил-феніл)-етил]-карбамоїнової кислоти.

Розчин трет-бутилового ефіру [1-((3-ціано-бензил)-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-

карбамоїл]-2-(4-гідрокси-2,6-диметил-феніл)-етил]-карбамінової кислоти (0,070г, 0,12ммоль) в 3мл EtOH обробляли 1,0мл 30% пероксиду водню, потім відразу ж обробляли 0,1мл 6М водного розчину NaOH. Реакційну суміш сильно перемішували протягом 18 годин та гасили виливанням в охолоджену (5-10°C) воду. Водний розчин екстрагували п'ять разів Et₂O та об'єднані екстракти сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували, одержуючи 0,051г трет-бутилового ефіру [1-((3-карбамоїл-бензил)-[1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-карбамоїл)-2-(4-гідрокси-2,6-диметил-феніл)-етил]-карбамінової кислоти у вигляді безбарвного залишку (ВЕРХ: 84% @ 254нм та 77% @ 214нм). MS (ES⁺) (відносна інтенсивність): 612,5 (100) (M+1). Цей зразок був

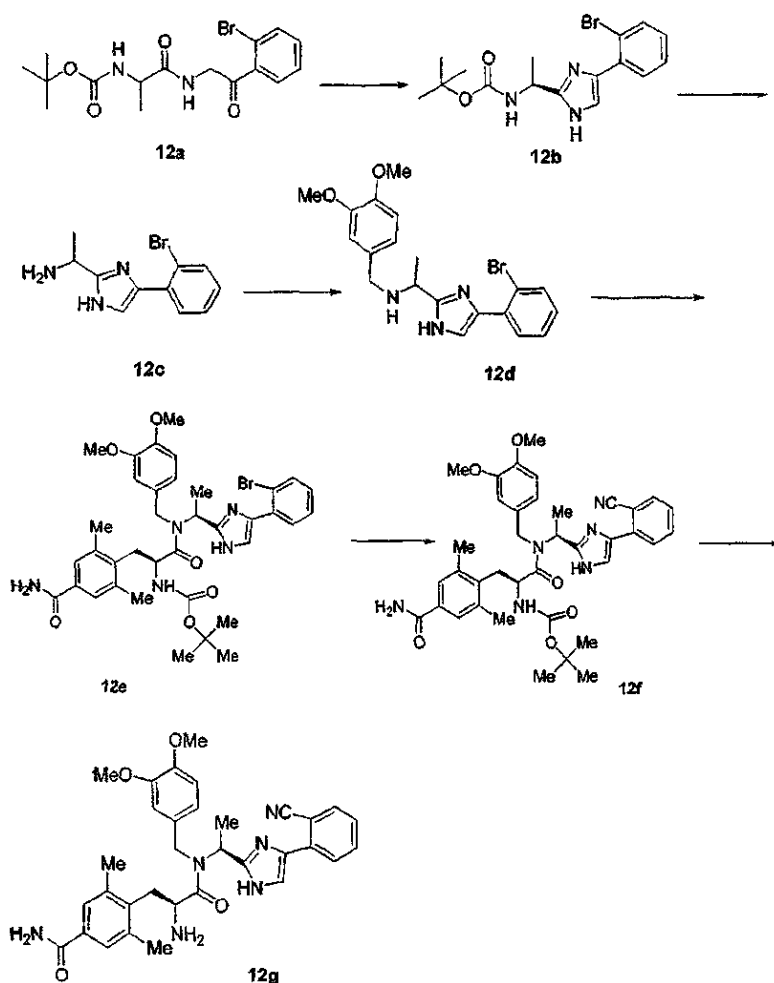
достатньої якості для використання в наступній реакції без подальшого очищення.

D. 3-((2-Аміно-3-(4-гідрокси-2,6-диметил-феніл)-пропіоніл)-[1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-аміно)-метил)-бензамід.

трет-Бутиловий ефір [1-((3-карбамоїл-бензил)-[1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-карбамоїл)-2-(4-гідрокси-2,6-диметил-феніл)-етил]-карбамінової кислоти може бути ВОС-депротектований, використовуючи методику, описану в Прикладі 1 для перетворення Спол 1e на Спол 1f, одержуючи зазначену у заголовку сполуку.

Приклад 12

4-{2-Аміно-2-[[1-[4-(2-ціано-феніл)-1H-імідазол-2-іл)-етил]-3,4-диметокси-бензил]-карбамоїл]-етил}-3,5-диметил-бензамід



A. трет-Бутиловий ефір {1-[2-(2-бром-феніл)-2-оксо-етилкарбамоїл]-етил]-карбамінової кислоти.

Сполука 2a була одержана відповідно до Прикладу 1, використовуючи відповідні реактиви, вихідні речовини та способи, відомі фахівцю в даній галузі техніки.

B. трет-Бутиловий ефір {1-[4-(2-бром-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-етил]-карбамінової кислоти.

Слідуючи методиці, описаній в Прикладі 1 для перетворення Сполуки 1a на Сполуку 1b та використовуючи відповідні реактиви та способи,

відомі фахівцю в даній галузі техніки, була одержана Спол 12b.

C. 1-[4-(4-Бром-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-етиламін.

Використовуючи методику, описану для перетворення Спол 1e на 1f, була одержана Сполука 12c.

D. трет-Бутиловий ефір [1-[[1-[4-(2-бром-феніл)-1H-імідазол-2-іл)-етил]-3,4-диметокси-бензил]-карбамоїл]-2-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-етил]-карбамінової кислоти.

Використовуючи методику, описану в Прикладі 9, Стадія D, та замінюючи 1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етиламін на 1-[4-(4-бром-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-етиламін, був одержаний продукт.

Е. трет-Бутиловий ефір {2-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-1-[[1-[4-(2-ціано-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-етил]-(3,4-диметокси-бензил)-карбамоїл]-етил}-карбамінової кислоти.

До розчину трет-бутилового ефіру [1-[[1-[4-(2-бром-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-етил]-(3,4-диметокси-бензил)-карбамоїл]-2-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-етил]-карбамінової кислоти (294мг; 0,4ммоль) в DMF (2мл) додавали $Zn(CN)_2$ (28мг; 0,24ммоль). Одержану суміш дегазували аргоном протягом 5хв., потім обережно додавали $Pd(PPh_3)_4$ (92мг; 0,08ммоль) та систему відразу ж нагрівали до 100°C. Після нагрівання протягом 6 годин реакційну суміш охолоджували до rt та розділяли між EtOAc та водою. Органічну фазу сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Неочищену речовину піддавали обернено-фазовій ВЕРХ (вода/ацетонітрил/0,1% TFA). Необхідні фракції об'єднували, підлужували насиченим водним $NaHCO_3$ та двічі екстрагували EtOAc. EtOAc

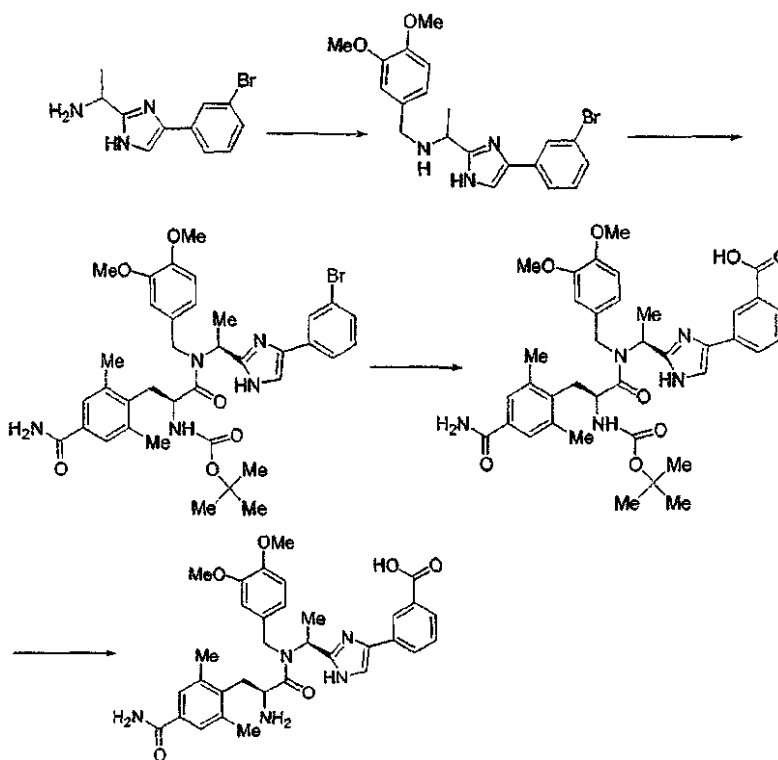
екстракти об'єднували, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували, одержуючи 146мг (54%) бажаного трет-бутилового ефіру {2-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-1-[[1-[4-(2-ціано-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-етил]-(3,4-диметокси-бензил)-карбамоїл]-етил}-карбамінової кислоти (ВЕРХ: 96% @ 254нм та 97% @ 214нм). Цей зразок був достатньої якості для використання в наступній реакції без подальшого очищення.

Ф. 4-{2-Аміно-2-[[1-[4-(2-ціано-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-етил]-(3,4-диметокси-бензил)-карбамоїл]-етил]-3,5-диметил-бензамід.

трет-Бутиловий ефір {2-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-1-[[1-[4-(2-ціано-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-етил]-(3,4-диметокси-бензил)-карбамоїл]-етил}-карбамінової кислоти може бути ВОС-депротектований, використовуючи методику, описану в Прикладі 1 для перетворення Спол 1e на Спол 1f, одержуючи зазначену у заголовку сполуку.

Приклад 13

3-(2-{1-[[2-Аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-пропіоніл]-(3,4-диметокси-бензил)-аміно]-етил]-1H-імідазол-4-іл)-бензойна кислота



А. 1-[4-(3-Бром-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-етиламін.

Використовуючи методику, описану в Прикладі 12 та відповідно заміщені вихідні речовини та реактиви, був одержаний 1-[4-(3-бром-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-етиламін.

В. {1-[4-(3-Бром-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-етил}-(3,4-диметокси-бензил)-амін.

Використовуючи методику, описану в Прикладі 3 та замінюючи 1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-

етиламін на 1-[4-(3-бром-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-етиламін, був одержаний продукт.

С. трет-Бутиловий ефір [1-[[1-[4-(3-Бром-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-етил]-(3,4-диметокси-бензил)-карбамоїл]-2-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-етил]-карбамінової кислоти.

Використовуючи методику Прикладу 1 для перетворення Спол 1d на Спол 1e, замінюючи Спол 1d на {1-[4-(3-бром-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-етил}-(3,4-диметокси-бензил)-амін та замінюючи 2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-(4-гідрокси-2,6-

диметил-феніл)-пропіонову кислоту на 2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-пропіонову кислоту Прикладу 8, був одержаний продукт.

D. 3-(2-{1-[[2-трет-Бутоксикарбоніламіно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-пропіоніл]-(3,4-диметокси-бензил)-аміно]-етил}-1H-імідазол-4-іл)-бензойна кислота.

До розчину трет-бутилового ефіру [1-{1-[4-(3-бром-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-етил}-(3,4-диметокси-бензил)-карбамоїл]-2-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-етил]-карбамінової кислоти (290мг; 0,40ммоль) в DMF (5мл) додавали K_2CO_3 (262мг; 1,9ммоль) та одержану суміш дегазували аргонном протягом 5 хв. В цей час додавали $Pd(OAc)_2$ (8,9мг; 0,04ммоль) та 1,1-біс(дифенілфосфіно)фероцен (46мг; 0,083ммоль). Монооксид вуглецю потім барботували через одержану суміш протягом 10хв. при *rt*, реакційну суміш герметично закривали та нагрівали до 100°C протягом 6 годин. Після охолодження до *rt* суміш розділяли між EtOAc та водою, фільтрували через целіт та потім розділяли. Водну фазу потім

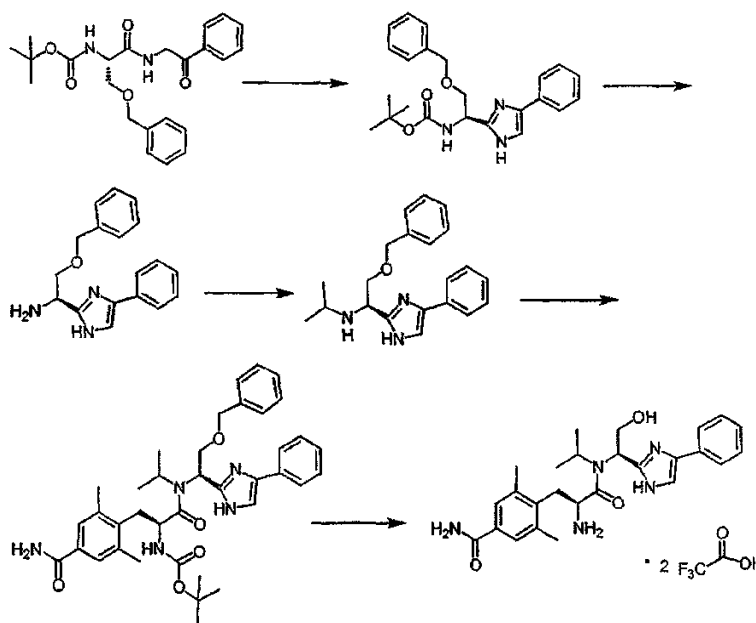
промивали другою порцією EtOAc. Водну фазу потім підкисляли до pH5 2N лимонною кислотою та одержаний водний розчин екстрагували EtOAc (4х). Ці останні EtOAc екстракти об'єднували, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували під зниженим тиском, одержуючи неочищений продукт (ВЕРХ: 87% при 254nm).

E. 3-(2-{1-[[2-Аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-пропіоніл]-(3,4-диметокси-бензил)-аміно]-етил}-1H-імідазол-4-іл)-бензойна кислота.

3-(2-{1-[[2-трет-Бутоксикарбоніламіно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-пропіоніл]-(3,4-диметокси-бензил)-аміно]-етил}-1H-імідазол-4-іл)-бензойна кислота може бути ВОС-депротектована, використовуючи методику, описану в Прикладі 1 для перетворення Спол 1e на Спол 1f, одержуючи зазначену у заголовку сполуку.

Приклад 14

4-(2-Аміно-2-{[2-гідрокси-1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-ізопропіл-карбамоїл}-етил)-3,5-диметил-бензамід



A. трет-Бутиловий ефір [2-бензилокси-1-(2-оксо-2-феніл-етилкарбамоїл-етил)-карбаїчінової кислоти.

Продукт був одержаний, використовуючи методику, описану в Прикладі 1, та замінюючи N- α -CBZ-L-аланін на бензиловий ефір N- α -BOC-L-серину.

B. трет-Бутиловий ефір [2-бензилокси-1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл-етил)-карбаїчінової кислоти.

За допомогою методики, описаної в Прикладі 1 для перетворення Спол 1a на Спол 1b, трет-бутиловий ефір [2-бензилокси-1-(2-оксо-2-феніл-етилкарбамоїл-етил)-карбаїчінової кислоти] був перетворений на продукт.

C. [2-Бензилокси-1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]амін.

трет-Бутиловий ефір [2-бензилокси-1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл-етил)-карбаїчінової кислоти] може бути ВОС-депротектований, використовуючи методику, описану в Прикладі 1 для перетворення Спол 1e на Спол 1f, одержуючи продукт.

D. [2-Бензилокси-1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-ізопропіл-амін.

За допомогою методики, описаної в Прикладі 1 для перетворення Спол 1c на Спол 1d, [2-бензилокси-1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]амін був перетворений на продукт.

E. трет-Бутиловий ефір [1-{[2-бензилокси-1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-ізопропіл-карбамоїл}-2-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-етил]-карбаїчінової кислоти.

Використовуючи методику Прикладу 1 для перетворення Спол 1d на Спол 1e, замінюючи Спол 1d на [2-бензилокси-1-(4-феніл-1H-імідазол-

2-іл-етил]-ізопропіл-амін та замінюючи 2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-(4-гідрокси-2,6-диметил-феніл)-пропіонову кислоту на 2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-пропіонову кислоту Прикладу 8, був одержаний продукт.

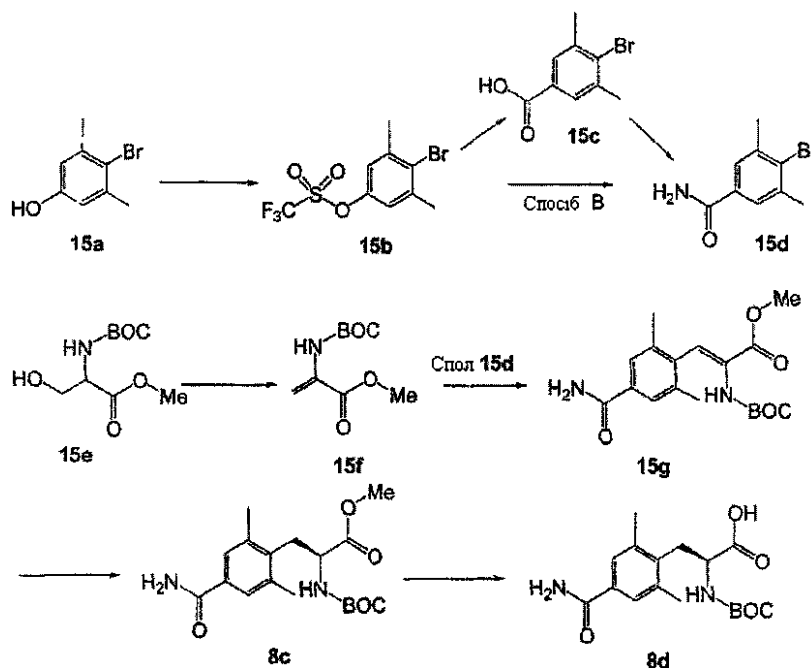
Ф. 4-(2-Аміно-2-[[2-гідрокси-1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-ізопропіл-карбамоїл]-етил)-3,5-диметил-бензамід (сіль TFA).

Розчин трет-бутилового ефіру [1-[[2-бензилокси-1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-ізопропіл-карбамоїл]-2-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-етил]-карбамінової кислоти (0,287г, 0,439ммоль) в хлороформі (10мл) охолоджували на крижаній бані та обробляли 0,62мл (4,4ммоль) йодотриметилсилану. Реакційну суміш, яка відразу ж ставала непрозорою, повільно нагрівали до кімнатної температури, одночасно перемішуючи.

Через 16 годин реакційну суміш охолоджували на крижаній бані до 5-10°C та обробляли 100мл MeOH. Погашену суміш перемішували при 5-10°C протягом 30хв., видаляли з крижаної бані та перемішували протягом додаткових 30хв., та концентрували у вакуумі, одержуючи 0,488г оранжевого залишку, який піддавали обернено-фазовій ВЕРХ (вода/ацетонітрил/0,1% TFA). Потрібні фракції об'єднували та зразок ліофілізували, одержуючи 0,150г (59%) 4-(2-аміно-2-[[2-гідрокси-1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-ізопропіл-карбамоїл]-етил)-3,5-диметил-бензаміду (сіль TFA) у вигляді білого порошку (ВЕРХ: 99% @ 254нм та 100% @ 214нм). MS (ES⁺) (відносна інтенсивність): 464,1 (100) (M+1).

Приклад 15

(S)-2-трет-Бутоксикарбоніламіно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-пропіонова кислота



А. 4-Бром-3,5-диметил-феніловий ефір трифторметансульфонової кислоти.

До охолодженого (0°C) розчину 4-бром-3,5-диметилфенолу (3,05г, 15,2ммоль) в піридині (8мл) по краплям додавали трифторметансульфоновий ангідрид (5,0г, 17,7ммоль). Після завершення додавання одержану суміш перемішували при 0°C протягом 15хв. та потім при rt протягом ночі. Реакційну суміш гасили додаванням води, а потім екстрагували EtOAc. Органічні екстракти послідовно промивали водою, 2N HCl (2×), сольовим розчином та потім сушили над MgSO₄. Фільтрування та випарювання насухо надавало Сполуку 15b (5,30г, 95%) у вигляді безбарвного масла. ¹H ЯМР (300МГц. CDCl₃): δ 2,45 (6H, s), 7,00 (2H, s).

В. 4-Бром-3,5-диметилбензойна кислота.

До розчину Сполуки 15b (6,57г, 19,7ммоль) в DMF (65мл) додавали K₂CO₃ (13,1г, 94,7ммоль), Pd(OAc)₂ (0,44г, 1,97ммоль) та 1,1'-

біс(дифенілфосфіно)фероцен (2,29г, 4,14ммоль). Одержану суміш барботували в газоподібному CO протягом 10хв. та нагрівали до 60°C протягом 7,5 годин з балоном CO(г). Охолоджену суміш розділяли між водним NaHCO₃ і EtOAc та фільтрували. Водну фазу відокремлювали, підкисляли водним 6 N HCl, екстрагували EtOAc та в кінці сушили над Na₂SO₄. Фільтрування та концентрування фільтрату надавало неочищену Сполуку 15c у вигляді коричневого залишку, який використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

С. 4-Бром-3,5-диметил-бензамід.

До суспензії Сполуки 15c в DCM (40мл) додавали SOCl₂ (3,1мл, 42ммоль) та суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Після видалення розчинника випаровуванням залишок розчиняли в DCM (40мл) та додавали гідроксид амонію (28% NH₃ у воді, 2,8мл). Суміш нагрівали при 50°C протягом 2 годин та концентрували. Залишок розбавляли

H₂O, екстрагували EtOAc та органічну частину сушили над Na₂SO₄. Після фільтрування та випарювання залишок очищали за допомогою флеш колоночної хроматографії (елюент: EtOAc), одержуючи Сполуку 15d (2,90г, 65% для 2 стадій) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ¹H ЯМР (300МГц, CD₃CN): δ 2,45 (6H, s), 5,94 (1H, br s), 6,71 (1H, br s), 7,57 (2H, s); MS(ES⁺) (Вісмочна інтенсивність): 228,0 (100%) (M+1).

Метод В: Суміш Сполуки 15b (3,33г, 10ммоль), PdCl₂ (0,053г, 0,3ммоль), гексаметилдисилазану (HMDS, 8,4мл, 40ммоль) та dppp (0,12г, 0,3ммоль) барботували з газоподібним СО протягом 5хв. та потім перемішували в балоні СО при 80°C протягом 4 годин. До реакційної суміші додавали MeOH (5мл). Суміш перемішували протягом 10хв., розбавляли 2N H₂SO₄ (200мл) та потім екстрагували EtOAc. EtOAc екстракти промивали насиченим водним NaHCO₃, сольовим розчином та потім сушили над Na₂SO₄. Фільтрування та випарювання одержаного фільтрату надавало залишок, який очищали за допомогою флеш колоночної хроматографії (елюент: EtOAc), одержуючи Сполуку 15d (1,60г, 70%) у вигляді білої твердої речовини.

Д. Метилловий ефір 2-трет-бутоксикарбоніламіноакрилової кислоти.

До суспензії метилового ефіру N-Вос-серину (Спол 15e, 2,19г, 10ммоль) та EDC (2,01г, 10,5ммоль) в DCM (70мл) додавали CuCl (1,04г, 10,5ммоль). Реакційну суміш перемішували при rt протягом 72 годин. Після видалення розчинника залишок розбавляли EtOAc, послідовно промивали водою та сольовим розчином та потім сушили над MgSO₄. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш колоночної хроматографії (елюент: EtOAc:гексан -1:4), одержуючи Сполуку 15e (1,90г, 94%) у вигляді безбарвного масла. ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 1,49 (9H, s), 3,83 (3H, s), 5,73 (1H, d, J=1,5Гц), 6,16 (1H, s), 7,02 (1H, s).

Е. Метилловий ефір (Z)-2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)акрилової кислоти.

Колбу, що містить Сполуку 15d (0,46г, 2,0ммоль), Сполуку 15f (0,80г, 4,0ммоль), три-о-толілфосфін (0,098г, 0,32ммоль), DMF (8мл), продували тричі N₂ (г). Після додавання трис(добензиліденацетон)дипаладію (0) (0,074г, 0,08ммоль) та TEA (0,31мл, 2,2ммоль) реакційну суміш нагрівали при 110°C протягом 24 годин. В цей час реакцію гасили додаванням води та потім екстрагували EtOAc. Органічну фазу промивали 1N HCl, насиченим водним NaHCO₃, сольовим розчином та сушили над MgSO₄. Суміш концентрували до залишку, який очищали за допомогою флеш колоночної хроматографії (елюент: EtOAc:гексан -1:1 до лише EtOAc), одержуючи Сполуку 15g (0,40г, 57%) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD): δ 1,36 (9H, s), 2,26 (6H, s), 3,83 (3H, s), 7,10 (1H, s), 7,56 (2H, s); ¹³C ЯМР (75МГц, DMSO-d₆): δ 17,6, 25,7, 50,2, 78,7, 124,9, 126,4, 128,3, 131,2, 135,2, 135,5, 152,8, 164,3, 169,6; MS (ES⁺) (відносна інтенсивність): 349,1 (38%) (M+1).

Ф. Метилловий ефір (S)-2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)пропіонової кислоти.

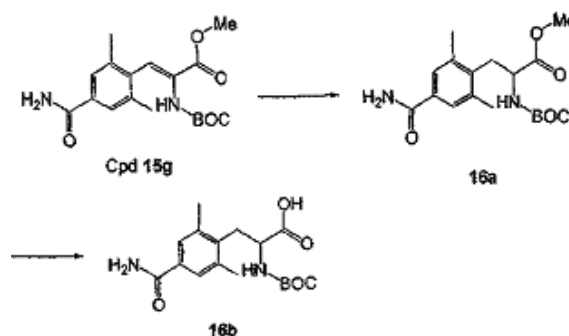
В реактор, який містить розчин Сполуки 15g (0,56г, 1,6ммоль) в дегазованому MeOH (80мл), додавали [Rh(cod)(R,R-DIPAMP)]⁺BF₄⁻ в потоці аргону. Реактор герметично закривали та пропускали H₂, перемішували при 60°C під 1000фунт/дюйм² H₂ протягом 14 днів. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш колоночної хроматографії (елюент: EtOAc:гексан -1:1), одержуючи Сполуку 8c (0,54г, 96%) у вигляді білої твердої речовини, ee: >99%; ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 1,36 (9H, s), 2,39 (6H, s), 3,11 (2H, J=7,2Гц), 3,65 (3H, s), 4,53-4,56 (1H, t), 5,12 (1H, d, J=8,7Гц), 5,65 (1H, brs), 6,09 (1H, br s), 7,46 (2H, s); MS (ES⁺) (відносна інтенсивність): 250,9 (100) (M-Boc)⁺.

Г. (S)-2-трет-Бутоксикарбоніламіно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)пропіонова кислота.

В охолоджений льодом розчин Сполуки 8c (0,22г 0,63ммоль) в THF (3,5мл) додавали водний розчин LiOH (1N, 3,5мл) та перемішували при 0°C. Після завершення реакції реакційну суміш концентрували та водну фазу нейтралізована охолодженням водним 1N HCl при 0°C та екстрагували EtOAc. Об'єднані екстракти сушили над Na₂SO₄ протягом ночі. Фільтрування та випарювання фільтрату насухо надавало Сполуку 8d (0,20г, 94%) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (300Гц, DMSO-d₆): δ 1,30 (9H, s), 2,32 (6H, s), 2,95(1H, dd, J=8,8, 13,9Гц), 3,10 (1H, dd, J=6,2, 14,0Гц), 4,02-4,12 (1H, m), 7,18-7,23 (2H, m), 7,48 (2H, s), 7,80 (1H, s); MS (ES⁺) (відносна інтенсивність): 236,9 (6) (M-Boc)⁺.

Приклад 16

Рацемічна 2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-пропіонова кислота



А. Метилловий ефір рацемічної 2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)пропіонової кислоти.

До реактора, який містить розчин Сполуки 15g (0,68г, 1,95ммоль) в MeOH (80мл), додавали 10% Pd-C (0,5г). Реактор з'єднували з гідрогенізатором та струшували під 51фунт/дюйм² H₂ протягом ночі. Суміш фільтрували через подушку з целіту та фільтрат концентрували насухо, одержуючи Сполуку 16a (0,676г 99%) у вигляді білої твердої речовини. Спектр ¹H ЯМР був ідентичний спектру метилового ефіру (S)-2-Трет-

бутоксикарбоніламіно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)пропіонової кислоти, Сполуки 8с.

В. Рацемічна 2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)пропіонова кислота.

Використовуючи методику, описану для Прикладу 15, для одержання (S)-2-ТреТ-бутоксикарбоніламіно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)пропіонової кислоти, була одержана рацемічна 2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)пропіонова кислота, Сполука 16b.

Використовуючи методики Прикладів, наведених вище, та відповідні реактиви, вихідні речовини та способи очищення, відомі фахівцю в даній галузі техніки, можуть бути одержані інші сполуки за даним винаходом, включаючи, але не обмежуючись:

Таблиця VI

Дані мас-спектрів для вибраних сполук

Спол	Теоретична MW	Виміряна MW (МНГ)
1	538	539
2	520	521
3	573	574
4	541	542
5	527	528
6	555	556
7	569	570
8	593	594
9	553	554
10	603	604
11	589	590
12	587,2	588,3
13	589,3	590,2
14	569,3	570,2
15	500,2	499,2
16	475,3	476,1
17	583,28	584,5
18	569,26	570,2
19	633,2	634,0
20	599,3	600,2
21	634,3	635,2
22	634,3	635,2
23	598,3	599,2
24	580,3	581,1
25	471,26	472,4
26	633,2	634,0
27	580,3	581,1
28	598,3	599,2
29	599,3	600,0
30	680,3	681,2
31	512,2	513
32	498,3	499,1
33	498,3	499,1
34	528,3	529,2
35	514,3	515,1
36	462,26	463,4
37	482,23	483,4
38	446,27	447,5
39	450,26	451,5
40	530,3	531,2
41	445,3	446,1
42	563,3	564,2
43	504,23	505,3
44	504,23	505,3

45	513,24	514,3
46	492,27	493,2
47	479,25	480,1
48	512,2	513,2
49	540,2	541
50	539,25	540,2
51	553,3	554,1
52	526,3	527,1
53	609,3	610,2
54	458,2	459
55	458,2	459
56	474,3	475,2
57	469,25	470,1
58	543,2	544,3
59	513,3	514,2
60	445,3	446,2
61	456,2	457,1
62	498,2	499,1
63	436,3	437,1
64	601,3	602,2
65	422,1	423,1
66	463,3	464,5
67	491,3	492,1
68	436,3	437,1
69	463,3	464,1
70	454,2	455,0
71	456,2	457,0
72	498,2	499,1
73	463,3	464,2
74	577,3	578,6
75	555,3	555,8
76	513,3	514,2
77	525,3	526,3
78	497,3	498,3
79	525,3	526,2
80	512,2	513,2
81	484,2	485,4
82	438,24	439,2
83	486,24	487,5
84	438,24	439,0
85	463,3	464,2
86	433,2	434,2
87	522,2	523
88	526,3	527,4
89	526,3	527,4
90	511,3	512,4
91	493,2	494,4
92	469,2	470,2
93	469,2	470,4
94	495,3	496,2
95	495,3	496,2
96	498,3	499,2
97	536,2	537,2
98	560,3	561,2
99	518,3	519,2
100	518,3	519,2
101	546,2	- 547,2
102	528,3	529,2
103	536,2	537,2
104	510,3	511,2
105	544,3	545,3
106	496,3	497,2
107	481,3	482,3
108	523,3	524,8
109	509,3	510,4
110	509,3	510,3
111	509,3	510
112	509,3	510
113	495,3	496,4

121

86053

122

114	495,3	496,1
115	496,28	497,4
115	496,28	497,4
116	438,24	439,4
117	438,24	439,4
118	436,2	437,3
119	394,2	395,2
120	525,3	526,2
121	539,3	540,3
122	521,3	522,3
123	464	465
124	421	422
125	450,26	451,5
126	456,23	457,3
127	487,3	488,5
128	487,3	488,6
129	422,2	423,3
130	450	451
131	422,2	423,3
132	394,2	395,2
133	464,2	465,3
134	496,3	497,4
135	450,26	451,37
136	495,3	496,4
137	447,3	448,4
138	526,3	527,4
139	653,4	654,5
140	462,3	463,4
141	488,17	489,16
142	450,26	451,40
143	447,3	448,4
144	419,2	420,3
145	496,28	497,32
146	426,21	427,39
147	454,21	455,22
148	477,3	478
149	488,2	489
150	470,3	471
151	488,2	489
152	398,2	399
153	393	394
154	392	393
155	454,21	455,21
156	470,27	471,36
157	477,2	478,4
158	468,2	469,4
159	496,3	497,4
160	429,2	430,4
161	420,2	421,4
162	448,3	449,4
163	438,24	439,1
164	556,23	557,1
165	434,27	435,1
166	420,25	421,1
167	449,3	450,2
168	433,3	434,2
169	415,2	416,2
170	434,3	435,3
171	392,2	393,3
172	497,2	498,3
173	479,2	480,3
174	434,3	435,3
175	484,2	485,2
176	420,2	421,4
177	454,2	455,3
178	433,3	434,1
179	489,3	490,1
180	489,3	489,9
181	447,3	448,1

182	447,3	448,3
183	433,3	434,2
184	433,3	434,2
185	405,2	406,2
186	387,2	388,2
187	406,2	407,2
188	378,2	379,2
189	427,2	428
190	446,3	447,4
191	418,2	419,4
192	418,2	419,3
193	390,2	391,3
194	406,2	407,5
195	378,2	379,3
196	419,2	420,4
197	433,3	434,1
198	350,2	351,1
199	378,2	379,2
202	391,2	392
203	391,2	391,9
204	378,2	379
205	406,2	407
206	392,2	393,3
207	392,2	393,2
208	378,2	379,3
209	378,2	379,2
210	364,2	365,2
211	364,2	365,2
212	350,2	351,2
213	350,2	351,1
214	378,2	379,1
215	378,2	379,1
216	406,2	407,2
217	406,2	407,1
218	468,3	469,4
219	440,2	441,3
220	468,3	469,4
221	440,2	441,2
222	392,2	393,2
223	420,3	421,2
224	420,3	421,1
225	392,2	393,2
226	539	540
227	539	540
228	587	588
229	633	634
230	599,3	599,8
231	512,2	513,2
239	617,2	618,2
242	563,3	564,2
246	519,3	520,0
247	548,3	549,2
248	552,2	553,2
249	536,2	537,0
250	526,3	527,2
251	512,3	513,2
252	554,3	555,3
253	540,2	541,2
254	540,2	541,2
255	554,3	555,3
256	529,2	530,2
257	543,2	543,9
260	542,2	543,2
261	514,2	515,1
262	528,2	529,1
266	512,2	513,2
267	535,2	536,0
268	556,3	557,2
269	525,2	526,0

270	511,2	512,2
271	539,2	540,2
272	525,2	526,0
273	541,2	542,4
274	618,3	619,2
275	589,2	590,2
276	559,2	560,2
277	559,2	560,2
278	617,2	618,2
279	528,2	528,9
280	583,3	584,4
281	555,2	556,2
282	569,3	570,2
283	541,2	542,2
284	555,2	556,3
285	541,2	542,4
286	516,2	517,0
287	502,2	503,1
288	648,6	648,0
289	695,2	695,7
290	648,6	648,0
291	648,6	648,0
292	526,3	527,4
293	562,2	563,2
294	562,2	563,2
295	568,3	569,3
296	638,3	638,8
297	513,2	513,7
298	583,3	583,8
299	612,3	613,3
300	608,3	609,3
301	644,3	644,7
303	515,2	515,8
304	501,2	502,2
305	617,3	617,8
306	661,3	661,8
307	566,3	566,8
308	661,3	661,8
309	649,3	650,0
310	641,3	642,3
311	554,3	555,3
312	554,3	555,3
313	554,3	555,3
314	554,3	555,3
315	627,3	628,3
316	540,2	541,3
317	540,2	541,3
318	589,2	590,2

Біологічні приклади

Спорідненість зв'язування з опіоїдними рецепторами для сполук за даним винаходом визначали згідно з описаними далі методиками, причому були одержані наведені результати.

Приклад 1

Аналіз зв'язування з дельта-опіоїдними рецепторами мозку щура

Самців щурів Wistar (150-250г, VAF, Charles River, Kingston, NY) вбивають шляхом дислокації шийних хребців, і їхні мізки видаляють та негайно поміщають в охолоджуваний льодом буфер Трис-НСІ (50мМ, рН7,4). Передній мозок відокремлювали від решти мозку фронтальним зрізом, починаючи з дорсального кінця біля горбка та проходячи вентрально по середньомозково-мостовому з'єднанню. Після препарування передні мізки гомогенізують в буфері Трис у тефлоново-скляному гомогенізаторі. Гомогенат розводять до

концентрації 1г тканини переднього мозку на 80мл Трис та центрифугують при 39000×g протягом 10 хв. Осад повторно суспендують в такому самому об'ємі буферу Трис, що містить 5мМ MgCl₂, з кількома короткими імпульсами гомогенізатора Polytron. Цей препарат використовують для проведення аналізів зв'язування з дельта-опіоїдними рецепторами. Після інкубування з дельта-селективним пептидним лігандом ~4нМ [³H] DPDPE при 25°C протягом 2,5 годин в 96-лунковому планшеті з загальним об'ємом 1 мл, вміст планшету фільтрують крізь листовий фільтр Wallac filtermat B за допомогою харвестера для 96-лункових планшетів Tomtec. Фільтри промивають тричі 2мл 10мМ HEPES (рН7,4) та висушують у мікрохвильовій печі двічі по 2хв. До кожної плями зразка додають 2×40мкл сцинтиляційної рідини Betaplate Scint (LKB) і аналізують за допомогою рідинного сцинтиляційного лічильника LKB (Wallac) 1205 BetaPlate.

Дані використовують для розрахунку або % інгібування порівняно з контрольним зв'язуванням (якщо аналізується лише одна концентрація тестової сполуки), або значення K_i (якщо досліджується інтервал концентрацій). % інгібування розраховують як: [(загальна величина dpm (розпадів за хвилину) - dpm тестової сполуки) / (загальна величина dpm - dpm неспецифічного зв'язування)]*100. Значення K_d та K_i обчислюють за допомогою програми для аналізу даних GraphPad PRISM. Біологічна активність сполук за даним винаходом наведена в Таблиці VII.

Приклад 1а

Аналіз зв'язування з дельта-опіоїдними рецепторами мозку щура-Версія 1а

Самців щурів Wistar (150-250г, VAF, Charles River, Kingston, NY) вбивають шляхом дислокації шийних хребців, і їхні мізки видаляють та негайно поміщають в охолоджуваний льодом буфер Трис-НСІ (50мМ, рН7,4). Передній мозок відокремлювали від решти мозку фронтальним зрізом, починаючи з дорсального кінця біля горбка та проходячи вентрально по середньомозково-мостовому з'єднанню. Після препарування передні мізки гомогенізують в буфері Трис у тефлоново-скляному гомогенізаторі. Гомогенат розводять до концентрації 1г тканини переднього мозку на 80мл Трис та центрифугують при 39000×g протягом 10хв. Осад повторно суспендують в такому самому об'ємі буферу Трис, що містить 5мМ MgCl₂, з кількома короткими імпульсами гомогенізатора Polytron. Цей препарат використовують для проведення аналізів зв'язування з дельта-опіоїдними рецепторами. Після інкубування з 0,1нМ дельта-селективним лігандом [³H]налтриндол при 25°C протягом 2,5 годин в 96-лунковому планшеті з загальним об'ємом 1мл, вміст планшету фільтрують крізь листовий фільтр Wallac filtermat B за допомогою харвестера для 96-лункових планшетів Tomtec. Фільтри промивають тричі 2мл 10мМ HEPES (рН7,4) та висушують у мікрохвильовій печі. До кожної плями зразка додають сцинтиляційну рідину Betaplate Scint (LKB) і одержану радіоактивність вимірюють за допомогою

рідинного сцинтиляційного лічильника LKB (Wallac) 1205 BetaPlate. Значення K_d та K_i обчислюють за допомогою програми для аналізу даних GraphPad PRISM. Біологічна активність сполук за даним винаходом наведена в Таблиці VII.

Приклад 2

Аналіз зв'язування з мю-опіоїдними рецепторами мозку щура

Самців щурів Wistar (150-250г, VAF, Charles River, Kingston, NY) вбивають шляхом дислокації шийних хребців, і їхні мізки видаляють та негайно поміщають в охолоджуваний льодом буфер трис-HCl (50мМ, pH7,4). Передній мозок відокремлювали від решти мозку фронтальним зрізом, починаючи з дорсального кінця біля горбка та проходячи вентрально по середньомозково-мостовому з'єднанню. Після препарування передні мізки гомогенізують у буфері Трис в тефлоново-скляному гомогенізаторі. Гомогенат розводять до концентрації 1г тканини переднього мозку на 80мл Трис та центрифугують при 39000×g протягом 10хв. Осад повторно суспендують в такому ж самому об'ємі буферу Трис, що містить 5мМ $MgCl_2$ з кількома короткими імпульсами гомогенізатора Polytron. Цей препарат використовують для проведення аналізів зв'язування з мю-опіоїдними рецепторами. Після інкубування з мю-селективним пептидним лігандом приблизно 0,8нМ [3H] DAMGO при 25°C протягом 2,5 годин в 96-лунковому планшеті із загальним об'ємом 1мл, вміст планшету фільтрують крізь листовий фільтр Wallac filtermat B за допомогою харвестера для 96-лункових планшетів Tomtec. Фільтри промивають тричі 2мл 10мМ HEPES (pH7,4) та висушують у мікрохвильовій печі двічі по 2хв. До кожної плями зразка додають 2×40мкл сцинтиляційної рідини Betaplate Scint (LKB) і аналізують за допомогою рідинного сцинтиляційного лічильника LKB (Wallac) 1205 BetaPlate.

Дані використовують для розрахунку або % інгібування порівняно з контрольним зв'язуванням (якщо аналізується лише одна концентрація тестової сполуки), або значення K_i (якщо досліджується інтервал концентрацій). %

інгібування розраховують як: [(загальна величина dpm (розпадів за хвилину) - dpm тестової сполуки) / (загальна величина dpm - dpm неспецифічного зв'язування)]* 100. Значення K_d та K_i обчислюють за допомогою програми для аналізу даних GraphPad PRISM. Біологічна активність сполук за даним винаходом наведена в Таблиці VII.

Приклад 2а

Аналіз зв'язування з мю-опіоїдними рецепторами мозку щура-Версія 2а Самців щурів Wistar (150-250г, VAF, Charles River, Kingston, NY) вбивають шляхом дислокації шийних хребців, і їхні мізки видаляють та негайно поміщають в охолоджуваний льодом буфер трис-HCl (50мМ, pH7,4). Передній мозок відокремлювали від решти мозку фронтальним зрізом, починаючи з дорсального кінця біля горбка та проходячи вентрально по середньомозково-мостовому з'єднанню. Після препарування передні мізки гомогенізують у буфері Трис в тефлоново-скляному гомогенізаторі. Гомогенат розводять до концентрації 1г тканини переднього мозку на 80мл Трис та центрифугують при 39000×g протягом 10хв. Осад повторно суспендують в такому ж самому об'ємі буферу Трис, що містить 5мМ $MgCl_2$ з кількома короткими імпульсами гомогенізатора Polytron. Цей препарат використовують для проведення аналізів зв'язування з мю-опіоїдними рецепторами. Після інкубування з 0,8нМ мю-селективного ліганду [3H] DAMGO при 25°C протягом 2,5 годин в 96-лунковому планшеті із загальним об'ємом 1мл, вміст планшету фільтрують крізь листовий фільтр Wallac filtermat B за допомогою харвестера для 96-лункових планшетів Tomtec. Фільтри промивають тричі 2мл 10мМ HEPES (pH7,4) та висушують у мікрохвильовій печі. До кожної плями зразка додають сцинтиляційну рідину Betaplate Scint (LKB) і одержану радіоактивність вимірюють за допомогою рідинного сцинтиляційного лічильника LKB (Wallac) 1205 BetaPlate. Значення K_d та K_i обчислюють за допомогою програми для аналізу даних GraphPad PRISM.

Таблиця VII

Спол	$r K_i \delta^*$ (нМ)	$r K_i \delta^*$ Вер. 1а (нМ)	$r K_i \mu^*$ (нМ)	Спол	$r K_i \delta^*$ (нМ)	$r K_i \delta^*$ Вер. 1а (нМ)	$r K_i \mu^*$ (нМ)
1	13,2		1,1	146			
2				147			
3				149			
4	11,17		2,41	150			
5	630, 183		1,19	151			
6	1,7			152			
7				153			
8	0,43, 0,15		0,51	154			
9	0,11		0,16	155			
10				156			
11	0,54		0,23	157			
12	0,08			158			

127		86053		128
13		159		
14	0,36	160		
15		161		
16		162		
17	60	163	4,51	0,03
18	0,38 - 14,4	164	120	0,38
19		165	23,6	0,07
20		166	5,58,	0,03,
21		167	12,03	0,07
22		168	10000	3,15
23		169	8867	5322
24		170	10000	853
25		171	32,6	0,48
26		172	10000	141
27		173	10000	150
28		174	5069	45,7
29	28	175	166	3,60
30		176	10000	156
31		177	255	13,4
32		178	104	0,6
33		179	10000	7116
34		180	5221	1209
35		181	341	1,3
36		182	1859	7
37		183	604	4
38		184	10000	19,5
39		185	182	6716
40		186	515	5314
41		187	5198	121
42		188	541	307
43		189	360	277
44		190	13,8	2,61
45		191	727,3	189
46		192	7,64	0,09
47		193	182,1	21,1
48	0,24	194	14,8	0,06
49		195	306,2	9,29
50	0,58	196		
51		197	4,27	0,9
52		198	5178	152
53		199	26,3	0,3
54		202	31,5	5,9
55		203	49,3	29,1
56		204		
57		205	4,44	0,14
58		206	5,8	0,2
59		207	5,3, 5,37, 14,7	0,05, 0,08, 0,1
60		208	33	1,3
61		209	708	17
62		210	1862	420,3
63		211	180	5,9
64		212	1278	103
65		213	5658	1263
66		214	308	44
67		215	126	0,43
68		216	1,14	0,04
69		217	5,4	1,08

129		86053		130
70		218	1,45	0,03
71		219	87,83	0,87
72		220	6921	157,2
73		221	9,58	0,36
74		222	394	91,2
75	0,66	223	2,6	0,87
76		224	1,41	0,03
77		225	112	0,73
78		226	48	
79		227	0,08, 0,46	0,96
80		228	27,8	0,35
81		229		
82		230	10	5
83		231	1070	6,19
84		239	0,1	0,44
85		242	0,18	0,59
86		246	0,035	0,15
87		247	0,4	0,61
88		248	0,44	0,11
89		249	0,18	0,12
90		250	0,21	0,06
91		249	0,18	0,12
92		250	0,21	0,06
93		251	0,26	0,08
94		249	0,18	0,12
95		250	0,21	0,06
96		251	0,26	0,08
97		256	3,82	7,08
98		257		14,0 1,22
99		260	0,13	0,24
100		261	8,01	0,79
101		262	17,5	1,1
102		266		
103		267	0,46	1,53
104		268		
105		269	0,61	6,24 0,37
106		270	1,03	4,47 1,37
107		271	12,2	0,27
108		272	15,6	1,1
109		273	1140	754
110		274		
111		275	0,47	0,69
112		276	115	47
113		277	0,14	0,44
114	12	278	49	12
115		279	5,2	0,137
116		280	32	3
117		281	721	399
118		282	907	185
119		283	6735	3572
120		284	1526	1033
121		285	2897	1868
122		286	0,11	0,05
123		287	0,14	0,13
124		288	0,17	0,43
125		288	0,17	0,43
126		289	0,1, 3,8	0,25
127		290	0,69	0,43
128		291	0,12	0,47
129		292	100	0,65
130		293	3175	646

131	295	3,95	0,18
132	296	2,2	0,49
133	297	44	0,11
134	298	44	0,3
135	299	1,16	0,44
136	300	0,29	0,09
137	301	0,76	0,09
138	303	24,5	3,87
139	304	119	161
140	305	1,24	0,2
141	306	0,18	0,9
142	307	0,07	0,4
143	308	0,48	1,2
144	318	1220	357
145			

* Аналізи зв'язування, описані вище, можуть мати межу похибки в діапазоні 10 – 20 %.

Приклад 3

Аналіз зв'язування з мю-опіоїдними рецепторами людини

Мембрани з клітин яєчників китайського хом'яка, що експресують людський μ опіоїдний рецептор (Perkin Elmer #RBHOMM400UA), гомогенізують в буфері дослідження (50мМ Трис, pH7,5 з 5мМ $MgCl_2$), використовуючи скляний гомогенізатор тканини, тефлоновий товчачик та тверду мішалку (Fisher Scientific), Концентрацію мембран коректують до 300мкг/мл в буфері дослідження та по 100мкл розподіляють до кожної лунки планшету дослідження, 96-лункового круглодонного поліпропіленового планшету. Сполуки, які будуть досліджувати, солюбілізують в DMSO (Pierce), 10мМ, потім розбавляють в буфері дослідження до 6 X бажаної кінцевої концентрації. Ліганд, 3H -Damgo (Perkin Elmer #NET-902) також розбавляють в буфері дослідження до 3,6нМ. В другому 96-лунковому круглодонному поліпропіленовому планшеті, відомому як планшет попереднього змішування, 60мкл 6 X сполуки об'єднують з 60мкл 3,6нМ 3H -Damgo. З цього планшету попереднього змішування 50мкл поміщають до планшету дослідження, що містить мембрани, в дублікат. Планшет дослідження інкубують протягом 2 годин при кімнатній температурі. GF/C 96-лункову фільтрувальну пластину (Perkin Elmer #6005174) попередньо обробляють 0,3% поліетиленіміну протягом 30хв. Вміст планшету дослідження фільтрують через фільтрувальну пластину, використовуючи Packard Filtermate Harvester, та тричі промивають 0,9% розчином солі, який має температуру 4°C. Фільтрувальну пластину сушать, нижню частину герметично закривають та до кожної лунки додають 30мкл Microscint20 (Packard #6013621). Використовують сцинтиляційний лічильник для мікропланшетів Topcount-NXT (Packard) для вимірювання виділеної енергії в діапазоні від 2,9 до 35кеВ. Результати порівнюють з максимальним зв'язуванням, лунки, в які не було додано жодного інгібітору. Неспецифічне зв'язування визначають в присутності 1мкМ неміченого Damgo (Tocris

#1171). Біологічна активність сполук за даним винаходом наведена в Таблиці VIII.

Біологічна активність сполук за даним винаходом також може бути виміряна в аналізі зв'язування з дельта опіоїдними рецепторами людини, використовуючи наступний приклад.

Приклад 4

Аналіз зв'язування з дельта опіоїдними рецепторами людини

Цей аналіз розробляли для перевірки здатності сполуки перешкоджати зв'язуванню міченого тритієм налтриндолу з підтипом 2 дельта опіоїдного рецептору. Мембрани з клітин яєчників китайського хом'яка, що експресують підтип 2 дельта опіоїдного рецептору людини (Perkin Elmer #RBHOMM400UA), гомогенізують в буфері дослідження (50мМ Трис, pH7,5 з 5мМ $MgCl_2$), використовуючи скляний гомогенізатор тканини, тефлоновий товчачик та тверду мішалку (Fisher Scientific). Концентрацію мембран коректують до 100мкг/мл в буфері дослідження та по 100мкл розподіляють до кожної лунки планшету дослідження, 96-лункового круглодонного поліпропіленового планшету. Сполуки, які будуть досліджувати, солюбілізують в DMSO (Pierce), 10мМ, потім розбавляють в буфері дослідження до 6 X бажаної кінцевої концентрації. Ліганд, 3H -Налтриндол (Perkin Elmer #NET-1065) також розбавляють в буфері дослідження до 6нМ. В другому 96-лунковому круглодонному поліпропіленовому планшеті, відомому як планшет попереднього змішування, 60 мкл 6 X сполуки об'єднують з 60мкл 6нМ 3H -Налтриндолу. З цього планшету попереднього змішування 50мкл поміщають до планшету дослідження, що містить мембрани, в дублікат. Планшет дослідження інкубують протягом 30хв. при кімнатній температурі. GF/C 96-лункову фільтрувальну пластину (Perkin Elmer #6005174) попередньо обробляють 0,3% поліетиленіміну протягом 30хв. Вміст планшету дослідження фільтрують через фільтрувальну пластину, використовуючи Packard Filtermate Harvester, та тричі промивають 0,9% розчином солі, який має температуру 4°C. Фільтрувальну пластину сушать, нижню частину

герметично закривають та до кожної лунки додають 30мкл Microscint20 (Packard #6013621). Використовують сцинтиляційний лічильник для мікропланшетів Topcount-NXT (Packard) для вимірювання виділеної енергії в діапазоні від 2,9 до 35кеВ. Результати порівнюють з максимальним зв'язуванням, лунки, в які не було додано жодного інгібітору. Неспецифічне зв'язування визначають в присутності 1мкМ неміченого Налтриндолу (Sigma #N115).

Біологічна активність, виміряна для вибраних сполук за даним винаходом, наведена в Таблиці VIII нижче, включаючи зв'язування з δ - та μ -опіїдними рецепторами (K_i), яке визначено, використовуючи методики, наведені вище.

Таблиця VIII

Спол	hKi δ^* (нМ)	hKi μ^* (нМ)	Спол	hKi δ^* (нМ)	hKi μ^* (нМ)
1		3,6	115	321	68
2		2,9	116	30,3	0,54
3		13	117	118	0,24
4		5,5	118	316, 212	1,04
5		3,9	119	>10,000	185
6		2	120	740	20,8
7		6,8	121	182	25,3
8		2,5, 4,4	122	107	12,8
9		10,9	123	84	47
10		15,5	124	1279	1,7
11		5,1	125	237	8,6
12		4,1	126	164	7,8
13		4,8	127	710	47
14		4,7	128		58
15		285	129		25,3
16		16	130	712	1,6
17		2,2	131	675	3,1
18		1,7	132		166
19		18,2	133	108	11,5
20		63	134	463	121
21		37,6	135	1040	7
22		~200	136	1607	726
23		34,3	137		445
24		9,3	138	1183	104
26		17	139	1263	58
27		30	140	985	79
28		44	141	252	52
29		38	142	454	8,2
30		34	143	69	1,6
31		19	144	251	1,3
32		6,8	145	267	
33		6,9	146	71	
34		19	147	241	

35		2,8	149	408	
36		5,6	150	992	
37		183	151	1295	
38		19	152	>10,000	
39		0,9	153	>10,000	
40		152	154	>10,000	1
41		1,6	155	345	
42		5,8	156	380	0,59
43		6,9	157	>10,000	2,2
44		8,7	158	>10,000	0,23
45		1,2	159	400	8,6
46		35	160	>10000	>1000
47		22	161	>10000	>1000
48		0,4	162	173	7,6
49		48	163	301, 63	0,67
50		1,4	164		16,3
51	113	2,7	165	322	0,45
52	66	12,1	166	300, 375	0,39, 0,5
53	96	13,1	167		4,2
54	172	1,1	190	285	
55	44	1,8	191	>10,000	
56	225	65,3	192		0,62
57	2,2	0,66	193	>10,000	
58	70	8,5	194	103	0,13
59	120	5,1	195	>10,000	9,8
60	114	2	196		
61	243	3	197		
62	69	2,4	198	>10,000	140
63	473	58	199	209	0,29
64	1108	117	203	501	13,7
65	517	0,36	204		7,7
66	550	6,5	205		
67	438	4,5	206	275,4	
68	59	0,6	207	132,2	
69	272	4,4	208		1,2
70	85	2,6	209		23
71	102	0,57	210		0,29
72	71	1,03	211		
73	151	1,9	212		55
74	63	9,8	213		>1000
75	8,5	2,6	214		29
76	43,1	1,6	215		1,5
77	13,5	1,8	216		
78	28,9	2,4	217	506	
79	11,5	1,7	218	189	3,92
80	0,95	1,09	219		16,2
81	15,7	1,7	220		377
82	46	2,39	221		0,42
83	48	4,67	222		185

84	9,6	1,1	223		
85	1175	5,4	224	81,3	0,65
86	400	1	225		1,4
87	38,9	12,6	226		7,91
88	16,2	5,8	227		1,92
89	19,3	9,2	228		15,9
90	6,6	0,7	229		12
91	15	4,8	231		28
92	5,4	0,25	239		
93	9,5	0,9	242		2,35
94	403	4,1	246		5,63
95	278	7,8	256		2
<hr/>					
96	14,6	9,7	257		3,4
97	6,3	19,2	260		0,58
98	54	48	261		2,58, 1,3
99	19,3	16	262		3,24
100	88	20	266		69
101	47	24	267		6,88
102	5,2	3,5	268		5,79
103	9,7	23	269		21,5
104	484	100	270		3,27
105	742	410	271		15,5
106	279	150	272		1,93
107	584	2,95	273		325
108	43,3	23,5	274		>1000
109	77	8,2	289		2,2
110	1402	191	303		3,8
111	307	6,4	304		41
112	135	9,5			
113		16			
114	49	1,39			

Приклад 5

Функціональний аналіз дельта
отоїднихрецепторів Аналіз зв'язування [³⁵S]GTPγS
в мембранах клітин CHO-hδ, Версія 1

Препарат мембран

Мембрани клітин CHO-hδ були придбані у
Receptor Biology, Inc. (Baltimore, MD). 10мг/мл
протеїну мембрани суспендували в 10мМ TPIS-HC
pH7,2, 2мМ EDTA. 10% цукрози.

Мембрани утримувалися при 4-8°C. Частину
(1мл) мембран додавали в 15мл холодного
буферу аналізу зв'язування. Буфер дослідження
містив 50мМ HEPES, pH7,6, 5мМ MgCl₂, 100мМ NaCl,
1мМ DTT та 1мМ EDTA. Суспензію мембран двічі
гомогенізували з Polytron та центрифугували
при 3000об./хв. протягом 10хв. Надосадову рідину
потім центрифугували при 18000об./хв. протягом
20хв. Осад після центрифугування зберігали в

пробірці та в пробірку додавали 10мл буфера
дослідження. Осад та буфер змішували з Polytron.

Методика інкубації

Гранули мембран (20мкг/мл) попередньо
інкубували зі SPA (10мг/мл) при 25°C протягом
45хв. в буфері дослідження. SPA (5мг/мл),
сполучений з мембранами (10мкг/мл) потім
інкубували з 0,5нМ [³⁵S]GTPγS в тому ж самому
буфері HEPES, що містить 50мкМ GDP в
загальному об'ємі 200мкл. Збільшення
концентрацій агоністів рецепторів
використовували для стимулювання зв'язування
[¹³S]GTPγS. Основне зв'язування досліджували за
відсутності агоністів та неспецифічне зв'язування
досліджували в присутності 10мкМ неміченого
GTPγS. Дані аналізували на лічильнику Тор.

Дані

% основного зв'язування= (стимульоване-
неспецифічне зв'язування)*100 / (основне-
неспецифічне зв'язування). Значення EC₅₀ були
розраховані, використовуючи програму Prism.

Приклад 6

Функціональний аналіз дельта
опіоднихрецепторів: Аналіз зв'язування
[³⁵S]GTPγS в мембранах клітин NG108-15, Версія 2

Препарат мембран

Мембрани клітин NG108-15 були придбані у
Applied Cell Sciences (Rockville, MD). 8мг/мл
протеїну мембрани суспендували в 10мМ TPIS-HC
pH7,2, 2мМ EDTA, 10% цукрози.

Мембрани утримувалися при 4-8°C. Частину
(1мл) мембран додавали в 10мл холодного
буферу аналізу зв'язування. Буфер дослідження
містив 50мМ Трис, pH7,6, 5мМ MgCl₂, 100мМ NaCl,
1мМ DTT та 1мМ EGTA. Суспензію мембран двічі
гомогенізували з Polytron та центрифугували при
3000об./хв. протягом 10хв. Надосадову рідину
потім центрифугували при 18000об./хв. протягом
20хв. Осад після центрифугування зберігали в
пробірці та в пробірку додавали 10мл буфера
дослідження. Осад та буфер змішували з Polytron.

Методика інкубації

Гранули мембран (75мкг/мл) попередньо
інкубували зі SPA (10мг/мл) при 25°C протягом
45хв. в буфері дослідження. SPA (5мг/мл),
сполучений з мембранами (37,5мкг/мл) потім
інкубували з 0,1нМ [³⁵S]GTPγS в тому ж самому
буфері Трис, що містить 100мкМ GDP в
загальному об'ємі 200мкл. Збільшення
концентрацій агоністів рецепторів
використовували для стимулювання зв'язування
[³⁵S]GTPγS. Основне зв'язування досліджували за
відсутності агоністів та неспецифічне зв'язування
досліджували в присутності 10мкМ неміченого
GTPγS. Дані аналізували на лічильнику Тор.

Аналіз даних

Були розраховані наступні параметри:

$$\% \text{ стимулювання} = \frac{(\text{срт тестової сполуки} - \text{срт неспецифічного зв'язування})}{(\text{срт основного зв'язування} - \text{срт неспецифічного зв'язування})} \times 100$$

% Інгібування=

(% стимулювання за допомогою 1мкМ SNC80 - % стимулювання за допомогою 1мкМ SNC80 в присутності тестової сполуки) $\times 100$ / (% Стимулювання за допомогою 1мкМ SNC80-100)

% Основного зв'язування= (стимульоване – неспецифічне зв'язування)* 100/(основне – неспецифічне зв'язування)

Значення EC₅₀ були розраховані, використовуючи GraphPad Prism.

Приклад 7

Функціональний аналіз мю опіоїдних рецепторів: Аналіз зв'язування [³⁵S]GTPγS в мембранах клітин CHO-hMOR, Версії 1 та 2

Мембрани клітин CHO-hMOR були придбані у Receptor Biology, Inc. (Baltimore, MD). Приблизно 10мг/мл протеїну мембрани суспендували в 10мМ TPIS-HCl pH7,2, 2мМ EDTA, 10% цукрози, та суспензію утримували на льоду. Одинмл мембран додавали до 15мл холодного буферу аналізу зв'язування, містить 50мМ HEPES, pH7,6, 5мМ MgCl₂, 100мМ NaCl, 1мМ DTT та 1мМ EDTA. Суспензію мембран гомогенізували з Polytron та центрифугували при 3000об./хв. протягом 10хв. Надосадову рідину потім центрифугували при 18000об./хв. протягом 20хв. Осад повторно

суспендували в 10мл буфері дослідження з Polytron.

Мембрани попередньо інкубували з аглютиніном зародків пшениці, покритих SPA гранулами (Amersham), при 25°C протягом 45хв. в буфері дослідження. SPA гранули (5мг/мл), сполучені з мембранами (10мкг/мл), потім інкубували з 0,5нМ [³⁵S]GTPγS в буфері дослідження. Основне зв'язування є таким, що має місце за відсутності доданої тестової сполуки; це немодульоване зв'язування розглядається як 100%, зв'язування, стимульоване агоністом, зростає до рівнів, що істотно вище цього значення. Для стимулювання зв'язування [³⁵S]GTPγS використовували діапазон концентрацій агоністів рецепторів. Як основне, так і неспецифічне зв'язування досліджували за відсутності агоніста; визначення неспецифічного зв'язування включало 10мкМ неміченого GTPγS.

Досліджували функцію сполук як антагоністів за допомогою оцінки їх потенціалу для інгібування зв'язування GTPγS, стимульованого агоністом. Радіоактивність вимірювали на Packard TopCount. Були розраховані наступні параметри:

$$\% \text{ стимулювання} = \frac{(\text{срт тестової сполуки} - \text{срт неспецифічного зв'язування})}{(\text{срт основного зв'язування} - \text{срт неспецифічного зв'язування})} \times 100$$

% Інгібування=

(% стимулювання за допомогою 1мкМ SNC80 - % стимулювання за допомогою 1мкМ SNC80 в присутності тестової сполуки) $\times 100$ / (% Стимулювання за допомогою 1мкМ SNC80-100)

Значення EC₅₀ були розраховані, використовуючи GraphPad Prism.

Біологічна активність, виміряна для вибраних сполук за даним винаходом, наведена в Таблиці VIII нижче, включаючи функціональні дані (%I та EC₅₀) для δ- та μ-опіоїдних рецепторів, які визначені з єдиної серії експериментів, використовуючи методики, наведені вище.

Таблиця IX

Спол. No.	Дослід-ження DOR GTP-зв'язуван ня_в1 EC50 (нМ)	Дослід-ження DOR GTP-зв'язуван ня_в2 EC50 (нМ)	Дослід-ження DOR GTP-зв'язуван ня_в2 (% I)	Дослід-ження MOR GTP-зв'язуван ня_в2 EC50 (нМ)	Дослід-ження MOR GTP-зв'язуван ня_в2 (% I)	Дослід-ження MOR GTP-зв'язуван ня_в1 (% від основного зв'язуван ня)	Дослід-ження MOR GTP-зв'язуван ня_в1 (% I)
1		88	22,10				
4		46	66,12				
5		>10,000	47,12	71	7,87		
8		>10,000	94,03	1,2	13,95		
9		3,4	67,13				
14		0,6	59,70				
17		1,3	68,64	2,5	8,71		
18		>10,000	100				
18				1,0	7,54		
20		>10,000	78,74				
29		>10,000	79,05				
48		>10,000	108,36	2,2	24,53		
50		1.4	60.27				

51		27	66,04		
75		1,4	65,35		
114	35			717,59	13,20
117	37			816,16	3,31
122				278,08	41,93
130	16			866,39	1,62
131	99			391,98	28,64
146	27			740,77	2,79
147	51			779,35	1,00
149	44			753,53	1,00
150	49			476,63	53,35
151	350			606,38	24,19
155	150			655,93	14,32
163	21			1286,00	1,00
164	2500			1077,00	1,00
165	231			1182,00	1,00
166	21			1448,00	1,00
166	71			1425,00	1,00
167				780,00	17,00
170	115			1031,00	26,00
173				147,00	85,00
174	20			864,00	42,00
175				471,00	53,00
177				625,00	23,00
178				1059,00	10,00
181				1304,00	1,00
182				1091,00	6,00
183	2320			962,00	27,00
184				862,00	13,00
190	3830			109,194	70,00
192	76			383,00	30,00
193				182,00	54,00
194	189			558,00	1,00
195				378,00	34,00
196	24			620,00	1,00
197	140			582,00	1,00
199	217			465,00	11,00
202	1580			529,00	1,00
203	515			331,00	20,00
205	32			566,00	1,00
206	37			446,00	1,00
207	8,65			432,1160	40,00
207	12			1183,00	21,00
208				475,00	1,00
209				295,00	10,00
210				414,00	10,00
211				371,00	10,00
214	26000			295,00	3,00
215	1060			606,00	1,00
216	16			666,00	1,00
217	82			599,00	1,00
218	20			599,00	1,00
219	3560			611,00	1,00
221	308			427,00	13,00
223	56			495,00	1,00
224	103			694,00	1,00
225	2190			657,00	1,00
226		>10,000	19,71		
227		>10,000	66,56	60,8	36,00
230			48,93		
239		>10,000			

242	>10,000	91,45		
246	0,3	47,01	4,5	21,30
247	44	41,89		
248	15	31,72		
249	8	20,14		
250	10	34,93		
251	18	53,94		
252	32,1	66,00	4,15	24,00
253	1,35	52,00	251	28,00
254	6,27	62,00	316	42,00
255	13,1	54,00	3,48	33,00
256	>10,000	89,19	13	29,40
257	7,4	48,88	3,9	10,96
260	>10,000	100,97	1,5	2,89
261	21	30,04	17	5,88
267	6	31,76		
269	86	21,18	48	1,00
270	1000	63,51	56	6,61
275	3	72,08		
286	2,6	34,65		
287	>10,000	84,50		
288	>10,000	74,54		
289	>10,000	86,27		
290	>10,000	52,41		
291	>10,000	96,52		
295	2,2	71,66	1,4	8,21
296	7,9	69,41	2,2	9,35
299	2,3		1,0	12,11
300	32		2,6	15,40
301	>10,000	109,56	2,6	76,20
303	95	23,85	30	1,00
309			23,0	47,00
310			3920	51,00
311	1,02	41,00		
312			58,7	35,00
313	5,03	49	50,6	29,00
316			24,1	76

Приклад 8

Аналіз викликаного стресом виведення калу *in vivo* (виведення калу протягом 1 години)

Цей аналіз оцінює виведення калу у мишей, підданих стресу в наслідок нового оточення, із засобами контролю для акліматизації.

Методи: В цих дослідженнях використовували дорослих самців мишей Crl:CD-1(ICR), вагою ~30-35г, мінімум по 10 мишей на дозовану групу. Одна група мишей була позначена, як акліматизована, або "не піддані стресу" засоби контролю. Цих контрольних мишей перемістили з колонії, де вони були поселені 3/клітку в полікарбонатних клітках з вільним доступом до їжі та води, до лабораторної кімнати. Мишей видалили з їх домашніх кліток та індивідуально поселили у клітки 20см в ширину ×20см в глибину ×15см у висоту, постачені дротовим сітчастим дном, де вони залишалися протягом 16-18 годинного періоду акліматизації до їх нового оточення. Мишам залишали вільний доступ до їжі та води протягом акліматизації. Інші групи мишей були позначені, як неакліматизовані, або групи, які піддавали "стресу". Кожну мишу в кожній групі зважували та вводили

внутрішньошлунково наповнювач або тестову сполуку за допомогою пероральної інтубації в 0,5% метилцелюлози. Мишам залишали вільний доступ лише до води протягом періоду дослідження. Після введення сполук, акліматизовані (контрольні), в також неакліматизовані (піддані стресу) миші були індивідуально поселені у клітки 20см в ширину ×20см в глибину ×15см у висоту, постачені дротовим сітчастим дном. Під клітки поміщали поглинаючий картон. Кількість фекальних гранул, виділених кожною мишею, визначали з щогодинними проміжками після поміщення мишей в індивідуальні клітки. Необроблені дані= кількість фекальних гранул/миша/год. Розраховували середнє виведення фекальних гранул для кожної тестової групи та результати виражали як відсоток середнього виведення фекальних гранул контрольної групи (акліматизована, не піддана стресу група, якій вводили лише наповнювач). Проводили ANOVA та використовували Tukey's Multiple Comparison Test, щоб порівняти середні значення, які розглядали як істотно різні, коли $P < 0,05$. Дані наведені в Таблиці X, XI та XII.

Таблиця X

Спол No.	доза (мг/кг)	Виведення калу (кількість гранул)					
		Конт- роль	NES	спол	NES % контр	спол % контр	спол % NES
18	30	2,3	3,8	3,1	166,7	137,8	82,7
50	30	2,3	7,0	3,3	304,3	143,5	47,1
55	30	3,9	14,1	8,3	361,5	212,8	58,9
57	30	3,9	14,1	7,6	361,5	194,9	53,9
58	30	2,3	7,0	3,9	304,3	169,6	55,7
75	30	3,1	9,1	6,4	293,5	206,5	70,3
75	30	1,9	3,9	1,4	206,7	73,3	35,5
78	30	3,6	7,3	3,3	202,8	91,7	45,2
79	30	3,6	7,3	7,1	202,8	197,2	97,3
80	30	3,6	7,3	5,5	202,8	152,8	75,3
80	30	3,9	13,1	10,3	335,9	264,1	78,6
85	30	5,4	12,0	7,9	222,2	146,3	65,8
87	30	7,3	12,9	10,3	176,7	141,1	79,8
89	30	5,0	11,6	6,4	232,0	128,0	55,2
90	30	3,1	12,9	10,3	416,1	332,3	79,8
91	30	3,1	12,9	8,9	416,1	287,1	69,0
92	30	3,6	11,1	9,2	308,3	255,6	82,9
93	30	3,6	11,1	5,0	308,3	138,9	45,0
94	30	2,7	9,1	9,4	337,0	348,1	103,3
95	30	2,7	9,1	8,5	337,0	314,8	93,4
97	30	7,3	12,9	4,8	176,7	65,8	37,2
102	30	5,7	15,0	3,4	263,2	59,6	22,7
103	30	7,3	12,9	10,2	176,7	139,7	79,1
107	30	5,7	15,0	13,1	263,2	229,8	87,3
111	30	7,2	10,3	4,4	143,1	60,8	42,5
112	30	7,2	10,3	7,2	143,1	100,0	69,9
114	30	7,2	10,3	7,8	143,1	108,3	75,7
118	30	5,4	12,0	7,2	222,2	133,7	60,2
133	30	5,5	12,1	9,9	220,0	180,0	81,8
143	10	3,7	13,6	9,1	367,6	245,9	66,9
143	30	7,5	9,2	5,2	122,7	69,3	56,5
144	30	3,7	13,6	11,5	367,6	310,8	84,6
178	30	3,2	8,8	5,5	275,0	171,9	62,5
192	10	5,4	12,5	10,5	231,5	194,4	84,0
194	10	5,4	12,5	11,8	231,5	218,5	94,4
194	30	8,1	11,0	4,2	135,8	51,9	38,2
194	30	3,1	4,8	4,9	154,3	157,5	102,1
194	30	3,7	14,0	6,2	378,4	167,6	44,3
196	10	3,7	14,0	9,2	378,4	248,6	65,7
196	30	1,1	9,5	4,3	863,6	390,9	45,3
199	10	2,7	10,5	9,1	388,9	337,0	86,7
199	10	3,8	13,1	10,8	344,7	284,2	82,4
205	30	3,3	9,5	2,3	287,9	70,7	24,6
206	10	3,8	13,1	8,6	344,7	226,3	65,6
207	10	5,6	9,4	8,3	167,9	148,2	88,3
207	10	7,7	13,0	5,0	168,8	64,9	38,5
207	10	5,7	12,8	6,6	225,9	116,5	51,6
207	10	2,9	12,8	5,3	441,4	182,8	41,4
207	30	3,5		3,2		91,4	
207	30	3,5	13,0	6,4	371,4	184,1	49,6
216	10	3,6	10,3	4,9	286,1	136,1	47,6
218	30	2,7	10,5	3,7	388,9	137,6	35,4
223	30	3,1	4,8	5,0	154,3	160,7	104,2
224	10	3,6	6,9	3,5	191,7	97,2	50,7
225	30	3,1	4,8	7,3	154,3	234,7	152,1

Таблиця XI: Дослідження вивільнення фекальних гранул у мишей залежно від

доз

Кількість гранул				Сполука (мг)							
Спол	контроль	NES	NES								
№.		(% контр)		0,3	0,5	1,0	3,0	5,0	6,0	10,0	30,0
75			235,7								
93	2,7	8,3	307,4				6,2		5,5	3,2	
97	6,1	11,6	190,2				14		7,5	3,5	
97	4,8	10,1	210,4				9,1		10,4	2,3	
102	5,3	10,7	201,9				6,9		4,5	2,22	
114	3,4	10	294,1				9,6		7,7	5,4	
200	3,556	8,8	247,5				8,1		8,2	5,8	
207	5,2	11,4	219,2	11,4			12		4,9		
207	4,8	8,6	179,2		9,4			8,6	6,7		
207	3,4	10,8	317,6						7,5	5,5	3,5
207	3,6	6,5	180,6				7,3		4,8	3,4	
224	2,2	9,6	436,4				7,6	7,2	4,2		

Таблиця XII: Дослідження вивільнення фекальних гранул у мишей залежно від доз: Обчислені результати

Спол №.	Сполука (% контролю)								Сполука (% NES)							
	0,3	0,5	1,0	3,0	5,0	6,0	10,0	30,0	0,3	0,5	1,0	3,0	5,0	6,0	10,0	30
75				223,			188,	100								
				8			1									
93				229,			203,	119				74,7			66,2	38,5
				6			7								7	5
97				226,			123,	57				119			64,6	30,1
				2			0								6	7
97				189,			216,	48				90,1			103	22,7
				6			7								7	
102				130,			84,9	42				64,5			42,0	20,7
				2											6	7
114				282,			226,	159				96			77	54
				4			5									
200				227,			230,	163				92,0			93,1	65,9
				8			6					5			8	1
207	219,			228,			94,2		10			104,			42,9	
	2			8					0			4			8	
207		195,			179,		139,			10			10		77,9	
		8			2		6			9			0		1	
207						220,	161,	103						69,4	50,9	32,4
						6	8							4	3	1
207				202,			133,	94				112,			73,8	52,3
				8			3					3			5	1
224			345,	327,			190,				79,1	75			43,7	
			5	3			9				7				5	

Приклад 9

Дослідження in vivo: викликаного стресом повного проходження їжі через шлунково-кишковий тракт (час дослідження проходження їжі 6 годин) Методи: Тваринами, що використовували в цих дослідженнях, були самці мишей CD-1, з середньою вагою ~30г. Методика: Миші були поселені в LAM з циклом 12 годин світла/12 годин темряви, з вільним доступом до їжі та води. За день до експериментів, мишей, що були позначені як "акліматизована" (не піддана стресу)

контрольна група, поміщали в індивідуальні клітки з дратовим сітчастим дном, забезпечували вільно їжу та воду. Акліматизована контрольна група перебувала в цьому новому оточенні протягом 16-18 годин до початку дослідження. В день експерименту, мишей, що були позначені як експериментальні групи, поселяли в домашні клітки, які поміщали в лабораторну кімнату, та залишали їх в домашніх клітках до початку часткового проходження дослідження. Мишам внутрішньошлунково вводили сполуки (обсяг

залишається незмінним при 0,1мл/10г ваги тіла) за допомогою перорального введення за 30 хвилин до введення карміну (червоний вітальний барвник, який не має ліко-адсорбуючих властивостей деревного вугілля) (0,25мл, 6% карміну в 0,5% метилцелюлози). Після введення кармінового маркеру кожну мишу поміщали в клітку з новим оточенням. Через одну годину після введення карміну, записували вивільнення фекальних гранул для кожної тварини. З щогодинними інтервалами після цього фекальні гранули перевіряли на присутність кармінового барвника. Кількість мишей, які виділили фекальні гранули, що містять кармін, в кінці кожної години після введення карміну, записували до тих пір, поки всі миші не виділили кармін в фекальних гранулах або до кінця шостої години після введення карміну, в залежності від випадку, що відбудеться раніше. Варіант цієї концепції стресу від нового оточення (NES) має використовувати такі ж самі

методики введення барвника та сполуки, але як фактор стресу (RS= стрес від обмеження) має використовуватися обмеження (позбавлення свободи в малій пластиковій трубці протягом 3 годин), з наступним поміщенням на дві години в індивідуальну клітку (загалом 5 годин проходження калу). Дані наведені в Таблиці XIII. Первинні дані є дискретними, тобто миша в групі лікування або проявляє, або не проявляє повне проходження їжі через шлунково-кишковий тракт (виділяють забарвлені фекалії). Таким чином, дослідження повного проходження їжі через шлунково-кишковий тракт у мишей (MEGIT) може бути закінчене в мишах, які є повністю акліматизованими (не піддані стресу), в цьому випадку дані виражають як % від контролю (лише наповнювач), або в мишах, яких піддають NES або RS, в цьому випадку дані виражають як % групи NES або RS, обробленої наповнювачем. Дані наведені в Таблиці XIII.

Таблиця XIII

Дослідження повного проходження їжі через шлунково-кишковий тракт у мишей				
(MEGIT або MEGIT-NES або MEGIT-RS*)				
Спол. доза	шлях	MEGIT-NES повне проходження їжі через шлунково-кишковий тракт за 6 год (% NES)	MEGIT повне проходження їжі через шлунково-кишковий тракт за 6 год % контр	MEGIT-RS MEGIT повне проходження їжі через шлунково-кишковий тракт за 5 год (% RS)
4	20 перор.			100
18	30 перор.	80		
75	30 перор.		125	
75	60 перор.		0	
75	100 перор.		0	
227	20 перор.			100
242	20 перор.			100
261	20 перор.			103,6
270	20 перор.			112,5
289	20 перор.			14,1

* RS = стрес від обмеження; NES = стрес від нового оточення

Приклад 10

Дослідження in vivo: проходження їжі через верхню частину шлунково-кишкового тракту

Методи: Тваринами, що використовували в цих дослідженнях, були самці мишей CD-1, з середньою вагою ~30г. Миші були поселені з циклом 12 годин світла/12 годин темряви, з вільним доступом до їжі та води. В день експерименту миші були розподілені на експериментальні групи, включаючи одну групу, який вводять лише наповнювач (~контроль). За 30хв. до введення кармінового барвника, тваринам вводили дозу наповнювача або наповнювач-плюс-сполука, мишей повертали до їх домашніх кліток після введення ліків. Після введення карміну, тварин або повертали до їх домашніх кліток (не піддані стресу), або індивідуально розміщали в такі ж металеві клітки, які використовуються у дослідженнях вивільнення калу або повного проходження їжі через шлунково-кишковий тракт, щоб викликати стрес від нового

оточення. Через одну годину після введення карміну, мишей вбивали шляхом дислокації шийних хребців, черевну порожнину розрізали посередині, видаляли тонку кишку з пілорусу до сліпої кишки, мезентерій відділяли для того, щоб викласти кишечник прямо та горизонтально - без натягнення. Вимірювали повну довжину кишечника та довжину кишечника, забарвленого о карміном, для того, щоб визначити відсоток верхньої частини шлунково-кишкового тракту, через яку відбувається проходження їжі, як вказано нижче: $\{(\text{Довжина кишечника, забарвленого карміном}) / (\text{Повна довжина кишечника})\} \times 100 = \% \text{ проходження їжі через верхню частину шлунково-кишкового тракту}$. Виражені дані були середніми всередині групи $\pm SD$ (або s.e.m.) та дані виражали як % контролю. Статистика: ANOVA з Tukey-Kramer post-hoc тестами та середні значення розглядали, як істотно різні, коли $P < 0,05$. Дані представлені в Таблиці XIV.

Таблиця XIV

Дослідження проходження їжі через верхню частину шлунково-кишкового тракту у мишей (MUGIT)

Спол. No.	доза (мг)	шлях	проходження їжі через верхню частину шлунково-кишкового тракту(% контр)
8	30	перор.	77,3
17	30	перор.	37,3
18	10	перор.	99,6
18	50	перор.	69,9
18	5	перор.	94,2
18	25	перор.	83,0
18	100	перор.	41,2
18	30	перор.	37,5
18	30	перор.	53,1
48	30	перор.	102,1
75	30	перор.	71,1
75	60	перор.	56,0
75	100	перор.	45,6
227	30	перор.	93,9
256	30	перор.	89,7
261	30	перор.	87,7
270	30	перор.	96,5
287	30	перор.	66,4
289	30	перор.	76,4
315	30	перор.	94,5

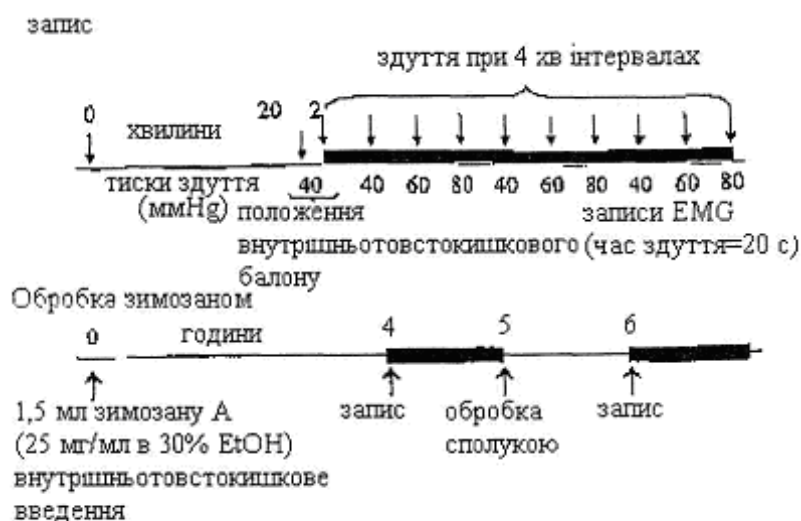
Приклад 11

Дослідження вісцеральної гіпералгезії

Метод: Щури були постійно оснащені електродами EMG в м'язах передньої черевної стінки. Здуття внутрішньотовстокишкового балону, використовуючи баростатний прилад, викликало зростання в записах EMG, які пов'язані з тиском. Контрольні реакції порівнюють з повторним стимулюванням через 4 години після введення зимозану до товстої кишки (Фіг.1). Вважають, що тварини, які мають вісцеромоторні реакції, вище 10%, для, принаймні, двох тисків здуття, проявляють вісцеральну гіпералгезію.

Сполука 18 в 5 щурах при повторних здуттях 40мм Hg, введена з дозою 30мг/кг, в.ч., блокує гіпералгезійну реакцію на колоректальне здуття після зимозану (Фіг.2 та Фіг.3).

Агоністична або антагоністична активність сполук за винаходом "на капа опіоїдному рецепторі може бути визначена за допомогою відомих методів, наприклад, за допомогою методики, описаної [S. Giuliani, A. Lecci, M. Tramontana, C. A. Maggi, Role of kappa opioid receptors in modulating cholinergic twitches in the circular muscle of guinea-pig colon. Brit J Pharmacol 119, 985-9 (Nov, 1996)].



Фіг.1

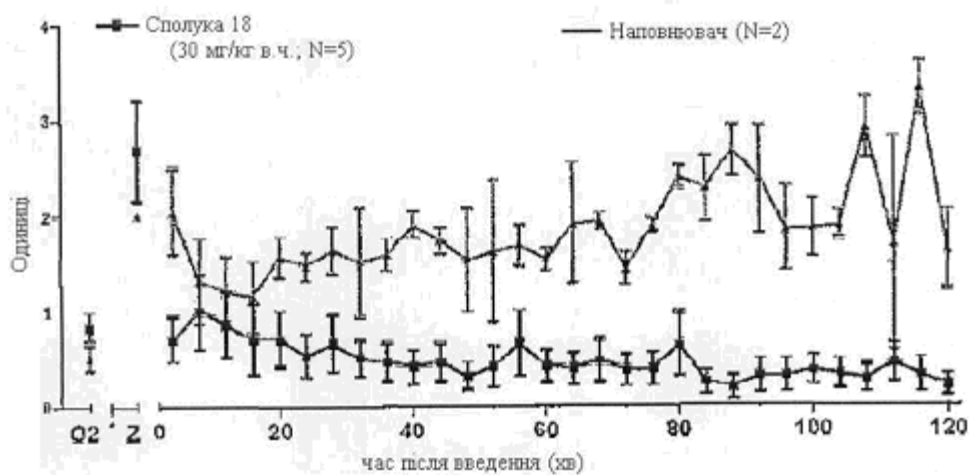


Fig.2

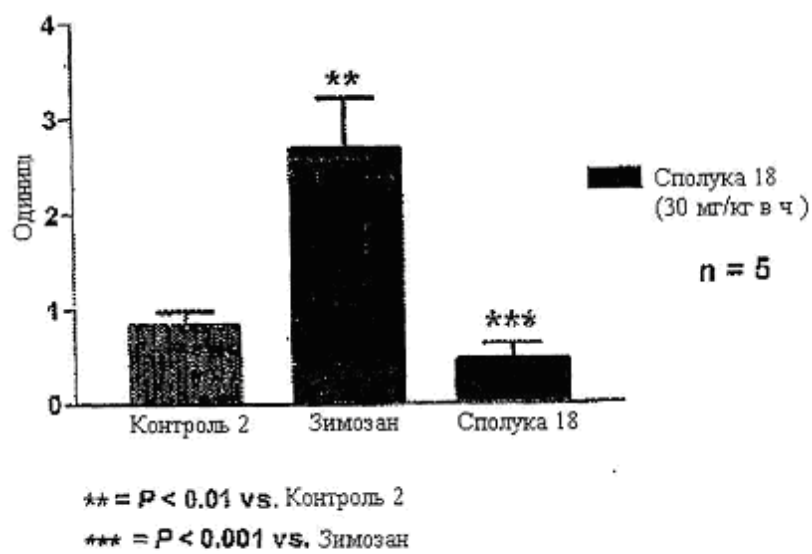


Fig.3